



Faculté de médecine

Année 2019/2020

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
par

Tillia BONVENT

Née le 10 juillet 1991 à PERTUIS (84)

TITRE

**Morbi-mortalité des exacerbations aiguës de fibrose pulmonaire
idiopathique**

Présentée et soutenue publiquement le **12 octobre 2020** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Patrice DIOT, Pneumologie, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Laurent PLANTIER, Physiologie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Antoine GUILLON, Réanimation médicale, MCU-PH, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Marion CAMPANA, Pneumologie, PH – CHR Orléans

Docteur Thomas FLAMENT, Pneumologie, PH – CHU Tours

Directeur de thèse : Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, Pneumologie, Faculté de Médecine – Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURE'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Philippe ARBEILLE

Pr Catherine BARTHELEMY

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Pierre COSNAY

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr. Dominique GOGA

Pr Alain GOUDEAU

Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ

Pr Gérard LORETTE

Pr Roland QUENTIN

Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P.BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
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
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC DE PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique

MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs
POTIER Alain.....Médecine Générale
ROBERT Jean.....Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BARBIER Louise.....	Chirurgie digestive
BERHOUET Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DENIS Frédéric.....	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLOIN Antoine.....	Réanimation
GUILLOIN-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie

IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BOREL Stéphanie.....	Orthophonie
NICOGLLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILLOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

Pour l'Ethique Médicale

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

Aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, pour m'avoir accompagné tout au long de mon cursus, pour m'avoir transmis votre savoir avec passion et bienveillance, merci pour votre disponibilité durant la préparation de mes travaux de mémoire et de thèse.

A Monsieur le Professeur Patrice DIOT, je tiens à vous témoigner tout mon respect pour vos compétences et votre pédagogie. Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse.

A Monsieur le Professeur Laurent PLANTIER, pour tous vos enseignements, votre enthousiasme et votre rigueur scientifique.

A Madame le Docteur Marion CAMPANA, c'est un honneur de te compter parmi les membres de mon jury, tes compétences, ta rigueur, ta bienveillance font de toi une excellente médecin que j'apprécie et respecte profondément. J'ai hâte de travailler à tes côtés pour que tu continues à me transmettre ton savoir comme tu l'as déjà fait jusqu'ici.

A Monsieur le Docteur Thomas FLAMENT, pour savoir rester de promotions en promotions aussi présent pour les internes dans les bons comme dans les mauvais moments, pour ta pédagogie, ta gentillesse et ton amour de la pneumologie. Merci de nous faire rire, de nous faire grandir pour finalement prendre notre envol sans jamais oublier tout ce que tu as fait pour nous. Merci pour toutes ces valeurs que tu m'as transmises, je les transmettrai à mon tour.

A Monsieur le Docteur Antoine GUILLON, vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse, soyez assuré de ma sincère reconnaissance

A toute l'équipe du service pneumologie du CHU de Tours :

Au Docteur Éric PICHON, pour m'avoir encadré et encouragé durant mes stages au CHU et plus particulièrement mon premier semestre d'internat, merci pour vos enseignements précieux. Débuter ma carrière à vos côtés a été un grand honneur, merci de m'avoir transmis votre passion pour l'oncologie thoracique.

Au Docteur Delphine CARMIER, merci de m'avoir transmis ton savoir dans le domaine de l'oncologie thoracique qui m'a conforté dans mes choix de carrière.

Au Docteur Julie MANKIKIAN, symbole du « Women Power », tu es un modèle pour moi. Merci pour tes enseignements, ta rigueur, ton implication auprès de tes patients, j'ai beaucoup appris à ton contact.

Au Docteur Pascal MAGRO, pour ta bienveillance, ta gentillesse et tes enseignements.

A l'ensemble du personnel, infirmier(e)s, aides soignant(e)s merci pour votre accueil, votre soutien, votre travail au quotidien, je suis ravie d'avoir pu travailler à vos côtés.

A Christèle et Sylviane, pour votre bienveillance, votre patience. J'ai adoré passer des moments avec vous lors de mes passages au CHU. Merci à ma Stéphanie, une belle rencontre, merci pour ta bonne humeur, ta douceur, toi seule savais me redonner le sourire certains jours. Tu vas beaucoup me manquer. Merci à ma Juju nationale pour tes compétences et ton humour et ton caractère de feu que j'aime tant. Merci aussi à ceux que j'ai eu la chance de croiser Marie, Jess, Anne, Aurore, Prudencia, Manon, Karena, Pascalou, Manuela, Mélanie, Nadia, Pierre Marie, Raphaëlle et tant d'autres....

A toute l'équipe de l'hospitalisation de jour, une équipe au top, très compétente, un soutien infaillible, merci à tous.

A toute l'équipe du service de pneumologie d'Orléans.

Au Docteur MOREL, pour vos valeurs, votre sincérité, vos compétences, votre pédagogie, votre bienveillance et votre gentillesse. Autant de qualités qui ne peuvent que donner envie de travailler à vos côtés. Merci pour votre soutien et merci de me donner envie d'aimer et de transmettre la pneumologie chaque jour comme vous le faites si bien.

Au Docteur Maud RUSSIER, un modèle de beauté, de classe, d'humour et de savoir pneumologique. La pneumologie Orléanaise a de la chance de t'avoir.

Au Docteur Nafissetou SANFO, j'ai eu le plaisir de travailler avec toi lors de mon semestre en hôpital de jour, merci pour ta douceur lors de journées parfois rudes, ta bienveillance sans faille et ton savoir.

Au Docteur Azzedine YAICI, merci de savoir égayer nos journées avec ton sourire ravageur et ton humour à toutes épreuves. Merci pour tous tes enseignements et tes conseils.

Au Docteur Camille TECHOUÉYRES féministe et ouverte sur le monde, merci pour ta curiosité insatiable, ton savoir et tes conseils en statistiques et dans bien d'autres domaines.

Au Docteur Karim EL KHALIL, pour votre rigueur, votre pédagogie et vos précieux enseignements.

Au Docteur Bertrand LEMAIRE, pour votre gentillesse inégalable, votre bienveillance rassurante et vos enseignements.

Au Docteur Adrien DIXMIER et Sylvie DRUELLE merci pour votre bienveillance et votre gentillesse.

À toute l'équipe de pneumologie d'Orléans. Merci de m'accueillir parmi vous. J'ai hâte de travailler à vos côtés.

Aux médecins de radiothérapie à Orléans :

Docteur Thierry WACHTER pour votre bienveillance et vos enseignements, Docteur Mélanie FESNEAU pour ta gentillesse, à nos séances de glissade en chambre, qu'elles soient encore nombreuses et sans fractures si possible, Docteur Hélène TASTE GEORGE pour ta pédagogie et ton humour darky qu'on adore, Docteur Élise CHAMPEAUX ORANGE pour ta rigueur, ta bonne humeur et merci de penser à mon épanouissement sportif même si je ne suis pas une grande sportive, Docteur Olivier MUNIER, pour ta bienveillance et merci de nous faire découvrir des dossiers toujours plus rebondissants et challengeants en salle(vive l'ORL), Docteur Remy LELOUP, pour vos enseignements.

À mes co-internes de radiothérapie Mathieu merci pour nos séances de psychothérapie de soutien et papotage en tout genre qui font du bien au moral , merci de transmettre ton savoir avec autant de modestie et de gentillesse , tu as toutes les qualités pour devenir un excellent médecin sois en sûre , Antoine, le secrétariat de dermatologie n'aura jamais été aussi bien tenu , merci pour ton humour, ta bienveillance et tes connaissances vastes(#antisocial#vivelesmolluscum), Florian , jeune padawan mais déjà si prometteur , merci pour ta gentillesse , ton professionnalisme et merci pour nos après midi « copines » accompagnées de ta fidèle enceinte. Merci vous êtes ma « team », sans vous ces mois de durs labeurs auraient eu un goût plus amer.

A toutes les belles rencontres que j'ai fait pendant mon parcours en pneumologie :

Marion F, ma FERRERATOR, tu une véritable amie que j'aime sincèrement et que j'admire tant sur le plan professionnel que personnel. Ta sincérité, ton humour, ta gentillesse, ta persévérance, ta modestie et ton talent inégalé pour la pâtisserie (que j'apprécie particulièrement), font de toi une personne à part comme on en croise peu sur sa route. Je te souhaite de relever tous les défis, de battre tous les records car je sais que tu en es capable et que tu le feras en restant fidèle à toi même.

Chacha, mon infectiologue préférée, on attraperait presque une tutu XDR pour trainer avec toi, blague à part je suis très heureuse de t'avoir dans ma vie. Tu es une aventurière et je ne sais pas où l'avenir te portera mais je te souhaite des aventures mémorables, des séances de plongées de folie, des paysages à couper le souffle et des rencontres inoubliables et surtout n'oublies pas ta petite tillius qui attendra que tu lui racontes toutes tes aventures avec impatience.

Nhélène, merci d'être mon modèle, mon inspiration professionnelle, merci pour ta douceur, ta patience, ton savoir sans limite et ta gentillesse. Je suis très heureuse que ta famille se soit agrandi, tu mérites tout le bonheur du monde.

À ma Robichou Metivier, je n'oublierai jamais ce premier semestre haut en couleur à tes côtés. Merci d'avoir rendue le début de mon internat plus doux et tellement plus drôle. Merci pour l'ordinateur près de la fenêtre, merci pour ta bienveillance, ton humour (même si il était surtout dirigé contre ma personne) , et ton soutien.

Sophie V merci pour ta douceur, ta gentillesse, je suis ravie de t'avoir rencontré.

Sylvie merci pour cette année de M2 où je t'ai redécouverte, merci pour ce week-end de folie dans le sud, je suis ravie d'être retournée sur les bancs de l'école à tes côtés, je te souhaite le meilleur pour la suite.

Xing merci d'avoir partagé ces semestres avec moi dans la bonne humeur, merci pour ton soutien, merci pour ton professionnalisme, je te souhaite de réussir tout ce que tu entreprendras.

Marion T et Etienne, vous êtes géniaux, Mauricette a de la chance d'avoir des parents comme vous, j'ai hâte de la rencontrer.

Pauline et Axelle mes lolitas blabla préférées, j'adore nos séances de papotage et nos délires, j'espère qu'il y en aura encore beaucoup d'autres par la suite. Et à tous les autres membres de la grande famille des pneumologues : Mada, Guillaume, Fanny (et les Fafa), Timothée, Nicolas, Alexandre, Mélanie, Coco, Yan Min, Marie, Catherine, Betsega, Marion P et Mathieu.

À tous ceux que j'ai eu la chance de rencontrer pendant le reste de mon cursus :

Seda pour ton professionnalisme, ta bienveillance et ta gentillesse, merci pour ton soutien sans faille.

Sophie pour ton soutien en tant que co M2, pour nos délires, nos confidences et nos séances sushis/potins avec Seda.

Baris pour votre rigueur, votre encadrement bienveillant et votre pédagogie. Merci de m'avoir fait découvrir l'univers de la science avec autant de passion.

Alexia et Mariana mes wild girls, mes réanimatrices de choc, indomptables et rebelles, merci d'avoir illuminé mes journées pendant 7 mois, j'ai adoré les moments passés avec vous et j'espère qu'il y en aura beaucoup d'autres.

À toute l'équipe de la réanimation Gustave Roussy : Yorick, Sonia, Momo, Éloïse, Angélique, Thomas, Gaël, Mélody, Leila, Audrey, Christelle, Amadou, Sellou, Rémi, Isabelle, Stéphanie, Sophie, Barbiche, Edwige, Sophie, Mélanie, Alain, Anthony, Nolwenn, Frank et tant d'autres. Une équipe de choc pour affronter le COVID. À Annabelle STOCLIN pour ta rigueur, ta pédagogie, pour m'avoir transmis ton savoir en fibroscopie bronchique avec bienveillance et passion.

À Clarisse et Nico pour nos fous rires, nos soirées bouffes et nos confidences.

À mes co internes d'infectiologie : François, Simon et Germain, merci pour ces moments uniques.

Et à ma famille d'adoption :

Sarah, ma doudou d'amour, un rayon de soleil même les jours les sombres, un concentré d'amour, de gentillesse et de douceur. C'est un honneur et un plaisir infini de t'avoir dans ma vie et je bénie le jour où je t'ai rencontré. Tu vas mettre au monde un petit ange, qui comme sa maman, éclairera le monde de sa beauté et de sa bonté. Je te promets de l'aimer autant que je t'aime.

Amélie, pour nos confidences, nos délires, pour ton soutien, pour ton amitié précieuse, pour nos moments partagés et à ceux que nous partagerons encore.

Au reste de la TEAM CHARTRES : Pablito, Paul, Mathilde, Bienvenu, Jennifer, Pablo, Seb, Marion et Roxane. Merci pour ces moments uniques et inoubliables.

Cecilia, ma bichette, à nos fous rires, nos confidences, tu as ta place dans mon cœur et ni le temps ni la distance ne pourront entacher notre belle amitié.

À Monique pour ton soutien dans les moments difficiles et pour ta sincérité et Clotilde pour notre amitié d'enfance qui traverse les décennies.

Mes remerciements vont également à mes ami(e)s et à ma famille :

Mes 4 sœurs de cœur :

- À nos 15 ans d'amitié :

Nadou, pour nos souvenirs innombrables, nos secrets partagés, nos rêves d'enfance, nos coups de blues, nos coups de cœur ...Ton amitié n'a pas de prix, tu es indispensable et je n'imagine pas ma vie sans toi à mes côtés. Plus qu'une amie tu es ma sœur et je sais que nous traverserons la vie et les épreuves qu'elle nous réserve ensemble, envers et contre tout.

Jen, ma guerrière, ma business women, tu m'impressionnes chaque jour par ton enthousiasme, ton charisme et ta force. Ce que la vie ne t'a pas donné tu le prends avec détermination et courage. Merci de l'honneur que tu me fais d'être mon amie, ma sœur. Je sais que tu réussiras tout ce que tu entreprendras et bien plus encore, car rien ne te résiste et je serai toujours là pour te le rappeler.

- Aux 3B :

Boubou, ma merveilleuse et chère amie, ma chirurgienne adorée, nous avons ri aux larmes et pleuré de joie ensemble, souffert ensemble, rêvé ensemble, douté ensemble, voyagé ensemble, galéré ensemble. Tu es tellement courageuse et forte que je voudrais te l'écrire dans les étoiles pour que tu ne l'oublies jamais et que tu y penses tous les soirs en regardant le ciel. Tu as affronté beaucoup d'épreuves et tu as

toujours continué a distribué de l'amour autour de toi malgré tout...merci de rendre ma vie plus belle en m'offrant cette amitié unique, infinie et indestructible.

Buff, ma globe trotteuse, mon enfant sauvage, à ton contact j'ai envie d'être plus libre, plus courageuse, plus folle, plus vraie. Tu es une véritable source d'inspiration au quotidien. Avec toi je veux vivre des aventures à n'en plus finir, partout où la vie nous portera et jusqu'au bout du monde. Ton amitié me porte vers le haut, si haut qu'ensemble nous pourrions aller au-delà des nuages.

À mes autres amis de longue date :

Kevin, pour m'avoir aidé à supporter les années lycée, pour savoir me faire mourir de rire jusqu'à ne plus savoir m'arrêter, pour savoir me remonter le moral avec un simple sourire. Merci d'être là mon kéké.

Axou, pour ton esprit ouvert et ta curiosité sans fin, pour ton humour à toute épreuve et pour ton amitié sans faille.

À Annick GOUX pour ton courage, ta sincérité, ta générosité et ta gentillesse envers tous ceux qui ont la chance de te côtoyer. Merci pour tes petits plats pleins d'amour, pour ton soutien en toutes occasions. Merci d'avoir su me faire une place dans vos vies.

À Michel GOUX pour ton humour qui sait me rendre le sourire, pour ton rire de viking qui sait faire vibrer nos cœurs, pour ton hospitalité, ta gentillesse, pour tes plaidoyers sur l'histoire de la France, de la religion et du PSG qui illumine les repas de famille (enfin sauf quand tu parles de politique).

Merci à toute la famille GOUX Emma pour être quelqu'un de vrai et sincère et pour ignorer les gens à qui ça ne convient pas, je t'adore et j'ai hâte de te voir en mariée, Bernard pour ta gentillesse , Denis pour ton humour , ta bienveillance et pour me donner presque envie d'aimer les maths , Anne et Stéphane pour votre gentillesse , votre générosité et votre goût pour l'aventure et la découverte, à Shalane pour tous les petits cadeaux que tu me fabriques et que je garde précieusement , à Izia, pour ton sourire ravageur. À mémé et pépé MABILAIS, les quelques moments passés à vos côtés resteront gravés dans ma mémoire, reposez en paix.

À tatie Viviane pour ton courage, ta ténacité qui sont des sources d'inspiration pour ceux qui t'aiment et t'admirent, tu vas y arriver j'en suis sûre.

À Yannis, Michelle, et Naïma, pour nos souvenirs d'enfance, même si la vie nous a séparé, je vous remercie pour les moments heureux que nous avons partagés.

À ceux qui sont parti trop tôt Francky, Georgette, papi Yves, tonton Raymond et Christian. Merci d'avoir fait partie de ma vie.

À ma mamie, à ton départ j'ai perdu une partie de moi, mais tu vis encore à travers chaque rayon de soleil sur mon visage quand j'ai froid, chaque arc-en-ciel après un orage et chaque étoile filante dans la nuit noire. Je sais que tu me protèges de là-haut et je ferai tout pour te rendre fière.

À mon stou, pour me donner envie de t'aimer plus fort chaque jour, pour me donner confiance en l'avenir car je sais que tu seras à mes côtés, pour rendre chaque moment avec toi unique et inoubliable. Merci d'être un homme bon et droit qui répand la gentillesse autour de lui. Merci de remplir ma vie d'amour et de joie. Merci d'être ma moitié.

Et pour finir à mes parents :

À mon Didier pour être le meilleur papa, pour m'avoir transmis tes valeurs et ta ténacité, pour avoir su me guider à travers les obstacles, pour m'avoir aidé me relever quand je suis tombée, pour avoir toujours cru en moi. Merci de me donner la force chaque jour de te rendre fière. Je t'aime.

À ma maman, comment te dire merci en quelques mots, une thèse entière ne suffirait pas à te témoigner ma gratitude et mon amour infini. C'est avec les yeux mouillés de larmes que j'écris ces mots car je suis submergée par les émotions quand je pense à tout ce que tu as traversé pour me permettre d'arriver où je suis aujourd'hui. Merci d'avoir rempli mon cœur d'amour et de tendresse depuis mon premier souffle, merci d'avoir toujours su m'ouvrir toutes les portes même si tu as dû les enfoncer pour moi, merci de m'avoir protégé des préjugés et des jugements quand j'étais trop fragile pour les assumer et merci de m'avoir appris à les affronter quand j'ai été prête pour le faire. Merci d'avoir été si forte quand la vie ne t'a pas fait de cadeau, tu m'as transmis cette force et c'est elle qui me donne le courage aujourd'hui de tout affronter la tête haute. Merci de m'avoir permis de croire en mes rêves et merci de m'avoir donné les moyens de les accomplir. Te rendre fière aujourd'hui est le plus grand des honneurs et la plus belle des récompenses. Je t'aime.

Je dédicace cette thèse à la meilleure maman du monde.

Résumé

Titre : Morbi-mortalité des exacerbations aiguës de fibrose pulmonaire idiopathique

Introduction : Les exacerbations aiguës (EA) de Fibrose Pulmonaire Idiopathique (FPI) sont définies comme une aggravation aiguë de dyspnée associée à de nouvelles condensations et/ou opacités en verre dépoli sur le scanner thoracique, après l'exclusion des autres diagnostics différentiels. Elles seraient responsables de 40% des décès chez les patients atteints de FPI. Notre hypothèse est que les patients atteints de FPI présentant une EA ont aussi une morbidité importante liée à la dégradation de leur fonction respiratoire. L'objectif principal de notre étude était de comparer la morbi-mortalité des patients atteints de FPI, après une hospitalisation pour une dyspnée aiguë, selon qu'ils aient présenté une EA ou une autre cause de dyspnée.

Matériel et méthodes : Nous avons analysé 99 dossiers de patients atteints de FPI hospitalisés entre mars 2007 et juin 2020. Nous avons étudié deux populations : les patients hospitalisés pour EA (58 patients), et ceux hospitalisés pour une autre cause de dyspnée aiguë (41 patients). Nous avons comparé les paramètres épidémiologiques, cliniques, fonctionnels respiratoires, d'imagerie et les traitements reçus avant, pendant et après l'hospitalisation des patients du groupe EA et du groupe « autres causes de dyspnée aiguë ».

Résultats : Alors qu'il n'y avait aucune différence préhospitalière entre les deux groupes, les patients du groupe EA avaient une présentation clinique et scanographique plus sévère (score MMRC, taux d'oxygène et score de verre dépoli) pendant l'hospitalisation et avaient un risque de mortalité hospitalière de 21% contre 5% pour les patients hospitalisés pour une autre cause de dyspnée aiguë ($p=0,038$). Après l'hospitalisation, les patients du groupe EA présentaient une aggravation plus importante de la fonction respiratoire que les autres patients (-1,6% de capacité vitale par mois contre -0,7% dans le groupe « autres causes de dyspnée aiguë » ; $p=0,049$). Cette aggravation semble être en lien avec la persistance des opacités en verre dépoli et l'aggravation de la fibrose sur le scanner thoracique après l'EA. Nous n'avons pas retrouvé de facteurs prédictifs d'apparition de l'EA ou prédictifs de mortalité.

Conclusion : Notre étude montre que dans l'histoire naturelle de la FPI, l'existence d'une EA grève le pronostic par une surmortalité mais aussi une sur-morbidité clinique, fonctionnelle et radiologique, sans qu'elle ne soit pour autant prévisible.

Mots clés : Fibrose pulmonaire idiopathique, exacerbation aiguë

Abstract

Title : Morbid-mortality of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis

Introduction : Acute Exacerbations (AE) of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) are defined as an acute worsening of dyspnea associated with new condensations and/or groundglass glass opacities on chest computed tomography (CT) after exclusion of other differential diagnoses. They are thought to be responsible for 40% of deaths in IPF patients. Our hypothesis is that IPF patients with AE also have significant morbidity related to impaired lung function. The main objective of our study was to compare morbidity and mortality of IPF patients after hospitalization for acute dyspnea according to whether they had AE or another cause of dyspnea.

Materials and methods : We analysed 99 files of IPF patients followed between March 2007 and June 2020. We studied 2 populations : patients hospitalized for AE (58 patients), and those hospitalized for another cause of acute dyspnea (41 patients). We compared the epidemiological, clinical, respiratory functional, imaging data and treatment received before, during and after hospitalization of the 2 groups.

Results: While there was no prehospital difference between the 2 groups, patients in the AE group had a more severe clinical and CT presentation (MMRC score, oxygen level and groundglass score) and had 21% of mortality risk during hospitalization compared to 7% for patients hospitalized for another cause of acute dyspnea ($p=0,038$). After hospitalization, patients in the AE group had a more significant worsening of respiratory function than other patients (-1.6% of vital capacity per month versus -0.7% in the "other causes of acute dyspnea" group $p=0.049$). This worsening appears to be related to the persistence of groundglass opacities and the worsening of fibrosis on the chest CT after AE. We found no predictive factors of the onset of AE or predictive of mortality.

Conclusion : Our study shows that, in the natural history of IPF, the existence of AE is associated with higher mortality but also with clinical, functional and radiological over-morbidity, without being predictable.

Key Words: Idiopathic pulmonary fibrosis, acute exacerbation

Table des matières

ABRÉVIATIONS	16
I. INTRODUCTION.....	17
II. HYPOTHÈSE ET OBJECTIF.....	19
III. MATÉRIELS ET MÉTHODES	19
A. Design et population.....	19
B. Ethique	20
C. Données de population	20
D. Données tomodensitométriques.....	20
E. Paramètres concernant la prise en charge thérapeutique de l'EA.....	21
F. Évaluation avant /après EA	21
G. Statistiques	22
IV. RÉSULTATS	22
A. Données épidémiologiques, cliniques, biologiques, fonctionnelles	22
B. Comparaison entre les deux groupes de patients hospitalisés pour dyspnée aiguë(avec ou sans EA)23	
C. Mortalité au cours de l'EA	24
V. DISCUSSION	25
A. Population étudiée	25
B. Mortalité à J90 après une hospitalisation pour EA	26
C. Morbidité de l'EA de FPI.....	28
D. Limites	29
VI. CONCLUSION	30
VII. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	31
VIII. TABLEAUX ET FIGURES	34

ABRÉVIATIONS

CYC :	Cyclophosphamide
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
J :	Jour
LBA :	Lavage Broncho-Alvéolaire
LDH :	Lactate déshydrogénase
MMRC :	Modified Medical Research Council dyspnea scale
M :	Mois
NAC :	N-acétylcystéine
OLD :	Oxygène Longue Durée
PA :	Paquets-Année
PIC :	Pneumopathie Interstitielle Commune
RGO :	Reflux Gastro-Oesophagien
TDM :	Tomodensitométrie
VD :	Verre Dépoli
VR :	Volume Résiduel
VEMS :	Volume Expiratoire Maximal Seconde

I. INTRODUCTION

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une forme de pneumopathie interstitielle fibrosante chronique, progressive, irréversible, de cause inconnue, survenant principalement chez les personnes âgées et limitée aux poumons. Il s'agit d'une maladie rare dont la prévalence a été estimée à 1,25-23,4/100 000 habitants et l'incidence à 0,22-7,8/100 000 habitants par an en Europe. Définie auparavant comme une maladie inflammatoire, la FPI est actuellement considérée comme une maladie induite par des lésions de l'épithélium. Un épithélium pulmonaire vieillissant et dysfonctionnel, exposé à des microlésions récurrentes, entraîne des tentatives de régénération défectueuses et une transition épithélio-mésenchymateuse aberrante entraînant la formation de fibrose interstitielle par l'action des myofibroblastes (1). Elle se caractérise par une aggravation progressive de la dyspnée et de la fonction pulmonaire. Elle est également associée à un mauvais pronostic. La dyspnée d'effort évolue généralement sur une période de plusieurs mois à plusieurs années. L'histoire naturelle de la FPI est très hétérogène et imprévisible au niveau individuel. On estime que 25 % des patients vivront plus de cinq ans après le diagnostic ; la survie médiane dans plusieurs études est de deux à trois ans après le diagnostic (2). La majorité des patients progressent relativement lentement dans le temps (communément appelés "progresseurs lents") et une minorité de patients connaît un déclin et un décès rapide en quelques mois ("progresseurs rapides") (3). La maladie évolue en l'absence de traitement vers l'insuffisance respiratoire chronique restrictive et le décès. Chaque année, environ 10 à 20 % des patients atteints de FPI présentent une exacerbation aiguë (EA).

Le rapport du groupe de travail international a proposé en 2016 de nouveaux critères pour définir une EA de FPI (4) : 1/ Diagnostic antérieur ou simultané de fibrose pulmonaire idiopathique ; 2/ Aggravation aiguë ou développement d'une dyspnée d'une durée généralement inférieure à un mois ; 3/ Scanner thoracique avec nouvelle(s) condensation(s) et/ou opacités bilatérales en verre dépoli superposées aux anomalies sous-jacentes de FPI ; 4/ Dégradation respiratoire non entièrement expliquée par une insuffisance cardiaque. L'étiologie de l'EA de la FPI reste incertaine. Il a été évoqué une accélération intrinsèque de l'atteinte fibrosante sous-jacente, ou une réaction à des événements externes entraînant des lésions pulmonaires aiguës et des dommages alvéolaires diffus histopathologiques. (4)

La faible capacité vitale forcée (CVF) s'est avérée être le facteur de risque constant d'exacerbation aiguë de la FPI (5,6). D'autres paramètres physiologiques ont été associés à un risque accru d'EA, notamment une faible capacité de diffusion du monoxyde de carbone

(DLCO) (7), une faible distance parcourue au test de marche de 6 minutes (7), une hypertension pulmonaire (44), un défaut d'oxygénation (7), une augmentation de la dyspnée (7) et un déclin récent de la CVF (8). Parmi les autres facteurs de risque possibles d'exacerbation aiguë de la FPI, on peut citer le jeune âge (inférieur à 60 ans) (9), les comorbidités cardiovasculaires (7) et un indice de masse corporelle élevé (8). Les antécédents personnels d'EA ont également été associés à un risque accru de nouvel épisode d'EA (10). Le risque d'exacerbation est augmenté lors des pics de pollution à l'ozone et au dioxyde d'azote (6).

La grande majorité des patients présentent une dyspnée et une hypoxémie sévère, et dans certains cas de la fièvre. Une toux et un syndrome grippal peuvent être présents. Les signes cliniques comprennent la tachypnée, la cyanose et la majoration des crépitations inspiratoires bilatérales (10). Le scanner thoracique est central pour évoquer le diagnostic d'EA. Les anomalies scanographiques caractéristiques correspondent à des opacités en verre dépoli d'apparition récente et/ou des condensations sur fond de fibrose sous-jacente (opacités réticulaires intra-lobulaires et bronchectasies de traction et nid d'abeille). Une étude a suggéré que la distribution périphérique par rapport à la distribution multifocale ou diffuse sur le scanner était prédictive de la survie chez les patients atteints de FPI (11) (**Figure 4**). Cependant, une autre étude n'a pas pu confirmer ces résultats (12). L'exacerbation aiguë de FPI est une urgence thérapeutique en raison de son mauvais pronostic. Cependant les stratégies thérapeutiques mises en œuvre sont fondées sur de faibles niveaux de preuve, faute d'études de qualité suffisante. Les corticoïdes en bolus sont couramment prescrits et cités par les recommandations internationales (13,14). Des observations isolées ont suggéré un bénéfice des immunosuppresseurs. Les résultats de l'étude EXAFIP sont attendus pour 2020 (15). La ciclosporine A a également été utilisée, sans résultat concluant. Un traitement anticoagulant peut être prescrit en cas d'aggravation aiguë des symptômes avec suspicion de maladie veineuse thrombo-embolique (13). Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation de la pirféridone et du nintédanib dans le traitement curatif des exacerbations aiguës mais on peut rappeler que le nintédanib administré en traitement de fond diminue l'incidence des exacerbations dans les essais INPULSIS (13).

L'exacerbation aiguë de FPI est généralement associée à un mauvais pronostic. Les EA seraient responsables de 40% des décès dus à la FPI (4). La survie moyenne après une EA est inférieure à un an et la mortalité à 90 jours est d'environ 50 % (16). L'insuffisance respiratoire due à l'exacerbation aiguë de FPI est associée à une mortalité hospitalière élevée ; dans la plupart des cas supérieure à 50 % (4). Peu d'études se sont intéressées à la morbi-mortalité des EA.

II. HYPOTHÈSE ET OBJECTIF

Notre hypothèse est que les patients survivants à une EA présentent une morbidité plus importante liée à une dégradation de leur fonction respiratoire comparativement aux patients n'ayant pas fait d'EA.

L'objectif principal de notre étude était de comparer l'évolution de la fonction respiratoire des patients atteints de FPI après une hospitalisation pour une dyspnée aiguë selon qu'ils aient présenté une EA ou une autre cause de dyspnée aiguë.

Pour cela nous avons réalisé une étude rétrospective sur tous les patients atteints de FPI hospitalisés dans le service de pneumologie du CHU de Tours pour dyspnée aiguë entre juin 2007 et juin 2020 et nous avons analysé la morbi-mortalité.

III. MATÉRIELS ET MÉTHODES

A. Design et population

Ce travail est une étude rétrospective monocentrique effectuée sur le CHU de Tours. Elle reprend 99 dossiers de patients ayant une FPI suivie entre mars 2007 et juin 2020 (**Figure 3**). Nous avons divisé cette population en deux groupes : les patients dont la première hospitalisation pour dyspnée était liée à une EA et les patients hospitalisés pour une autre cause de dyspnée aiguë mais n'ayant pas les critères d'EA. Dans ce deuxième groupe les étiologies de dyspnée aiguës pouvaient être une infection, une poussée d'insuffisance cardiaque, une progression de cancer pulmonaire, une exacerbation d'asthme ou de BPCO ou une autre cause de dyspnée aiguë (aggravation d'hypertension artérielle pulmonaire, embolie pulmonaire et pneumothorax). Ces deux groupes étaient composés respectivement de 58 et 41 patients. Les critères diagnostiques de FPI et ceux d'EA étaient répertoriés et vérifiés (**Figures 1 et 2**).

B. Ethique

En accord avec la législation française, un consentement éclairé et l'accord d'un comité d'éthique ont été obtenus (enregistrement le 3/06/19, numéro de projet : 2019 044).

Les données ont été rendues anonymes et collectées en accord avec les recommandations de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

C. Données de population

Concernant les données épidémiologiques, nous nous sommes intéressés au sexe, à l'âge, au tabagisme (actif, sevré ou absent), au reflux gastro-œsophagien (RGO), aux antécédents et plus particulièrement aux maladies cardiovasculaires (cardiopathies, accidents vasculaires cérébraux, artérites oblitérantes des membres inférieures, maladies thromboemboliques veineuses, dyslipidémies, hypertension artérielle, diabète). Par ailleurs, la présence d'un cancer pulmonaire associé a été spécifiée. 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 qu'à la durée des hospitalisations.

Les données cliniques relevées étaient le poids, la toux et le score de dyspnée (selon la classification MMRC) avant, pendant et après l'hospitalisation.

D. Données tomодensitométriques

Les éléments radiologiques s'appuyaient sur l'analyse des tomодensitométries (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 l'hospitalisation. Nous prenions 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. Les poumons étaient divisés en six zones : partie supérieure droite et gauche (apex jusqu'à la crosse de l'aorte), zone intermédiaire droite et gauche (située entre les veines pulmonaires et la crosse de l'aorte) et zone inférieure droite et gauche (zone comprise entre les veines pulmonaires et les coupes diaphragmatiques). Une pondération de 0 à 4 permettait d'obtenir une analyse semi-quantitative des TDM. Les scores de fibrose, de verre dépoli et de parenchyme sain étaient calculés et s'échelonnaient entre 0 et 24.

Nous avons également répertorié la distribution des images en verre dépoli au cours des EA selon leurs répartitions périphériques, multifocales ou diffuses. Toutes ces analyses étaient effectuées en double lectures distinctes (Pr Sylvain Marchand-Adam et T.Bonvent).

Nous avons complété notre recueil de données en relevant la présence ou non d'une hernie hiatale ainsi que l'association ou non à d'un emphysème.

E. Paramètres concernant la prise en charge thérapeutique de l'EA

Les traitements reçus pendant l'hospitalisation ont été répertoriés (corticothérapie en bolus ou non, antibiothérapie, anticoagulations, immunosuppresseurs ...). Les traitements antifibrosants (pirfénidone, nintedanib) instaurés avant ou après l'exacerbation ont également été répertoriés. De plus, nous avons identifié les patients ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire ainsi que la date de cette dernière. Le traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) au long cours était également relevé.

F. Évaluation avant /après EA

Pour analyser la morbidité induite par l'EA, les données cliniques (poids, débit d'oxygénothérapie, toux et score de dyspnée MMRC) et les données des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) (capacité vitale (CV), rapport de Tiffeneau (VEMS/CV), la diffusion du monoxyde de carbone (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).

Nous avons analysé l'évolution des paramètres fonctionnels respiratoires. L'évolution des scores de fibrose, de verre dépoli et de parenchyme pulmonaire sain sur les différents scanners des patients était également analysée dans le temps. Ces scores permettaient d'obtenir une différence (avant/après l'hospitalisation pour EA/dyspnée autre cause), permettant d'objectiver l'évolution radiologique de la FPI dans les deux groupes de patients hospitalisés survivants.

G. Statistiques

Les résultats ont été exprimés en médiane [minimale ; maximale]. 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 χ^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 deux 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.

IV. RÉSULTATS

A. Données épidémiologiques, cliniques, biologiques, fonctionnelles

Les données de 58 patients dans le groupe EA et de 41 patients dans le groupe « autres causes de dyspnée aiguë » ont été étudiées (**Tableaux 1 et 2**). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes de patients étudiés concernant l'âge, le sexe, le poids, les comorbidités (cardiovasculaires, le diabète, la présence 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'hospitalisation) et l'oxygénothérapie de longue durée. Les patients n'étaient pas différents statistiquement sur les données épidémiologiques et sur les données fonctionnelles respiratoires. Nous avons pu mettre en évidence une différence significative concernant le tabagisme. Dans le groupe « autres causes de dyspnée » on retrouvait 12% de fumeurs actifs avec en moyenne 30 paquets années contre 2% de fumeurs actifs dans le groupe EA avec en moyenne 20 paquets années ($p=0,021$ pour le statut tabagique et $p=0,029$ pour la quantification du tabac). Il existait une prédominance de cancers pulmonaires dans le groupe dyspnées autres causes comparativement au groupe EA (22% et 4% respectivement ; $p=0,007$).

B. Comparaison entre les deux groupes de patients hospitalisés pour dyspnée aiguë (avec ou sans EA)

Avant l'hospitalisation (Tableaux 1 et 2), aucune des caractéristiques épidémiologiques (sexe ratio, âge) ou cliniques ne permettait de prédire l'apparition de l'EA. Le délai entre le diagnostic de FPI et la première hospitalisation pour dyspnée aiguë n'était pas différent entre les deux groupes.

Durant l'hospitalisation (Tableau 3), il n'y avait pas de différence significative concernant le poids, l'ancienneté des symptômes (inférieure ou supérieure à 7 jours), la présence ou non de toux. Cependant, la présentation initiale des patients avec une EA semblait plus sévère sur le plan de la dyspnée ($p=0,002$) et des besoins en oxygène à l'admission ainsi qu'à J3 et J7 ($p\leq 0,001$) comparativement aux patients avec une autre cause de dyspnée aiguë. Les patients avec EA présentaient aussi plus de verre dépoli et avaient un score de poumon sain à la TDM thoracique plus faible que les autres patients ($p<0,005$). Cependant, le score de fibrose pulmonaire était identique entre les deux groupes. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant la durée d'hospitalisation.

Concernant la prise en charge thérapeutique, les patients du groupe EA étaient traités plus fréquemment par corticothérapie (97% contre 20% dans le groupe « autres causes de dyspnée aiguë »; $p<0,0001$) et avec des doses plus importantes ($p<0,0001$) comparativement au groupe « autres causes de dyspnée aiguë » qui recevait significativement plus de thérapeutiques alternatives (antibiothérapie, anticoagulants, diurétiques) ($p=0,022$). Le cyclophosphamide n'a été réalisé que lors de 9 EA (16%) et n'a pas été administré dans le groupe « autres causes de dyspnée aiguë ». La mortalité hospitalière était plus élevée dans le groupe des EA que dans le groupe des autres causes de dyspnées (21% versus 5% ; $p=0,038$).

Après l'hospitalisation (Tableau 4), nous n'avons pas mis en évidence de différence en termes de dyspnée et de poids entre le groupe des survivants à l'EA et le groupe des survivants à une dyspnée d'autre cause. Cependant le niveau d'oxygénothérapie de longue durée (OLD) était significativement plus important dans le groupe EA. La CV était significativement plus basse dans le groupe des patients ayant présenté une EA ($p=0,004$). Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre la DLCO des deux groupes après hospitalisation.

La baisse de la CV mensuelle entre la période de 3 à 6 mois avant l'hospitalisation et la période de 3 à 6 mois après l'hospitalisation était significativement plus importante lorsque la cause de

la dyspnée aiguë était une EA (-1,6% de la valeur prédite/mois versus -0,7% de la valeur prédite/mois ; $p=0,049$) (**Tableau 5**). Il n'y avait pas de différence en ce qui concerne la DLCO. Cette aggravation de la CV chez les patients ayant fait une EA par rapport aux autres patients, s'accompagnait d'une augmentation du score de fibrose pulmonaire et une diminution du score de poumon sain 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**) à la différence du groupe « autres causes de dyspnée aiguë ».

Concernant la mortalité à 90 jours, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe de patients hospitalisés pour EA et ceux hospitalisés pour une autre cause de dyspnée aiguë, même si une tendance à un taux de mortalité accrue semble imputable aux EA (45% pour le groupe EA versus 32% pour le groupe autres causes ; **Figure 7**). A compter du moment du diagnostic, aucune différence de survie n'est mise en évidence dans ces deux groupes (**Figure 6**).

En ce qui concerne l'administration de traitements immunosuppresseurs (**Tableaux 8**) (cyclophosphamide, methotrexate, imurel, cellcept, N-acétylcystéine) il n'y avait pas de différence significative entre le groupe EA et le groupe dyspnée autres causes avant l'hospitalisation. Cependant les patients du groupe EA étaient significativement plus traités par immunosuppresseurs pendant et après l'hospitalisation que les patients de l'autre groupe.

C. Mortalité au cours de l'EA

Nous avons comparé les patients avec EA survivants ($n=32$) et les patients avec EA non-survivants ($n=26$) à 90 jours post hospitalisation. 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, scores scanographiques, OLD), les symptômes au moment de l'EA (la toux, le niveau de dyspnée, la durée des symptômes), la durée d'hospitalisation, le délai de mise en place de la corticothérapie (**Tableaux 6 et 7**) entre les 2 groupes. Nous avons cependant mis en évidence que les besoins en oxygène, reflétés par le niveau d'oxygénothérapie, sont plus élevés à l'admission, à J3 et à J7 chez les patients qui vont décéder ($p<0,05$). Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en ce qui concerne l'administration d'immunosuppresseurs entre le groupe de patients survivants à l'EA et le groupe de patients non survivants (**Tableau 9**).

V. DISCUSSION

En comparant des patients FPI hospitalisés pour EA à des patients FPI hospitalisés pour une autre cause de dyspnée aiguë, notre étude confirme la surmortalité liée à l'EA mais montre surtout une importante morbidité fonctionnelle et scanographique.

- 1) **Pendant l'hospitalisation les patients du groupe EA avaient une présentation clinique et scanographique plus sévère (score MMRC, taux d'oxygène et score de verre dépoli) et avaient un risque de mortalité hospitalière plus important que le groupe « autres causes de dyspnée aiguë ».**
- 2) **Après l'hospitalisation, les patients du groupe EA présentaient une aggravation plus importante de la fonction respiratoire que les autres patients. Cette aggravation semble être en rapport avec la persistance des opacités en verre dépoli et l'aggravation de la fibrose sur le scanner thoracique après l'EA.**

A. Population étudiée

La population de notre étude était comparable aux autres cohortes étudiant les EA de FPI (8,12,17–20). Dans ces études, l'âge au diagnostic de FPI est compris en moyenne entre 50 et 80 ans (8,12,21) avec une prédominance masculine allant de 60 à 80% des patients (8,12,17–20). Comme dans notre population, l'âge moyen d'apparition des EA est d'environ 70 ans (10). Les patients ayant des antécédents d'EA ont un risque plus élevé de faire des EA par la suite (10). Dans notre série, 24% des patients (14/58) font au moins deux exacerbations avec un maximum de quatre EA. Dans une étude de 2011 comptant 461 patients (20), il est décrit qu'environ 18% des patients présentaient plus d'une EA avec un maximum de quatre épisodes.

Les deux populations étudiées étaient comparables sur l'ensemble des paramètres étudiés avant l'hospitalisation sauf concernant le tabagisme et les cancers pulmonaires qui étaient moins importants dans le groupe EA. Les données sur le tabagisme comme facteurs de risque d'EA de FPI sont discordantes selon les études (20,22). Certaines études suggèrent que les patients qui n'ont jamais fumé présentent plus de risques d'EA que les autres patients (10,20). Même les facteurs prédictifs d'EA habituellement décrits dans la littérature (6–8,20,23,24) telles qu'une capacité vitale initiale (CV) basse ou une réduction de la CV (\geq à 6 à 10% par rapport

à la valeur de base) n'étaient pas significativement différents entre nos 2 groupes. Ceci pourrait s'expliquer par la faible puissance de notre étude. Par ailleurs cela pourrait également s'expliquer par le fait que les autres études comparent les patients présentant une EA à tous les autres patients, dont ceux qui ne sont jamais hospitalisés probablement en raison d'une FPI peu agressive.

Les données de plusieurs études suggèrent des variations saisonnières dans l'apparition des EA, avec une fréquence accrue pendant les mois d'hiver et de printemps (7,25). Dans notre cohorte on note que les EA ont tendance à se présenter plus fréquemment pendant les mois d'hiver et de printemps comparativement aux dyspnées autres causes (29% d'EA pendant les mois de printemps et 35% pendant les mois d'hiver ; **Tableau 3**). Dans le groupe de patients hospitalisés pour une autres causes, il y a un nombre important d'épisodes infectieux sans exacerbation qui surviennent en hiver.

Dans une étude de 2016 (19), il a été démontré que les maladies cardiovasculaires et un score GAP (genre, âge, physiologie : CVF et DLCO ; **Figure 8**) plus élevé (\geq II/III) étaient associés à l'apparition d'une EA (19). Les auteurs suggèrent que le score GAP pourrait être utilisé comme une méthode de dépistage rapide et simple pour la prévision de l'EA ainsi que pour prévoir la mortalité des FPI (19,26). Dans notre étude il n'y avait pas de différence entre les scores GAP du groupe EA et du groupe dyspnées autres causes. De même, il n'y avait pas de différence dans le score GAP des patients survivants à l'EA et des patients non survivants.

Les opacités en verre dépoli étendues et la présence de lésions de fibrose sur le scanner thoracique sont aussi décrites comme des facteurs de risque d'EA (27) mais cette tendance n'a pas été mise en évidence dans notre cohorte par rapport aux autres causes de dyspnée.

B. Mortalité à J90 après une hospitalisation pour EA

Nous avons mis en évidence que les patients avec EA, comparés aux autres patients, étaient plus graves initialement et pendant leur hospitalisation comme l'indiquent la dyspnée et les besoins en oxygène résultant en une mortalité hospitalière qui tendait à être plus importante.

Au cours de l'hospitalisation, nos patients avec EA présentaient plus de verre dépoli et avaient moins de poumon sain à la TDM thoracique que les autres patients.

A la différence de notre étude, l'étude de Song et al. (20), met en évidence que la durée des symptômes semble être une alternative pour distinguer les patients présentant une infection (11,2 jours) de ceux présentant une véritable EA (6,5 jours).

Dans notre étude, le taux de mortalité lors des EA était de 21% au cours de l'hospitalisation et de 45% à 90 jours avec une médiane de survie de 4,5 mois. Ces chiffres sont cohérents avec ceux de la littérature (4,10,16). En effet, dans la majorité des séries, la mortalité hospitalière est environ de 24% allant jusqu'à 50% dans certaines études (4). La médiane de survie de 3 à 4,2 mois (10)(16).

Plusieurs facteurs pronostiques ont été identifiés dans l'exacerbation aiguë de FPI. Parmi les plus importants on peut citer notamment la CVF et DLCO basses avant hospitalisation ainsi que la présence d'anomalies scanographiques plus importantes au scanner au moment de l'exacerbation aiguë (4).

Nous avons mis en évidence une différence significative entre les patients survivants à l'EA et ceux qui vont décéder en ce qui concerne la dyspnée initiale et les besoins en oxygène initialement et au cours de l'hospitalisation. Les patients qui sont décédés présentaient une augmentation progressive et irréversible de leurs besoins en oxygène durant les premiers jours d'hospitalisation. Les données concernant la durée des symptômes avant l'hospitalisation comme facteur pronostique des EA sont contradictoires (28–30). Nous n'avons pas retrouvé de différence entre survivants et non survivants à l'EA concernant le délai d'apparition des symptômes.

Il est recommandé de traiter les EA par de fortes doses de corticoïdes en bolus (13). Nos patients qui sont décédés semblaient avoir reçu de plus faibles doses de corticoïdes en bolus que ceux qui ont survécu. Cependant en 2011, Song et al (20), dans une cohorte rétrospective, n'a pas mis en évidence que la dose de corticoïdes (forte dose versus faible dose) modifie la probabilité de survie. Dans notre étude, la mortalité ne semble pas être influencée par la vitesse d'introduction de la corticothérapie car elle était initiée très précocement dans la majorité des cas (médiane à 2 jours). Dans l'étude de Simon-Blancal et al (29), le taux de mortalité passe de 0% à 33% ($p=0,04$) selon que le traitement soit débuté au bout de 3 jours ou de 6 jours.

Nous n'avons pas retrouvé de différence concernant l'étendue des opacités scanographiques entre les survivants des EA et les non survivants. Différentes études (12,24) ont mis en lumière que la distribution du verre dépoli pourrait être un facteur de risque supplémentaire de mortalité, selon que la répartition soit respectivement diffuse, multifocale ou périphérique (**Figure 4**). Ainsi, dans une étude de Akira et al (12), 17,7% (6/34) des patients ayant une répartition du VD

périphérique décèdent contre 37,5% (3/8) pour les formes multifocales et 100% (16/16) pour les formes diffuses. Tout comme Fujimoto et al (18), nous n'avons pas retrouvé ces résultats probablement en raison de la grande proportion de forme diffuse au sein des EA (30/48) et de la faible puissance de notre étude. En plus de la topographie on retrouve, dans ces mêmes études (12,24), la notion que l'étendue des lésions en verre dépoli est également un facteur pronostique significatif. En effet l'étendue des lésions en verre dépoli serait inversement corrélée 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 nous n'avons pas mis en évidence de différence concernant l'apparition d'une EA ou de la réduction de la mortalité entre les 2 groupes de patients selon la présence ou non d'un traitement antifibrosant (pirfénidone, nintedanib). Cela peut être dû à l'effectif réduit de notre étude.

C. Morbidité de l'EA de FPI

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 de dyspnée aiguë avaient une proportion d'utilisation d'oxygénothérapie de longue durée plus élevée 3 à 6 mois après leur hospitalisation. Il en était de même pour les valeurs CV qui étaient plus basses 3 à 6 mois après l'hospitalisation pour les EA que pour les autres causes de dyspnée. En effet, la décroissance de la CV était de -1,6% par mois sur la période entre avant et après l'EA alors qu'elle n'était que de -0,7% par mois chez les patients hospitalisés pour une autre cause de dyspnée.

Alors que les patients hospitalisés pour une autre cause de dyspnée retrouvaient des scores scanographiques 3 à 6 mois après leurs hospitalisations proches de ceux d'avant l'hospitalisation, les patients ayant présenté une EA aggravaient leurs scores de fibrose, de verre dépoli et de poumon sain.

Ces données confirment que les patients survivants à une EA gardaient des séquelles irréversibles au scanner thoracique sous forme d'opacités typiques de fibrose mais aussi sous forme de verre dépoli.

D. Limites

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.

L'effectif réduit de l'étude pourrait ne pas permettre d'obtenir une puissance suffisante pour avoir des résultats significatifs dans certaines analyses.

Par ailleurs, du fait de données manquantes lors du recueil nous avons exclues certains paramètres de l'étude comme les éléments biologiques (LDH, CRP, gaz du sang, taux de leucocytes) ainsi que le test de marche de 6 minutes.

L'étude étant étalée sur de nombreuses années, les pratiques diagnostiques de l'EA (lavage broncho alvéolaire par exemple) et thérapeutiques (utilisation de la N-acétylcystéine notamment) sont très différentes entre le début et la fin de l'étude et rendent donc certains résultats plus discutables (analyse de survie, évolution fonctionnelle respiratoire ...).

Pour finir nous n'avons pas inclus dans notre analyse les patients atteints de FPI non hospitalisés pour causes respiratoires (EA ou dyspnée autres causes). Il aurait été intéressant de comparer cette population aux populations d'études pour mettre en évidence d'éventuels facteurs prédisposants aux hospitalisations ou encore de comparer la survie entre ces trois populations afin de voir si une hospitalisation pour étiologie respiratoire, quelle qu'en soit la cause, influence la survie des patients atteints de FPI.

La réponse pulmonaire inflammatoire constitue une caractéristique des EA, ce qui suggère l'efficacité potentielle des thérapies immunosuppressives. À ce jour, aucun traitement ne s'est avéré efficace dans le traitement des EA, et les recommandations actuelles soutiennent l'utilisation de fortes doses de corticoïdes (13). Même si nous ne retrouvons pas de différence entre les EA décédées et les EA survivants en terme d'utilisation d'immunosuppresseurs, plusieurs groupes de recherche préconisent cependant l'administration d'autres thérapies immunosuppressives, en particulier le cyclophosphamide (CYC) (15,21,29,31,32). L'étude EXAFIP (15) est un essai randomisé multicentrique national français en double aveugle contre placebo. Il s'agit du premier grand essai randomisé de phase III contrôlé par placebo évaluant l'efficacité et la sécurité du CYC ajouté aux corticostéroïdes dans le traitement des EA de FPI. Les résultats de cette étude pourraient avoir un impact significatif sur la stratégie de traitement et le pronostic des EA de FPI.

VI. 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 une aggravation significative de la capacité vitale et par une diminution de la proportion du poumon normal à la TDM. L'EA ne semble pour autant pas prévisible ni sur les paramètres cliniques, biologiques ou fonctionnels. Lorsque le diagnostic d'EA est certain, il faut tenir compte du risque de mortalité plus élevé que pour toutes autres causes de dyspnée aiguë et du risque d'évolution vers des lésions fibrosantes irréversibles.

VII. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, Ori M, Varone F, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir Res* [Internet]. 2018 [cité 5 juill 2020];19. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5824456/>
2. Kärkkäinen M, Kettunen H-P, Nurmi H, Selander T, Purokivi M, Kaarteenaho R. Comparison of disease progression subgroups in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med* [Internet]. 29 nov 2019 [cité 4 juill 2020];19. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6883511/>
3. Biondini D, Balestro E, Sverzellati N, Cocconcelli E, Bernardinello N, Ryerson CJ, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis (AE-IPF): an overview of current and future therapeutic strategies. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2 avr 2020;14(4):405-14.
4. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med*. août 2016;194(3):265-75.
5. Collard HR, Yow E, Richeldi L, Anstrom KJ, Glazer C. Suspected acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as an outcome measure in clinical trials. *Respir Res*. 2013;14(1):73.
6. Johansson KA, Vittinghoff E, Lee K, Balmes JR, Ji W, Kaplan GG, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *Eur Respir J*. avr 2014;43(4):1124-31.
7. Collard HR, Yow E, Richeldi L, Anstrom KJ, Glazer C, for the IPFnet investigators. Suspected acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as an outcome measure in clinical trials. *Respir Res*. 2013;14(1):73.
8. Kondoh Y, Taniguchi H, Ebina M, Azuma A, Ogura T, Taguchi Y, et al. Risk factors for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis – Extended analysis of pirfenidone trial in Japan. *Respiratory Investigation*. nov 2015;53(6):271-8.
9. Schupp JC, Binder H, Jäger B, Cillis G, Zissel G, Müller-Quernheim J, et al. Macrophage Activation in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PLoS One* [Internet]. 15 janv 2015 [cité 11 juill 2020];10(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4295887/>
10. Luppi F, Cerri S, Taddei S, Ferrara G, Cottin V. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a clinical review. *Intern Emerg Med*. 2015;10(4):401-11.
11. Silva CIS, Müller NL, Fujimoto K, Kato S, Ichikado K, Taniguchi H, et al. Acute Exacerbation of Chronic Interstitial Pneumonia: High-resolution Computed Tomography and Pathologic Findings. *Journal of Thoracic Imaging*. août 2007;22(3):221-9.
12. Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M. Computed Tomography Findings in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 août 2008;178(4):372-8.
13. Cottin V, Crestani B, Cadranet J, Cordier J-F, Marchand-Adam S, Prévot G, et al. RETRAIT: Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique–Actualisation 2017. Version longue. *Revue des Maladies Respiratoires*. sept 2017;S0761842517302097.

14. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* sept 2018;198(5):e44-68.
15. Naccache J-M, Montil M, Cadranel J, Cachanado M, Cottin V, Crestani B, et al. Study protocol: exploring the efficacy of cyclophosphamide added to corticosteroids for treating acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis; a randomized double-blind, placebo-controlled, multi-center phase III trial (EXAFIP). *BMC Pulm Med [Internet].* 11 avr 2019 [cité 24 juill 2020];19. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6458697/>
16. Kishaba T. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Medicina.* 16 mars 2019;55(3):70.
17. Cao M-S, Sheng J, Wang T-Z, Qiu X-H, Wang D-M, Wang Y, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: usual interstitial pneumonitis vs. possible usual interstitial pneumonitis pattern. *Chinese Medical Journal.* sept 2019;1.
18. Fujimoto K, Taniguchi H, Johkoh T, Kondoh Y, Ichikado K, Sumikawa H, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: high-resolution CT scores predict mortality. *Eur Radiol.* janv 2012;22(1):83-92.
19. Kakugawa T, Sakamoto N, Sato S, Yura H, Harada T, Nakashima S, et al. Risk factors for an acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2016 ;17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4940941/>
20. Song JW, Hong S-B, Lim C-M, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *European Respiratory Journal.* 1 févr 2011;37(2):356-63.
21. Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, Zompatori M, Trisolini R, Saragoni L, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J.* nov 2003;22(5):821-6.
22. Mura M, Porretta MA, Bargagli E, Sergiacomi G, Zompatori M, Sverzellati N, et al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *Eur Respir J.* juill 2012;40(1):101-9.
23. Qiu M, Chen Y, Ye Q. Risk factors for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J.* mars 2018;12(3):1084-92.
24. Kishaba T, Tamaki H, Shimaoka Y, Fukuyama H, Yamashiro S. Staging of Acute Exacerbation in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lung.* févr 2014;192(1):141-9.
25. Olson AL, Swigris JJ, Raghu G, Brown KK. Seasonal Variation. *Chest.* juill 2009;136(1):16-22.
26. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A Multidimensional Index and Staging System for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Intern Med.* 15 mai 2012;156(10):684.
27. Hirano C, Ohshimo S, Horimasu Y, Iwamoto H, Fujitaka K, Hamada H, et al. Baseline High-Resolution CT Findings Predict Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: German and Japanese Cohort Study. *JCM.* 24 nov 2019;8(12):2069.
28. Atsumi K, Saito Y, Kuse N, Kobayashi K, Tanaka T, Kashiwada T, et al. Prognostic Factors in the Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Retrospective Single-center Study. *Intern Med.* 2018;57(5):655-61.

29. Simon-Blancal V, Freynet O, Nunes H, Bouvry D, Naggara N, Brillet P-Y, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Outcome and Prognostic Factors. *Respiration*. 2012;83(1):28-35.
30. Usui Y, Kaga A, Sakai F, Shiono A, Komiyama K, Hagiwara K, et al. A cohort study of mortality predictors in patients with acute exacerbation of chronic fibrosing interstitial pneumonia. *BMJ Open* [Internet]. 30 juill 2013 [cité 12 août 2020];3(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3731726/>
31. Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *European Respiratory Journal*. 1 janv 2006;27(1):143-50.
32. Morawiec E, Tillie-Leblond I, Pansini V, Salleron J, Remy-Jardin M, Wallaert B. Exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis treated with corticosteroids and cyclophosphamide pulses. *European Respiratory Journal*. 1 déc 2011;38(6):1487-9.
33. 2013_Medecine_DiotBruno.pdf.

VIII. TABLEAUX ET FIGURES

FPI suspectée*		Histologie			
		PIC	PIC probable	Indéterminée	Diagnostic alternatif
Scanner	PIC	FPI	FPI	FPI	Pas de FPI
	PIC probable	FPI	FPI	FPI **	Pas de FPI
	Indéterminé	FPI	FPI **	Indéterminé ***	Pas de FPI
	Diagnostic alternatif	FPI **	Pas de FPI	Pas de FPI	Pas de FPI

Figure 1. Diagnostic de FPI basé sur le scanner et les lésions histologiques ;adapté de (14).

* "Cliniquement suspecté d'avoir une FPI" = présentations symptomatiques ou asymptomatiques inexplicées de fibrose pulmonaire bilatérale sur une radiographie ou un scanner thoracique, crépitations inspiratoires bibasilaires et âge supérieur à 60 ans.

**La FPI est le diagnostic probable lorsque l'une des caractéristiques suivantes est présente :

- Bronchectasie/bronchiolectasie de traction modérée à sévère (légère dans quatre lobes ou plus, ou modérée à sévère dans deux lobes ou plus) chez un homme de plus de 50 ans ou chez une femme de plus de 60 ans
- Réticulation importante (>30%) et un âge de plus de 70 ans
- Augmentation des neutrophiles et/ou absence de lymphocytose dans le liquide de la Lavage broncho alvéolaire

***Indéterminé : Sans une biopsie adéquate, il est peu probable qu'il s'agisse d'une FPI

FPI = fibrose pulmonaire idiopathique ; PIC = pneumopathie interstitielle commune.

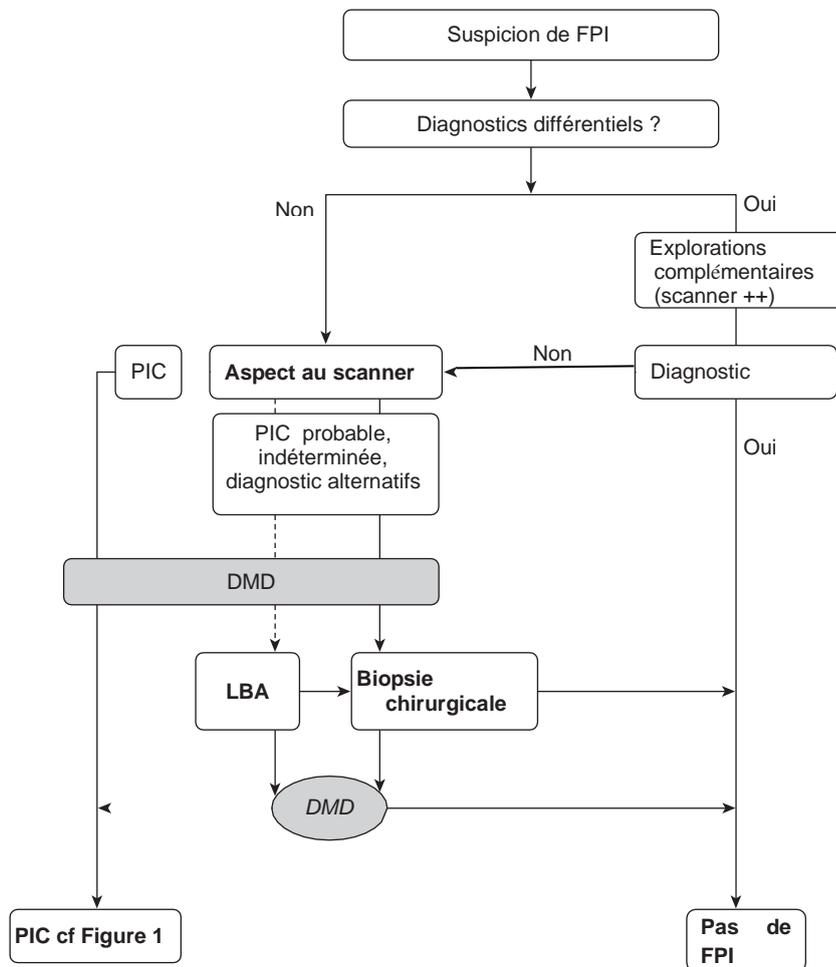


Figure 2. Algorithme diagnostique de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Adapté de (14).

DMD = discussion multidisciplinaire ; PIC = Pneumopathie Interstitielle Commune ; LBA = lavage bronchoalvéolaire ; FPI = fibrose pulmonaire idiopathique.

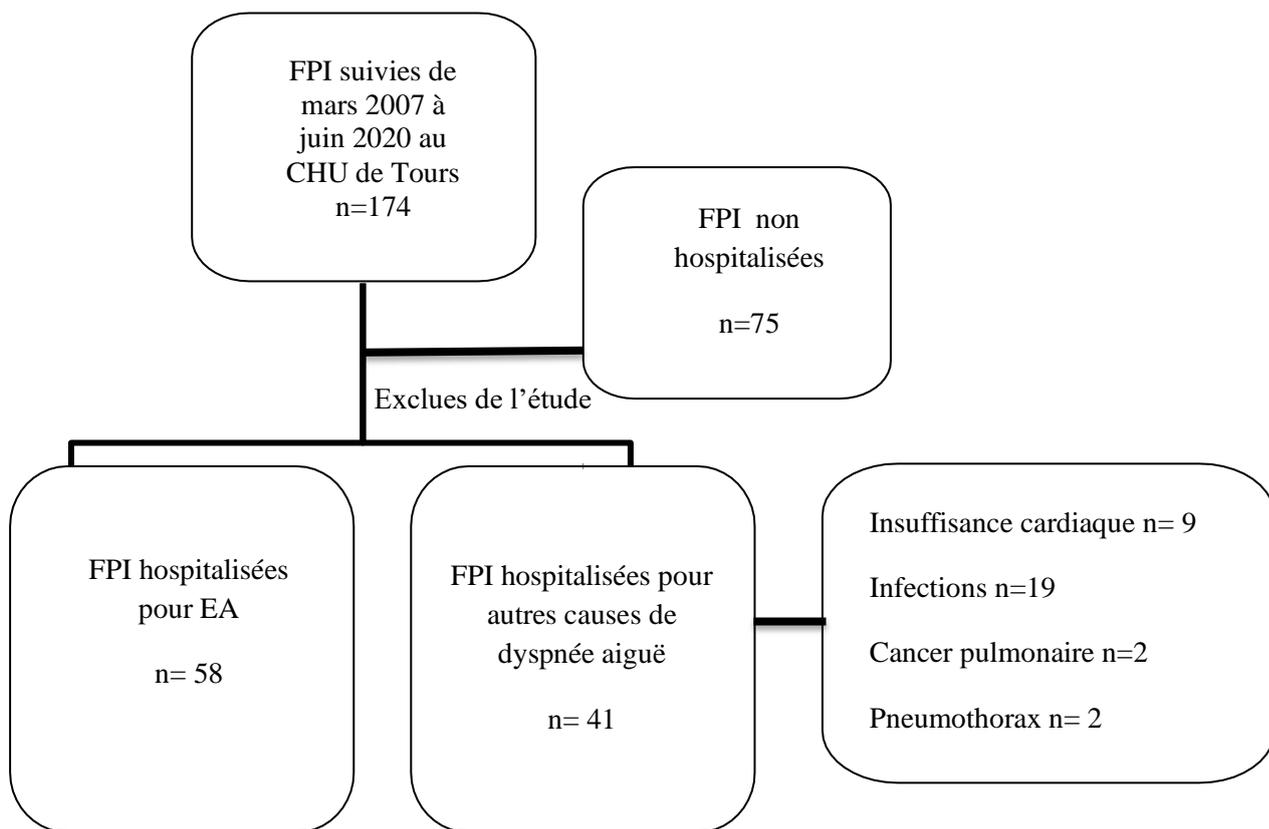
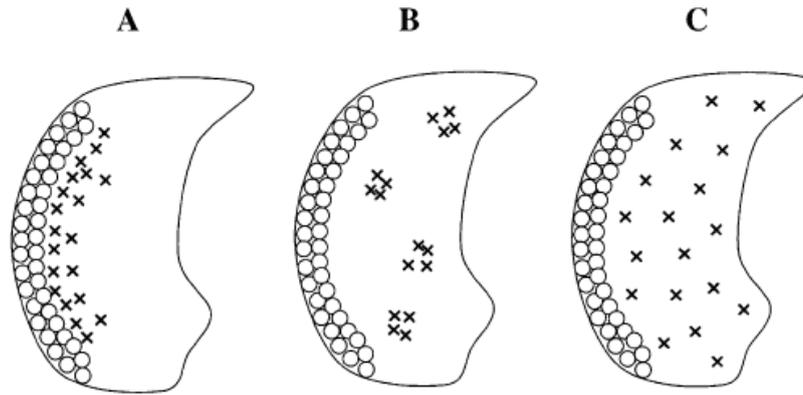


Figure 3. Flow chart



- (A) Dans le modèle périphérique, le verre dépoli est localisé dans la zone périphérique interne adjacente aux lésions préexistantes
- (B) Dans le modèle multifocal, le verre dépoli est regroupé dans des zones circonscrites mais reste limité et peu étendu
- (C) Dans le modèle diffus l'atteinte est généralisée à l'ensemble du parenchyme

Figure 4. Répartition du verre dépoli lors d'une EA (12)

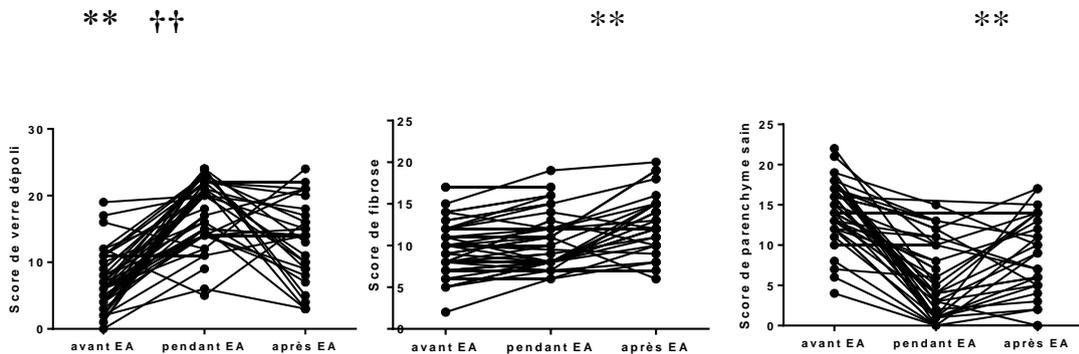


Figure 5. Evolution du scanner avant pendant et après EA

Après EA :

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

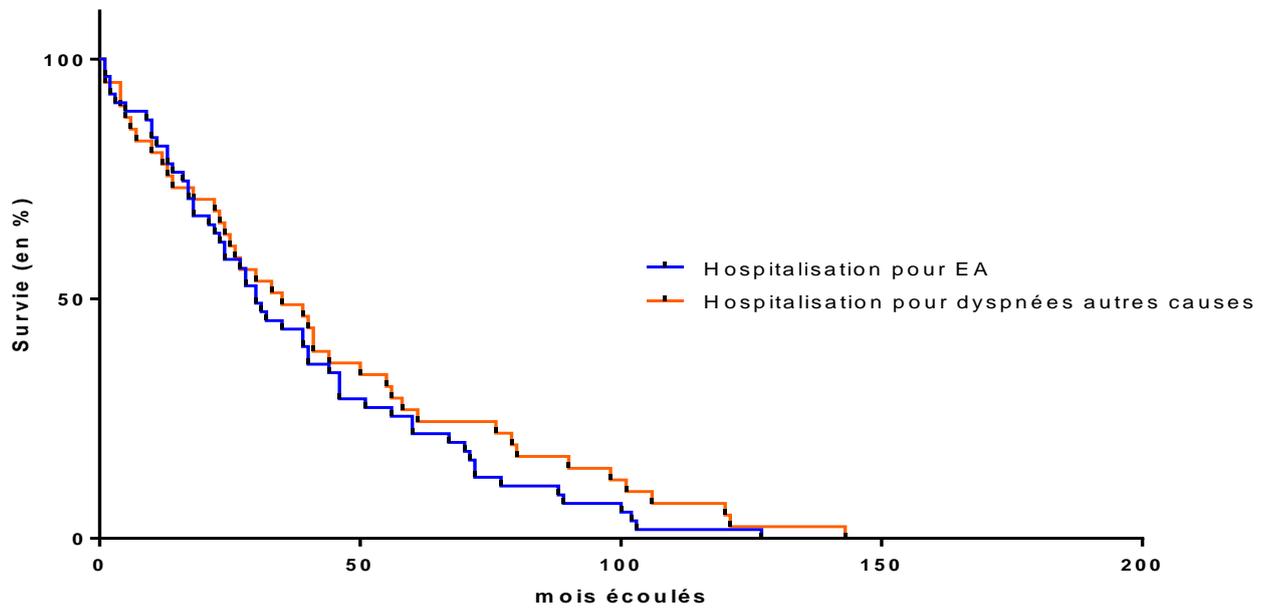


Figure 6. Survie à partir du diagnostic de FPI

Pas de différence significative

Survie médiane des patients avec EA : 30 mois

Survie médiane des patients hospitalisés pour autres causes de dyspnée : 35 mois

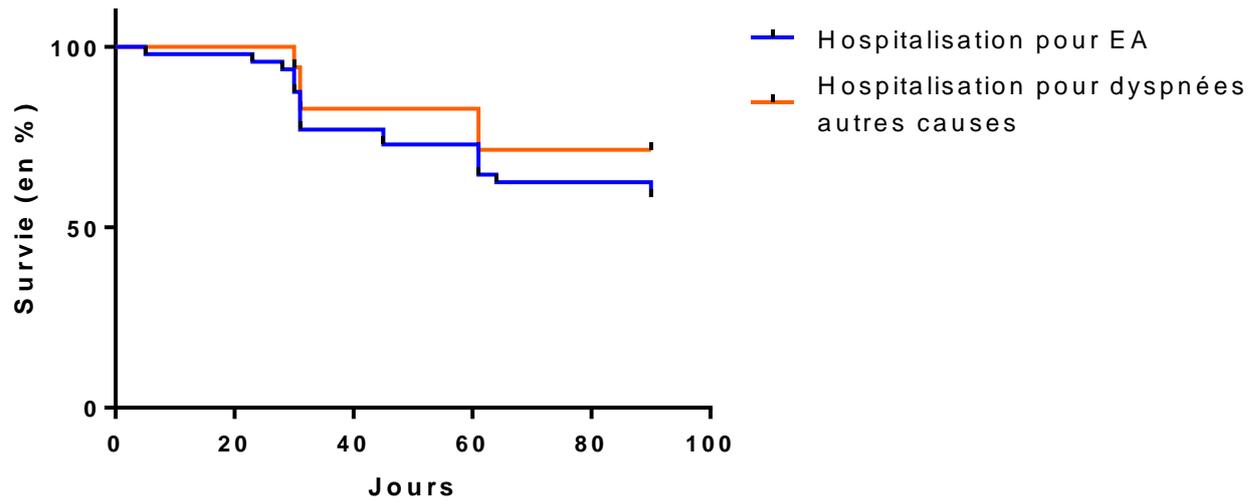


Figure 7. Survie au moment de l'hospitalisation jusqu'à J90.

Pas de différence significative

Survie à 90 jours : 55% pour le groupe EA versus 68% pour le groupe autres causes de dyspnée

Predictor		Points
G	Gender	
	Female	0
	Male	1
A	Age, y	
	≤60	0
	61–65	1
	>65	2
P	Physiology	
	FVC, % <i>predicted</i>	
	>75	0
	50–75	1
	<50	2
	DLCO, % <i>predicted</i>	
	>55	0
	36–55	1
≤35	2	
	Cannot perform	3
Total Possible Points		8

Stage	I	II	III
Points	0–3	4–5	6–8
Mortality			
1-y	5.6	16.2	39.2
2-y	10.9	29.9	62.1
3-y	16.3	42.1	76.8

Figure 8. Score GAP (Genre, Âge, Epreuves Fonctionnelles Respiratoires)(26)

Des points sont attribués pour chaque variable du système de notation afin d'obtenir la note totale (de 0 à 8).

Le total des points est utilisé pour classer les patients en stade I (0 -3 points), stade II (4 -5 points) ou stade III (6 - 8 points). La mortalité à 1, 2 et 3 ans prédite est indiquée par le stade.

GAP : sexe, âge et 2 variables des épreuves fonctionnelles respiratoires (CVF et DLCO).

Tableau 1. Caractéristiques épidémiologiques des patients du groupe EA et du groupe « autres causes de dyspnée aiguë ».

Population	Exacerbations aiguës n=58	Autres causes de dyspnée aiguë n=41	p
Age au diagnostic n= 58 vs 41	70[52 ;89]	74[50 ;89]	0,649
Sexe M/F	47/11	36/5	0,415
Durée de suivi (en mois ; fin juin 2020) n= 58 vs 41	31,5 [0 ;127]	35 [1 ;143]	0,751
Tabac :			0,021
Non fumeurs	15/58 (26%)	4/41(10%)	
Ex fumeurs	42/58(72%)	32/41(78%)	
Actifs	1(2%)	5/41(12%)	
Quantification du tabagisme (PA)	20 [0 ;120]	30 [0 ;100]	0,029
Emphysème sur TDM	14/52 (27%)	15/35 (43%)	0,164
RGO	39/58 (67%)	21/41 (51%)	0,144
IPP	45/58 (76%)	27/41 (66%)	0,253
Hernie hiatale sur TDM	23/52 (44%)	23/35 (66%)	0,381
Comorbidités CV	38/58 (66%)	31/41 (76%)	0,375
Cancer pulmonaire associé	2/56 (4%)	9/41 (22%)	0,007
Anti fibrosants (pirfénidone, nintedanib) avant épisode aigu	12/58 (21%)	4/41 (10%)	0,169
Nombre d'hospitalisation totale pour cause respiratoire n= 58 vs 41	2 [1 ;7]	2 [1 ;7]	0,546
Score GAP			0,153
I	25/58(43%)	18/41(44%)	
II	23/58(40%)	21/41(51%)	
III	10/58(17%)	2/41(5%)	

PA : Paquets Années ; CV : cardiovasculaires ; RGO : Reflux gastro œsophagien ; IPP : Inhibiteurs de la Pompes à Protons ; TDM : Tomodensitométrie ; GAP : Genre, Âge, EFR (Explorations Fonctionnelles Respiratoires).

Tableau 2. Caractéristiques cliniques biologiques, fonctionnelles et scanographiques des 2 groupes de patients FPI 3 à 6 mois avant l'hospitalisation pour EA ou pour une autre cause de dyspnée aiguë.

Caractéristiques 3 à 6 mois avant l'hospitalisation	Exacerbations aiguës n=58	Autres causes de dyspnée aiguë n=41	p
Dyspnée (MMRC) n= 58 vs 41	2[0 ;4]	2[0 ;4]	0,829
Poids(kg) n=42 vs 34	73,5[51 ;104]	76[44 ;107]	0,526
CV (% de la valeur prédite) n=44 vs 34	71[40 ;112]	76[40 ;132]	0,201
DLCO (% de la valeur prédite) n=36 vs 25	36[9 ;64]	40[17 ;75]	0,650
OLD (litres/min) n= 58 vs 41	0[0 ;11]	0[0 ;4]	0,092
Score de verre dépoli n=46 vs 32	6[0 ;19]	7[1 ;20]	0,233
Score de fibrose pulmonaire n=46 vs 32	9,5[2 ;17]	9,5[2 ;19]	0,897
Score de poumon normal n=46 vs 32	15[4 ;22]	16[6 ;24]	0,421

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

Tableau 3. Comparaison EA versus autres causes de dyspnée aiguë pendant l'hospitalisation.

Caractéristiques au moment de l'hospitalisation	Exacerbations aiguës n=58	Autres causes de dyspnée aiguë n=41	p
Age à l'hospitalisation n= 58 vs 41	70[52 ;89]	74[50 ;89]	0,691
Mois par rapport au diagnostic n= 58 vs 41	17,5[0 ;102]	11[0 ;96]	0,354
Période de l'année	Printemps17/58(29%) Été 7/58(12%) Automne 14/58(24%) Hiver 20/58 (35%)	Printemps13/41(32%) Été 11/41(27%) Automne 9/41(22%) Hiver 8/41 (19%)	0,181
Dyspnée (MMRC) n= 58 vs 41	4 [2 ;4]	3 [1 ;4]	0,002
Toux	40/58 (69%)	27/41 (66%)	0,828
Durée des symptômes < 7 jours	28/58 (48%)	15/41 (37%)	0,305
Score de verre dépoli n=48 vs 23	20 [5 ;24]	15 [2 ;22]	0,004
Score de fibrose pulmonaire n=48 vs 23	11 [6 ;19]	10 [2 ;22]	0,634
Score de poumon normal n=48 vs 23	4 [0 ;15]	8 [1 ;22]	0,002
O2 J0(litres/min) n= 57 vs 41	3,5 [0 ;50]	1,5 [0 ;15]	0,001
O2 J3(litres/min) n=57 vs 41	5 [0 ;50]	1,5 [0 ;9]	<0,0001
O2 J7(litres/min) n=57 vs 39	5 [0 ;50]	1 [0 ;15]	<0,0001
Traitement par CT	56/58(97%)	8/41(20%)	<0,0001
Début CT (jours) n= 56 vs 8	2 [1 ;14]	2 [1 ;4]	0,833
Dose de CT (mg) 0 <500 =500 >500	2/58(3,5%) 10/58(17%) 20/58(35%) 26/58(45%)	33/41(81%) 4/41(10%) 1/41(2%) 3/41(7%)	<0,0001
Cyclophosphamide	9/58(16%)	0/41(0%)	0,0009
Décès pendant hospitalisation	12/58(21%)	2/41(5%)	0,038
Autres traitements (antibiothérapie, diurétiques, anticoagulants)	37/58(64%)	35/41(85%)	0,022
Durée d'hospitalisation(jours) n=56 vs 41	8[2 ;45]	6[2 ;38]	0,085
Répartition VD au TDM	Diffus 30/49(61%) Multifocale7/49(14%) Périphérique11/49(22%)	Diffus 16/28(57%) Multifocale7/28(25%) Périphérique5/28(18%)	0,511

MMRC: Modified Medical Research Council dyspnea scale ; CT : corticothérapie;

TDM : Tomodensitométrie

Tableau 4. Comparaison des patients FPI du groupe EA aux patients du groupe autres causes de dyspnée aiguë, 3 à 6 mois après l'hospitalisation.

Caractéristiques 3 à 6 mois après l'hospitalisation	Exacerbations aiguës n=58	Autres causes de dyspnée aiguë n=41	p
Dyspnée (MMRC) n=36 vs 31	3[0 ;4]	2[0 ;4]	0,080
Poids(kg) n=27 vs 22	71[53 ;101]	76[42 ;107]	0,540
OLD (litres/min) n=38 vs 32	2,5[0 ;15]	0[0 ;6]	0,001
CV (% de la valeur prédite) n=28 vs 21	61[31 ;118]	82[42;128]	0,004
DLCO (% de la valeur prédite) n=19 vs 14	26[14 ;59]	33[16 ;64]	0,402
Score de verre dépoli n=29 vs 23	14[3 ;24]	8[1;18]	0,0019
Score de fibrose pulmonaire n=29 vs 23	12[6 ;20]	9,5[2 ;19]	0,021
Score de poumon normal n=29 vs 23	9[0 ;17]	15,5[6 ;22]	<0,0001
Anti fibrosants(pirféridone , nintedanib)après épisode aigu	17/58(29%)	7/37(19%)	0,335
Transplantation Pulmonaire	2/58(4%)	2/41(5%)	1,00
Décès à J90	26/58(45%)	13/41(32%)	0,215
Médiane de survie après EA (en mois) n=56 vs 38	4,5[0 ;62]	7,5[0 ;66]	0,103

CV : Capacité Vitale ; DLCO : Diffusion du monoxyde de carbone ; MMRC: Modified Medical Research Council dyspnea scale ; OLD : Oxygène Longue Durée

Tableau 5. Évolution des paramètres des patients FPI du groupe EA et des patients du groupe autres causes de dyspnée aiguë, entre la période 3 à 6 mois avant l’hospitalisation et la période 3 à 6 mois après l’hospitalisation

Caractéristiques 3 à 6 mois avant l’hospitalisation	Exacerbations aiguës n=58	Autres causes de dyspnée aiguë n=41	p
Dyspnée (MMRC) n=58 vs 33	0[-4 ;3]	0[-3 ;3]	0,852
Evolution de la CV (%/mois) n=28 vs 21	-1,6[-28 ;1]	-0,7[-5;2]	0,049
Evolution de la DLCO (%/mois) n=32 vs 41	-1[-17 ;20]	0[-4 ;26]	0,146
Evolution du score de verre dépoli n=46 vs 26	1[-17 ;20]	-2[-14;16]	0,038
Evolution du score de fibrose pulmonaire n= 46 vs 26	3,5[-5 ;10]	0,5[-2 ;8]	0,002
Evolution du score de normal n=46 vs 26	-7[-17 ;11]	0[-16 ;9]	0,005

CV : Capacité Vitale ; DLCO : Diffusion du monoxyde de carbone ; MMRC: Modified Medical Research Council dyspnea scale ; OLD : Oxygène Longue Durée.

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

Caractéristiques avant l'hospitalisation	Exacerbation FPI Non survivants (n=26)	Exacerbation FPI Survivants (n=32)	p
OLD (litres/min) n=26 vs 32	0[0 ;11]	0[0 ;5]	0,346
Dyspnée (MMRC) n=26 vs 32	2[0 ;4]	2[0 ;3]	0,301
Toux	10/22 (45%)	12/26 (46%)	0,780
Tabac : Non fumeurs Ex fumeurs Actifs	7 (27%) 19 (73%) 0	8 (25%) 23 (72%) 1 (3%)	0,836
Quantification du tabagisme (PA) n= 23 vs 32	11 [0 ;120]	20 [0 ;105]	0,472
Age (ans) n=26 vs 32	72 [56 ;89]	75 [53 ;90]	0,352
Sexe M/F	23/3	24/8	0,314
Poids (Kg) n= 16 vs 28	71 [51 ;102]	76 [52 ;104]	0,259
Comorbidités cardiovasculaires	16/26 (62%)	21/32 (66%)	0,598
Diabète	8/26 (31%)	11/32 (41%)	0,584
Emphysème	6/21 (29%)	8/31 (26%)	1,00
Hernie hiatale	11/21 (52%)	12/31 (39%)	0,399
Anti fibrosants (pirfénidone, nintedanib)	6/25 (24%)	6/29 (21%)	1,00
CV (% valeur prédite) n= 16 vs 28	70,5 [51 ;112]	73 [39,5 ;109]	0,268
DLCO (%valeur prédite) n= 12 vs 24	37,5 [25 ;52,5]	35 [9 ;64]	0,816
RGO	18/26 (69%)	21/32 (66%)	1,00
IPP	19/26 (73%)	26/32 (81%)	1,00
Score de verre dépoli n= 17 vs 29	5 [0 ;16]	7 [2 ;19]	0,355

Score de fibrose pulmonaire n= 17 vs 29	12 [5;17]	9 [2 ;15]	0,282
Score de poumon Normal n= 17 vs 29	14 [8 ;22]	15,5 [4 ;21]	0,784
Score GAP I II III	13/26(50%) 11/26(42%) 8/26(8%)	12/32(37%) 12/32(37%) 8/32(24%)	0,198

CT : corticothérapie; CV : Capacité Vitale ; PA : Paquets années ; DLCO : Diffusion du monoxyde de carbone; IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons ; MMRC: Modified Medical Research Council dyspnea scale ; OLD: Oxygène Longue Durée ; PA : Paquet Année ;
RGO : Reflux Gastro-Oesophagien ; GAP : Genre, Âge, EFR (Explorations Fonctionnelles Respiratoires)

Tableau 7. Comparatif entre survivants et non survivants dans le groupe EA durant l'hospitalisation.

Caractéristiques pendant l'hospitalisation	Exacerbation FPI Non survivants (n=26)	Exacerbation FPI Survivants (n=32)	P
Dyspnée (MMRC) n= 26 vs 32	4[3 ;4]	4[2 ;4]	0,009
Toux	18/26(69%)	22/32(69%)	1,00
Durée des symptômes (< 7 jours)	15/26(58%)	13/32(41%)	0,291
Poids (Kg) n= 21 vs 28	71[42 ;92]	73[51 ;106]	0,369
Variation de poids avant/pendant EA(Kg) n= 12 vs 23	-3,5[-9 ;17]	0[-22 ;12,5]	0,210
O2 initiale (litres/min) n= 26 vs 32	4,5[0 ;50]	2,5[0 ;15]	0,025
O2 J3 (litres/min) n= 26 vs 32	6[0 ;50]	4[0 ;15]	0,013
O2 J7 (litres/min) n= 25 vs 32	6[0 ;50]	4[0 ;15]	0,011
Délai d'initiation des CT (jours) n= 24 vs 32	2[1 ;10]	2[1 ;14]	0,928
Dose de CT (mg) < 500mg 500mg >500mg	8/26 (31%) 10/26(38%) 8/26(31%)	4/32(13%) 10/32(31%) 18/32(56%)	0,073
Durée d'hospitalisation (jours) n= 26 vs 30	8,5[2 ;45]	8[3 ;45]	0,489
Score de verre dépoli n= 19 vs 29	16[5 ;24]	20[6 ;24]	0,611
Score de fibrose pulmonaire n= 19 vs 29	12[6 ;17]	10[6 ;19]	0,07
Score de poumon normal n= 19 vs 29	7[0 ;13]	3[0 ;15]	0,346
Répartition du verre dépoli : Périphérique Multifocal Diffus	5/18(28%) 3/18(16%) 10/18(56%)	6/30 (20%) 4/30 (13%) 20/30 (67%)	0,739

CT : corticothérapie; MMRC: Modified Medical Research Council dyspnea scale .

Tableau 8. Comparatif des traitements immunosuppresseurs/cytotoxiques* reçus avant, pendant et après l'hospitalisation dans le groupe EA et dyspnée autres causes

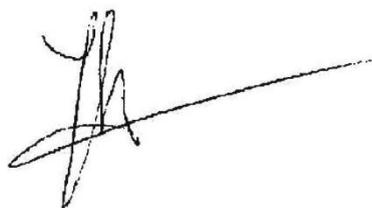
Caractéristiques	Exacerbations aiguës n=58	Autres causes de dyspnée aiguë n=41	p
Traitements cytotoxiques avant hospitalisation	4/58(7%)	0/41(0%)	0,139
Traitements cytotoxiques pendant hospitalisation	21/58(36%)	5/41(12%)	0,010
Traitements cytotoxiques après hospitalisation	13/58(22%)	3/41(7%)	0,05

*autres que la corticothérapie (methotrexate , NAC , endoxan , imurel , cellcept) prescrit dans le cadre de la prise en charge de la FPI.

Tableau 9. Comparatif des traitements immunosuppresseurs/cytotoxiques* reçus avant et pendant EA chez les survivants et non survivants

Caractéristiques	Exacerbation FPI Non survivants (n=26)	Exacerbation FPI Survivants (n=32)	p
Traitements cytotoxiques avant hospitalisation	1/26(4%)	3/32(9%)	0,620
Traitements cytotoxiques pendant hospitalisation	10/26(38%)	12/32(38%)	1,00

*autres que la corticothérapie (methotrexate , NAC , endoxan , imurel , cellcept) prescrit dans le cadre de la prise en charge de la FPI.

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke extending to the right.

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

BONVENT Tilia

52 pages – 9 tableaux – 8 figures

Titre : Morbi-mortalité des exacerbations aiguës de fibrose pulmonaire idiopathique

Introduction : Les exacerbations aiguës (EA) de Fibrose Pulmonaire Idiopathique (FPI) sont définies comme une aggravation aiguë de dyspnée associée à de nouvelles condensations et/ou opacités en verre dépoli sur le scanner thoracique, après l'exclusion des autres diagnostics différentiels. Elles seraient responsables de 40% des décès chez les patients atteints de FPI. Notre hypothèse est que les patients atteints de FPI présentant une EA ont aussi une morbidité importante liée à la dégradation de leur fonction respiratoire. L'objectif principal de notre étude était de comparer la morbi-mortalité des patients atteints de FPI, après une hospitalisation pour une dyspnée aiguë, selon qu'ils aient présenté une EA ou une autre cause de dyspnée.

Matériel et méthodes : Nous avons analysé 99 dossiers de patients atteints de FPI hospitalisés entre mars 2007 et juin 2020. Nous avons étudié deux populations : les patients hospitalisés pour EA (58 patients), et ceux hospitalisés pour une autre cause de dyspnée aiguë (41 patients). Nous avons comparé les paramètres épidémiologiques, cliniques, fonctionnels respiratoires, d'imagerie et les traitements reçus avant, pendant et après l'hospitalisation des patients du groupe EA et du groupe « autres causes de dyspnée aiguë ».

Résultats : Alors qu'il n'y avait aucune différence préhospitalière entre les deux groupes, les patients du groupe EA avaient une présentation clinique et scanographique plus sévère (score MMRC, taux d'oxygène et score de verre dépoli) pendant l'hospitalisation et avaient un risque de mortalité hospitalière de 21% contre 5% pour les patients hospitalisés pour une autre cause de dyspnée aiguë ($p=0,038$). Après l'hospitalisation, les patients du groupe EA présentaient une aggravation plus importante de la fonction respiratoire que les autres patients (-1,6% de capacité vitale par mois contre -0,7% dans le groupe « autres causes de dyspnée aiguë » ; $p=0,049$). Cette aggravation semble être en lien avec la persistance des opacités en verre dépoli et l'aggravation de la fibrose sur le scanner thoracique après l'EA. Nous n'avons pas retrouvé de facteurs prédictifs d'apparition de l'EA ou prédictifs de mortalité.

Conclusion : Notre étude montre que dans l'histoire naturelle de la FPI, l'existence d'une EA grève le pronostic par une surmortalité mais aussi une sur-morbidité clinique, fonctionnelle et radiologique, sans qu'elle ne soit pour autant prévisible.

Mots clés : Fibrose pulmonaire idiopathique, exacerbation aiguë.

Jury :

Président du Jury : Professeur Patrice DIOT
Directeur de thèse : Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM
Membres du Jury : Professeur Laurent PLANTIER
Docteur Antoine GUILLON
Docteur Marion CAMPANA
Docteur Thomas FLAMENT

Date de soutenance : 12 octobre 2020