

# Atelier :

## Pyothorax et fibrinolyse intrapleurale

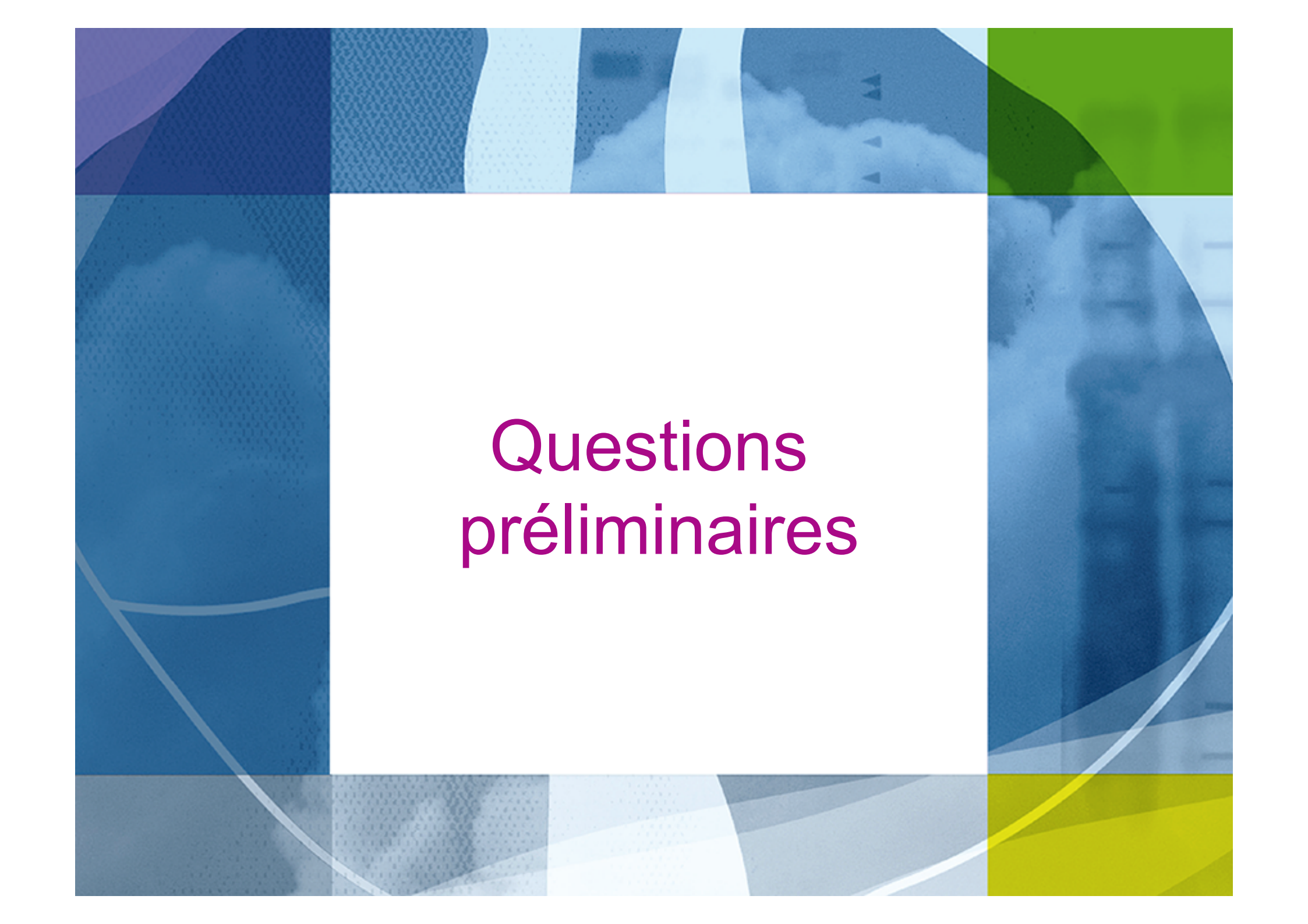
**Stéphane Jouneau<sup>1,2</sup>, Julien Lethuille<sup>2,3</sup> et François Bénézit<sup>1,2</sup>**

1. Service de pneumologie, CHU de Rennes

2. Université de Rennes 1

3. Service de réanimation médicale et maladies infectieuses

[Stéphane.jouneau@chu-rennes.fr](mailto:Stephane.jouneau@chu-rennes.fr); [Francois.benezit@chu-rennes.fr](mailto:Francois.benezit@chu-rennes.fr).



# Questions préliminaires

# Parmi vous, qui...

- S'occupe de patients avec pyothorax?
- En traitement de 1<sup>ère</sup> intention :
  - Qui draine?
  - Qui ponctionne?
  - Qui opère?
- Qui utilise des fibrinolytiques intrapleuraux?
- Qui utilise en plus de la DNase intrapleurale?





# Cas clinique

# Cas clinique Monsieur R. 57 ans

- ATCD :
  - Diabète de type 2 insulinorequérant depuis 18 ans, HTA, insuffisance rénale modérée (Cl = 52 mL/min), obésité (IMC=37), tabac = 60 PA sevré,
- Traitement :
  - Metformine 1000 mg, Lantus, ramipril 5 mg, rilménidine 1 mg, manidipine 20 mg, Bisoprolol 5 mg, atorvastatine 40 mg
- Mode de vie :
  - Ancien cariste, retraité depuis 1 an, marié



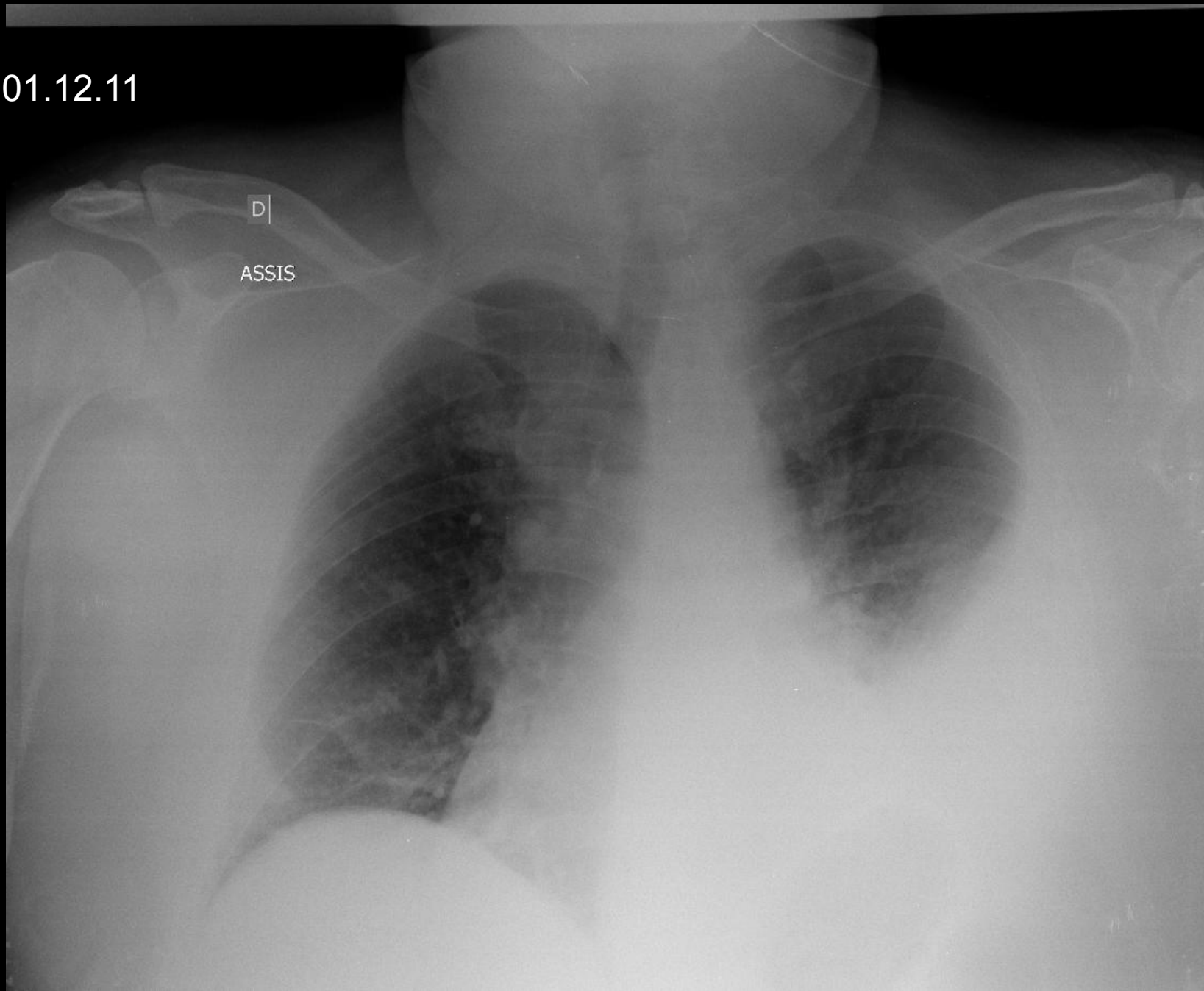
# Histoire de la maladie

- Mi-novembre 2011:
  - Douleur basithoracique gauche, d'installation progressive sur quelques jours
  - Prise d'ibuprofène
  - Progressivement → altération état général, dyspnée stade III et persistance des douleurs
- 01.12.11 → Hospitalisation

# Examen clinique à l'entrée

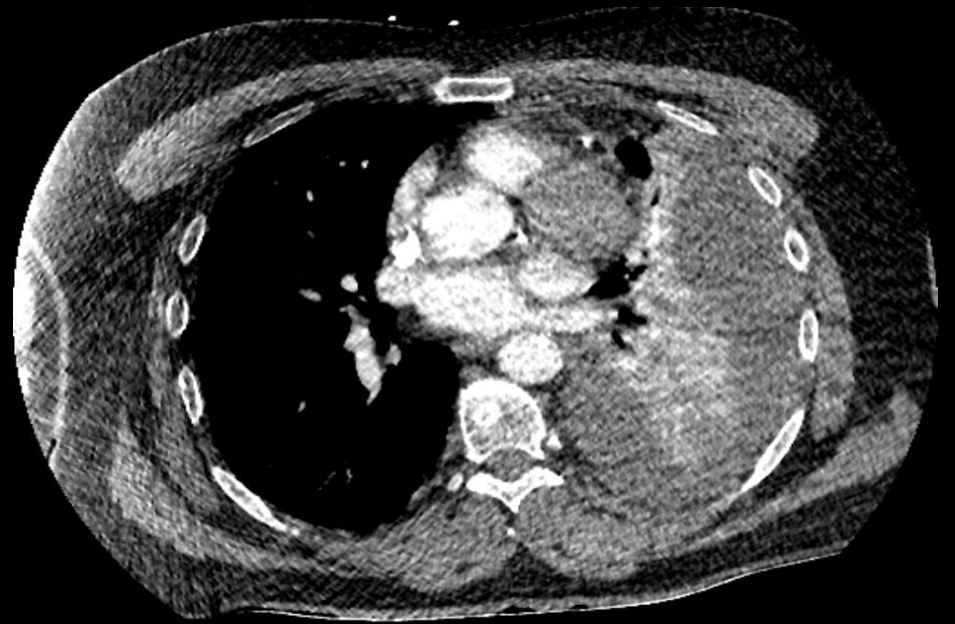
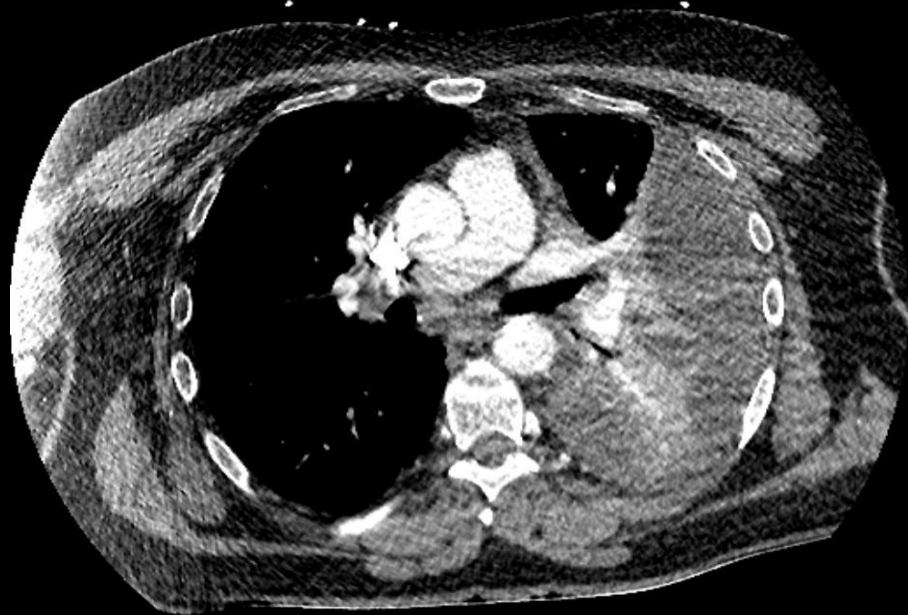
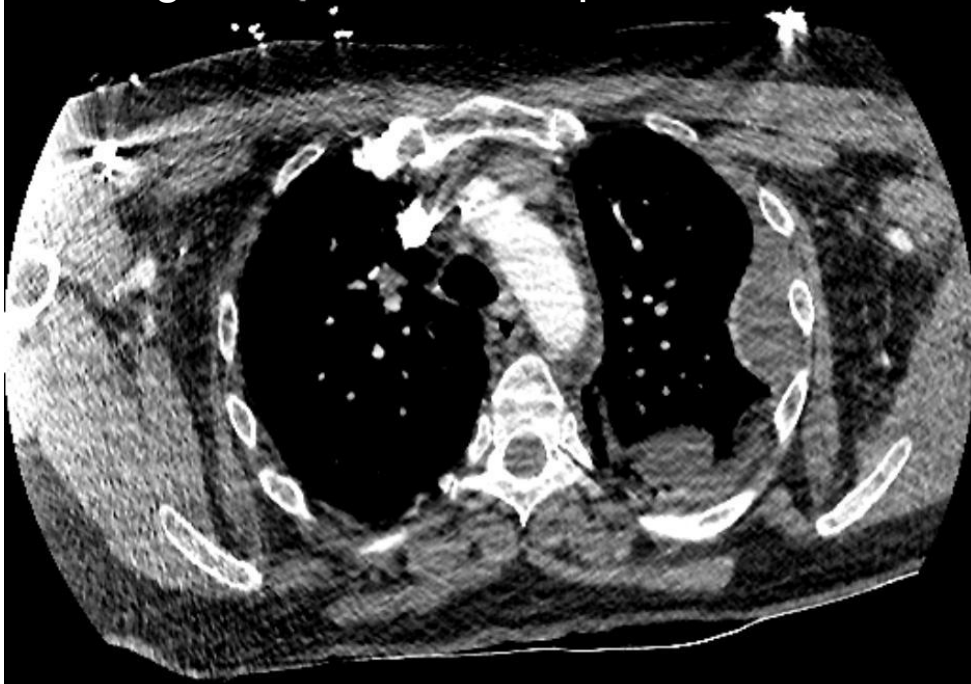
- $T^{\circ} = 38.3^{\circ}\text{C}$
- Pas de signe de choc, pas de détresse respiratoire, glasgow=15
- Abolition MV base gauche
- Pas d'autre point d'appel clinique

RT 01.12.11





Angioscanner thoracique 01.12.11



# Ponction pleurale

- Liquide citrin mais trouble
- pH=6.8
- Glycopleurie = 0.1 mmol/L
- Pas de dosage de LDH
- Bactériologie : ED –

(au final :

pas de documentation)

→ Épanchement parapneumonique compliqué (EPC)

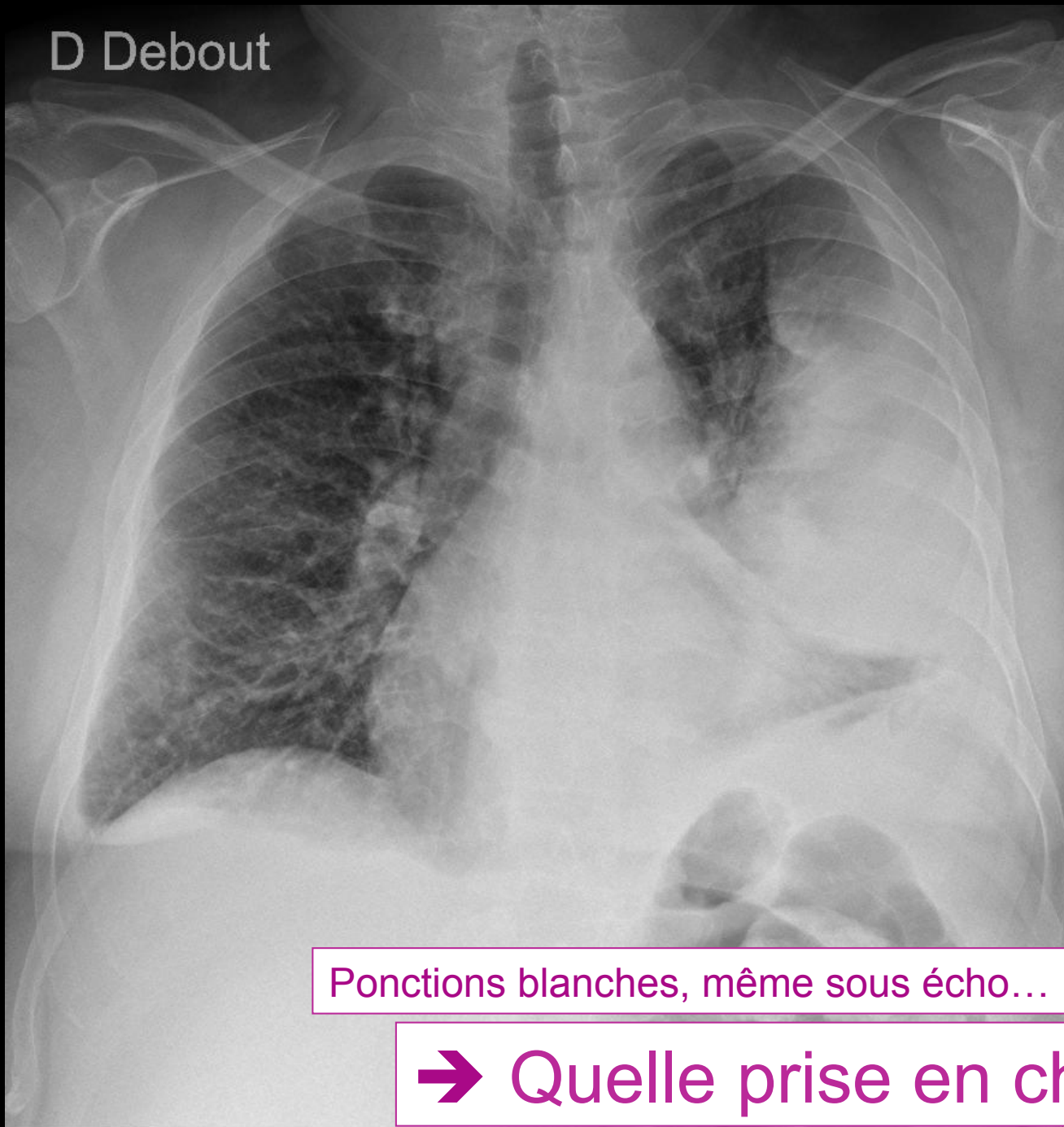
→ Quelle prise en charge?

# Prise en charge thérapeutique - Évolution

- Traitement :
  - Antibiothérapie IV par Amoxicilline + Acide clavulanique
  - Ponctions pleurales itératives avec urokinase intrapleurale (100.000 UI)
- Évolution favorable cliniquement en 7 jours :
  - Apyrexie, amélioration de l'état général, disparition de la douleur basithoracique gauche

RT 08.12.11

D Debout



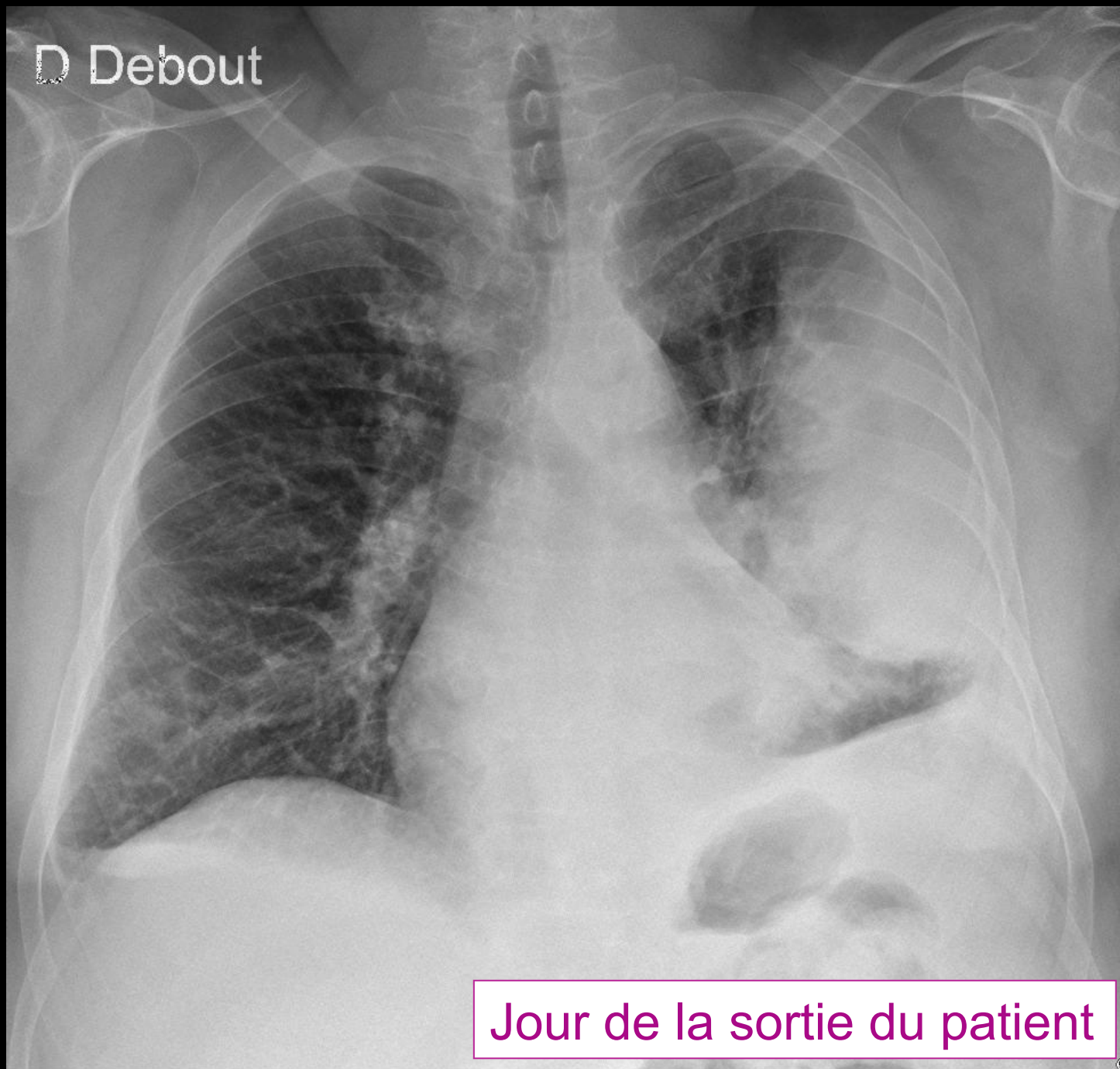
Ponctions blanches, même sous écho...

→ Quelle prise en charge?



RT 10.12.11

D Debout



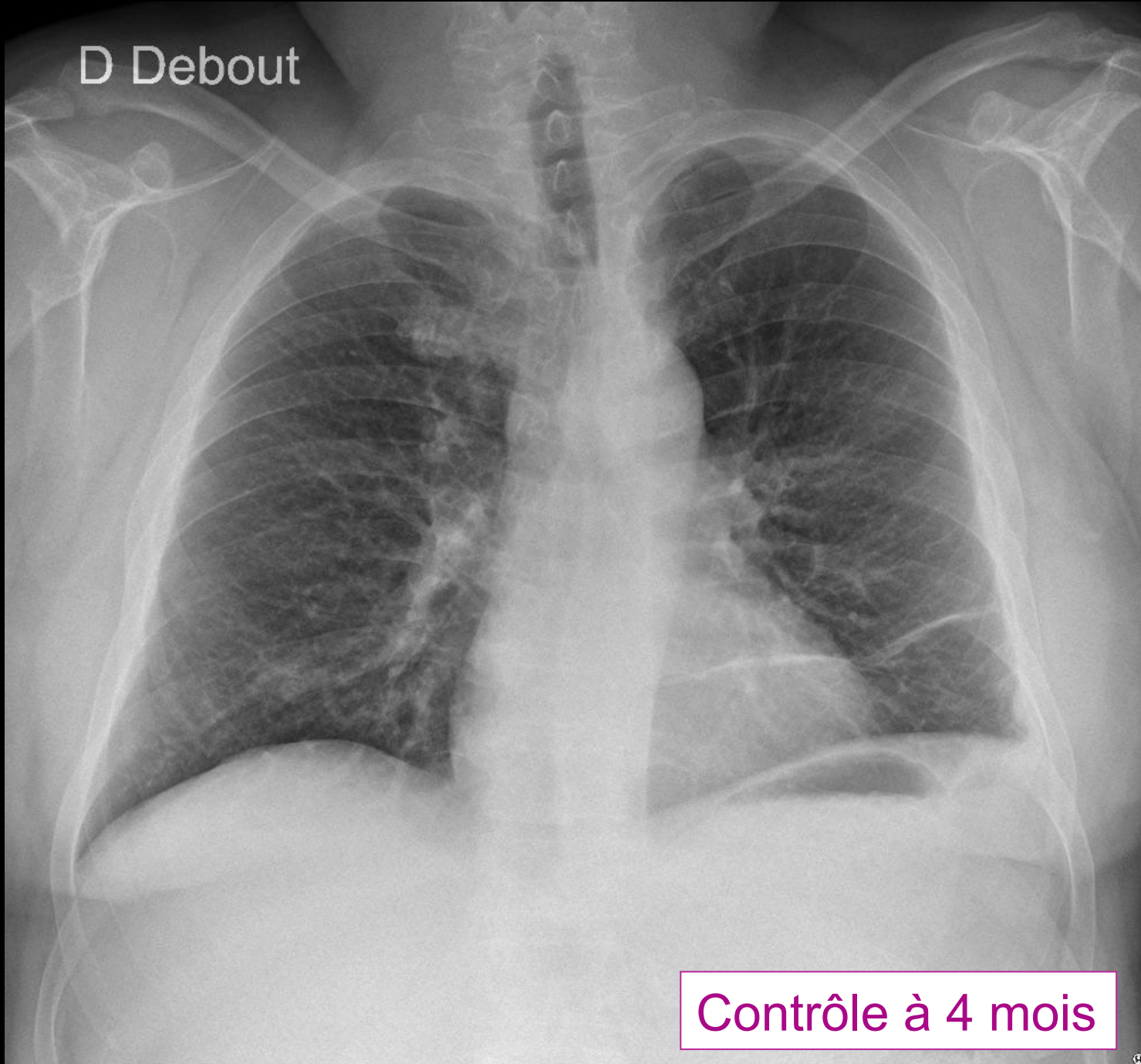
Jour de la sortie du patient

The background is a collage of various textures and colors. It features a central white rectangle. Surrounding this rectangle are several panels: a dark blue panel with a fine grid pattern on the left; a light blue panel with a cloud pattern at the top; a bright green panel on the top right; a blue panel with a blurred building facade on the right; and a yellow-green panel at the bottom right. There are also some faint, curved white lines across the bottom and left sides.

Et finalement...

RT 03.04.12

D Debout



Contrôle à 4 mois



The background is a complex abstract composition. It features several overlapping panels and patterns. On the left, there are dark blue and purple sections with a fine, repeating geometric pattern. The top right corner is a solid bright green. The bottom right corner is a solid yellow-green. The central area is a large white rectangle. The overall aesthetic is modern and geometric, with various shades of blue, green, and yellow, and some patterns like halftone and wavy lines.

# Définitions



# Physiologie pleurale

- À l'état normal, le liquide pleural est :
  - Volume : quelques mL → film pleural 10  $\mu\text{m}$
  - Cellularité
    - $\approx$  1500 cellules / mL
    - Principalement cellules mésothéliales, macrophages
    - Pas de neutrophiles
  - Stérile
  - Taux de glucose similaire au plasma, pH=7.6

*Wang NS. Clin Chest Med 1998;19(2):229–240.*

*Sahn SA. Thorax 1998;53 Suppl 2:S65–72.*

*Agostoni E, Zocchi L. Clin Chest Med 1998;19(2):241–260.*

# Mécanismes de l'infection pleurale

Pneumopathie infectieuse

EPP non compliqué

EPP compliqué

EPP cloisonné

Phase exsudative :

Augmentation de la perméabilité capillaire  
Exsudat stérile

Phase fibrinopurulente :

Invasion bactérienne  
Migration des cellules inflammatoires

Phase organisée :

Migration des fibroblastes  
Inhibition de l'activité fibrinolytique



# Différentes classifications...

<i>Classe</i>	<i>EPP</i>	<i>Caractéristiques</i>	<i>Traitement évacuateur</i>
<b>Classe 1</b>	<i>EPP non significatif</i>	<i>&lt;10 mm sur la radiographie thoracique (décubitus latéral)</i>	<i>Aucun</i>
<b>Classe 2</b>	<i>EPP typique</i>	<i>&gt;10 mm Glycopleurie &gt;0.4 g/L, pH&gt;7.2 ED et culture négatifs</i>	<i>Aucun</i>
<b>Classe 3</b>	<i>EPP en voie de complication</i>	<i>7.0&lt;pH&lt;7.2 et/ou LDH&gt;1000 et glycopleurie &gt;0.4 g/L ED et culture négatifs</i>	<i>Ponctions pleurales évacuatrices</i>
<b>Classe 4</b>	<i>EPP compliqué simple</i>	<i>pH&lt;7.0 et/ou glucose &lt;0.4 g/L et/ou ED ou culture positifs. Absence de loculations</i>	<i>Drainage thoracique</i>
<b>Classe 5</b>	<i>EPP compliqué complexe</i>	<i>pH&lt;7.0 et/ou glucose &lt;0.4 g/L et/ou ED ou culture positifs. Présence de loculations</i>	<i>Drainage thoracique + fibrinolyse intra-pleurale +/- thoroscopie ou décortication</i>
<b>Classe 6</b>	<i>Empyème simple</i>	<i>Pus franc Une seule poche enkystée</i>	<i>Drainage thoracique +/- décortication chirurgicale</i>
<b>Classe 7</b>	<i>Empyème complexe</i>	<i>Pus franc Poches multiples</i>	<i>Drainage thoracique + fibrinolyse intra-pleurale Thoroscopie ou décortication souvent requis</i>



# Classification de l'ACCP (2000)

Catégorie	Taille de l'épanchement pleural		Biochimie (*)		Bactériologie (ED ou culture)	Risque d'évolution défavorable
<b>1</b>	Minime (<10 mm)	<u>et</u>	Inconnu	<u>et</u>	Inconnu	Très faible
<b>2</b>	Faible à modéré (>10 mm, <hémithorax)	<u>et</u>	pH >7.20	<u>et</u>	Négatif	Faible
<b>3</b>	Important (>hémithorax) Loculations Epaississement pleural	<u>ou</u>	pH <7.20	<u>ou</u>	Positif	Modéré
<b>4</b>	Empyème		-		Pus	Elevé

# Classification de la BTS (2010)

	Epanchement parapneumonique Simple	Epanchement parapneumonique Complicé	Empyème
<b>Aspect macroscopique</b>	Clair	Clair ou trouble	Pus
<b>pH</b>	>7.2	<7.2	-
<b>LDH (UI/L)</b>	<1000	>1000	-
<b>Glycopleurie (g/L)</b>	>0.4	<0.4	-
<b>Bactériologie (Examen direct ou culture)</b>	Négatif	Positif	Positif
<b>Drainage thoracique</b>	Non	Oui	Oui

# Classification du CEP (2013)

	Epanchement parapneumonique  Simple	Epanchement parapneumonique  Complicé  (= empyème ou pleurésie purulente)
<b>Abondance</b>	Faible	Grande
<b>Cloisonnement</b>	Absent	Présent
<b>Aspect macroscopique</b>	Clair	Trouble ou purulent
<b>pH (discuté)</b>	>7.2	<7.2
<b>Bactériologie (Examen direct ou culture)</b>	Négatif	Positif
<b>Évacuation liquide infecté</b>	Optionnel	Obligatoire

→ Disparition des LDH, de la glycopleurie



# Fibrinolyse intrapleurale



# Agents utilisés

- Streptokinase
  - Protéine non enzymatique, produite par Strepto  $\beta$ -hemolytique groupe C (exotoxine)
  - 1:1 complexe stoichiometrique avec plasminogène → activation plasminogène
- Urokinase
  - Activateur direct du plasminogène, initialement isolé de l'urine humaine (actuellement dérive de culture de cellules rénales embryonnaires)
  - Pas d'activité antigénique ( $\neq$  streptokinase)
- Rt-PA (altéplase)
  - Activateur tissulaire du plasminogène, production par les cellules endothéliales

# Pharmacocinétique

- Durée de vie intrapleurale des fibrinolytiques :  $\approx 30$  min  $\rightarrow$  utilisation pluriquotidienne possible +++
- Grosses molécules = peu de passage et pas d'effet systémique (INR 1.25  $\rightarrow$  1.29)\*
- Pas de franche contre-indication sauf :
  - Allergie +++
  - Fistule bronchopleurale, trauma ou chir < 48h

*Bouros D, et al. Pulm Pharmacol Ther. 2007;20(6):616-26*

*Bouros D, et al. AJRCCM 1999;159(1):37-42*

*\*Davies RJ, et al. Thorax 1997;52:416-421*



# Ère « pré-MIST »

# Études randomisées : drainage vs drainage + fibrinolyse intrapleurale

Trial, Year	Number of patients	Fibrinolytics	Duration (days)	Type of Pleural effusion	Chest tube size
Davies et al. 1997	24	Streptokinase 250 000 UI	3	CPE or PE	14 F
Bouros et al. 1999	31	Urokinase 100 000 UI	3	CPE or PE	28 to 32 F
Tuncozгур et al. 2001	49	Urokinase 100 000 UI	5	PE	24 to 36 F
Diacon et al. 2004	44	Streptokinase 250 000 UI	Up to 7	CPE or PE	24 or 28 F

*Davies RJ, et al. Thorax 1997;52(5):416–421.  
Bouros D, et al. AJRCCM 1999;159(1):37–42.  
Tuncozгур B, et al. Int J Clin Pract 2001;55(10):658–660.  
Diacon AH, et al. AJRCCM 2004;170(1):49–53.*





# Drainage vs drainage + fibrinolyse intrapleurale – ère pré-MIST...

- Augmentation de la quantité de liquide drainé
- Diminution du recours à la chirurgie
- Réduction de la durée de la fièvre et de la durée d'hospitalisation
- Pas d'effet sur la mortalité

*Davies RJ, et al. Thorax 1997;52(5):416–421.*

*Bouros D, et al. AJRCCM 1999;159(1):37–42.*

*Tuncozgun B, et al. Int J Clin Pract 2001;55(10):658–660.*

*Diacon AH, et al. AJRCCM 2004;170(1):49–53.*

# MIST1

*Maskell NA, et al. NEJM 2005;352(9):865–874.*

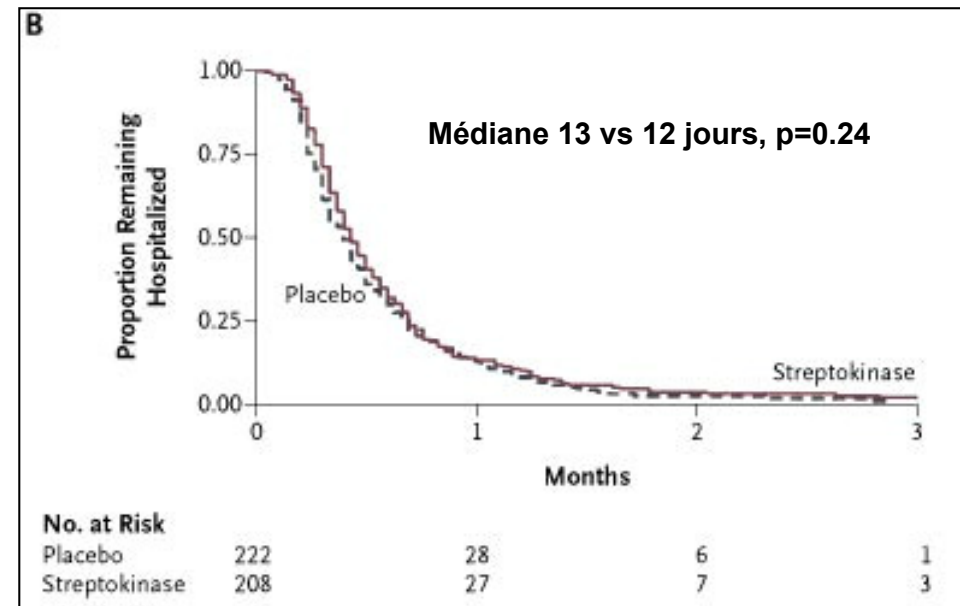
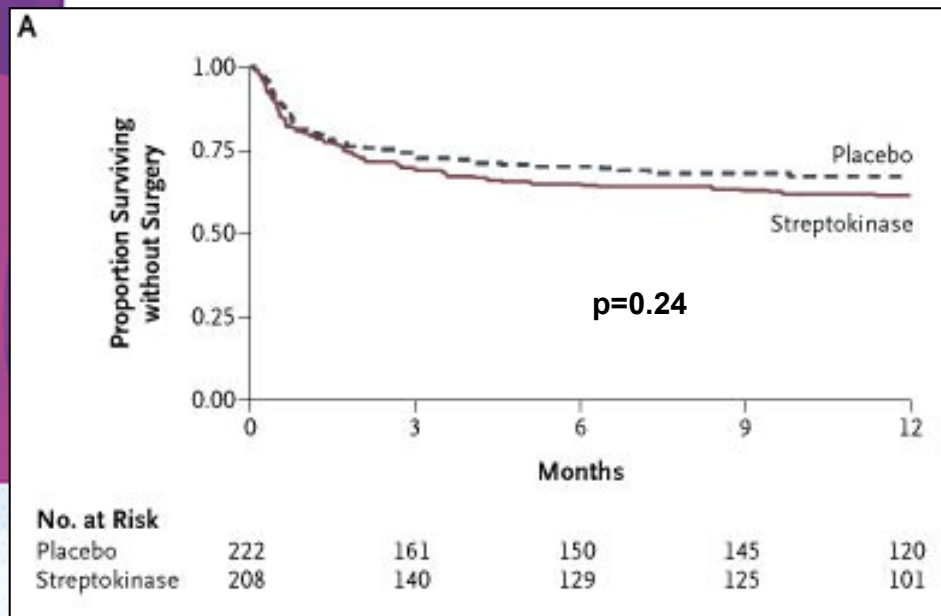
# MIST1 : design

- Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo, 427 patients avec EPC
  - N=206 : drainage thoracique + streptokinase (250.000 UI x 2/j pendant 3 jours)
  - N=221 : drainage thoracique + placebo
- Critères de jugement :
  - CJP : décès ou chir dans les 3 mois
  - CJS : amélioration radiologique, durée séjour, décès ou chir à 12 mois

# MIST1 : résultats

A : Survie sans chirurgie

B : patients restant hospitalisés



→ Pas de différence significative



# MIST1 : évolution radiologique

**Table 3. Outcomes on Chest Radiography at Three Months.\***

Outcome	Streptokinase	Placebo	Difference between Groups (95% CI)	P Value
Residual pleural thickening at lateral chest wall — mm†	12±14	15±19	3 (-1 to 7)	0.20
Vertical height of thorax on affected side — mm†	209±30	221±33	12 (4 to 19)	0.003
Improvement in the area of pleural-fluid opacity in patients not requiring surgery — no. (%)‡				0.30§
No. of patients	102	133		
0–25%	7 (7)	12 (9)		
26–75%	6 (6)	12 (9)		
76–90%	12 (12)	24 (18)		
>90%	77 (75)	85 (64)		

\* Methods of measurement are described in detail in the Supplementary Appendix. Plus-minus values are means ±SD.

† A total of 184 patients in the streptokinase group and 202 in the placebo group were analyzed.

‡ A total of 102 patients in the streptokinase group and 133 in the placebo group were analyzed. Percentages are of the total number of patients who did not require surgery and who could be assessed.

§ Chi-square equals 3.69, with 3 degrees of freedom.

→ Pas de différence significative

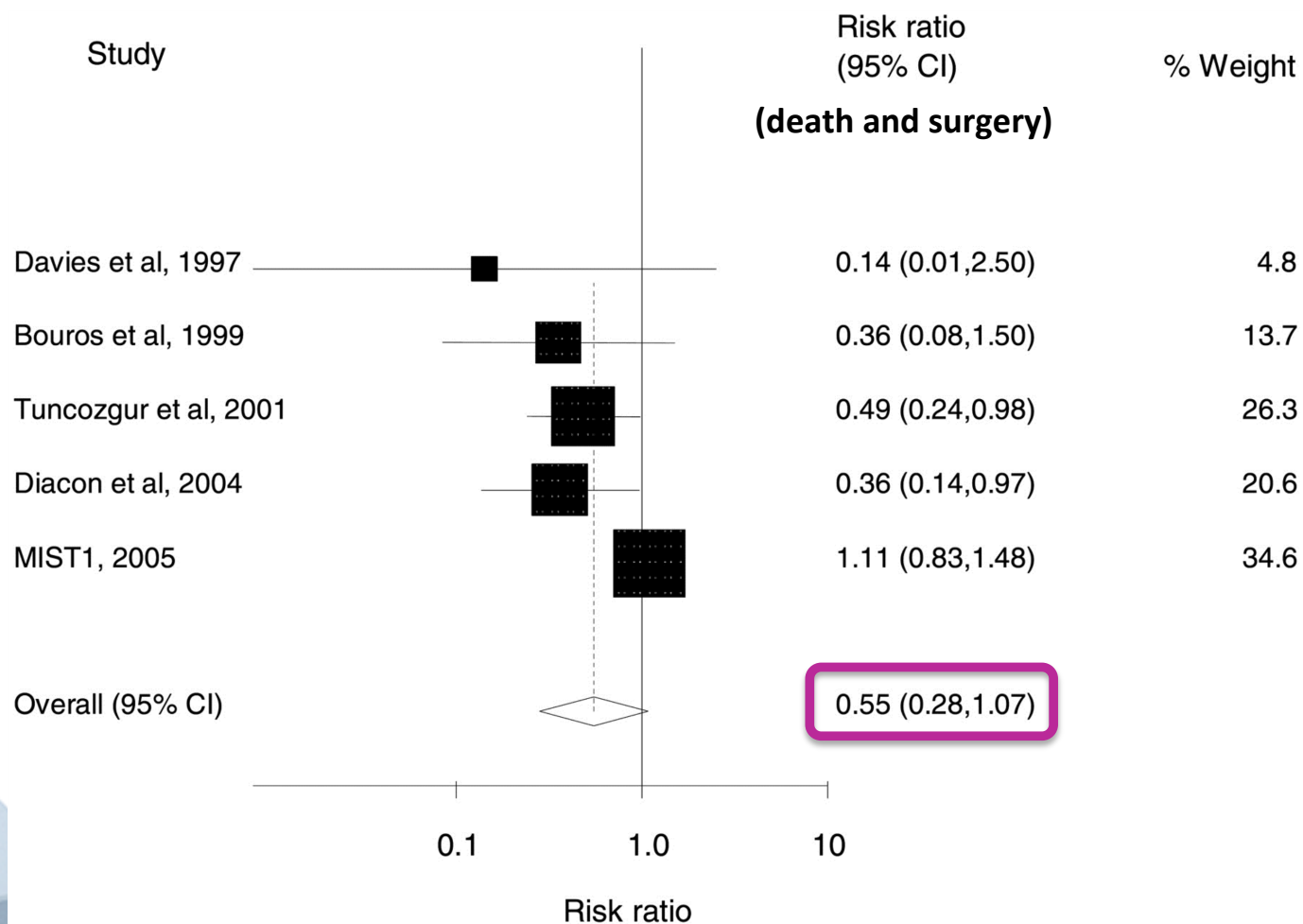
# MIST1 : conclusions

- 1<sup>ère</sup> étude avec puissance suffisante
- Pas d'effet de la streptokinase intrapleurale via drain thoracique dans le traitement des EPC sur :
  - Décès ou chirurgie (CJP)
  - Durée d'hospitalisation
  - Évolution radiologique ou fonctionnelle

# MIST1 : commentaires

- Taille médiane des drains : 12 French
- Pas de données sur la quantité de liquide pleural retiré
- Effets indésirables
  - Plus fréquents dans le bras streptokinase : 7 vs 3%, (RR=2,5 IC 95% 0,98 – 6,36, p=0,08)
  - Type d'EI :
    - 3% hémorragie (pleurale ou systémique) > 2%
    - fièvre, rash, allergie > 2%
    - douleur thoracique

# Méta-analyse fibrinolytiques (1)

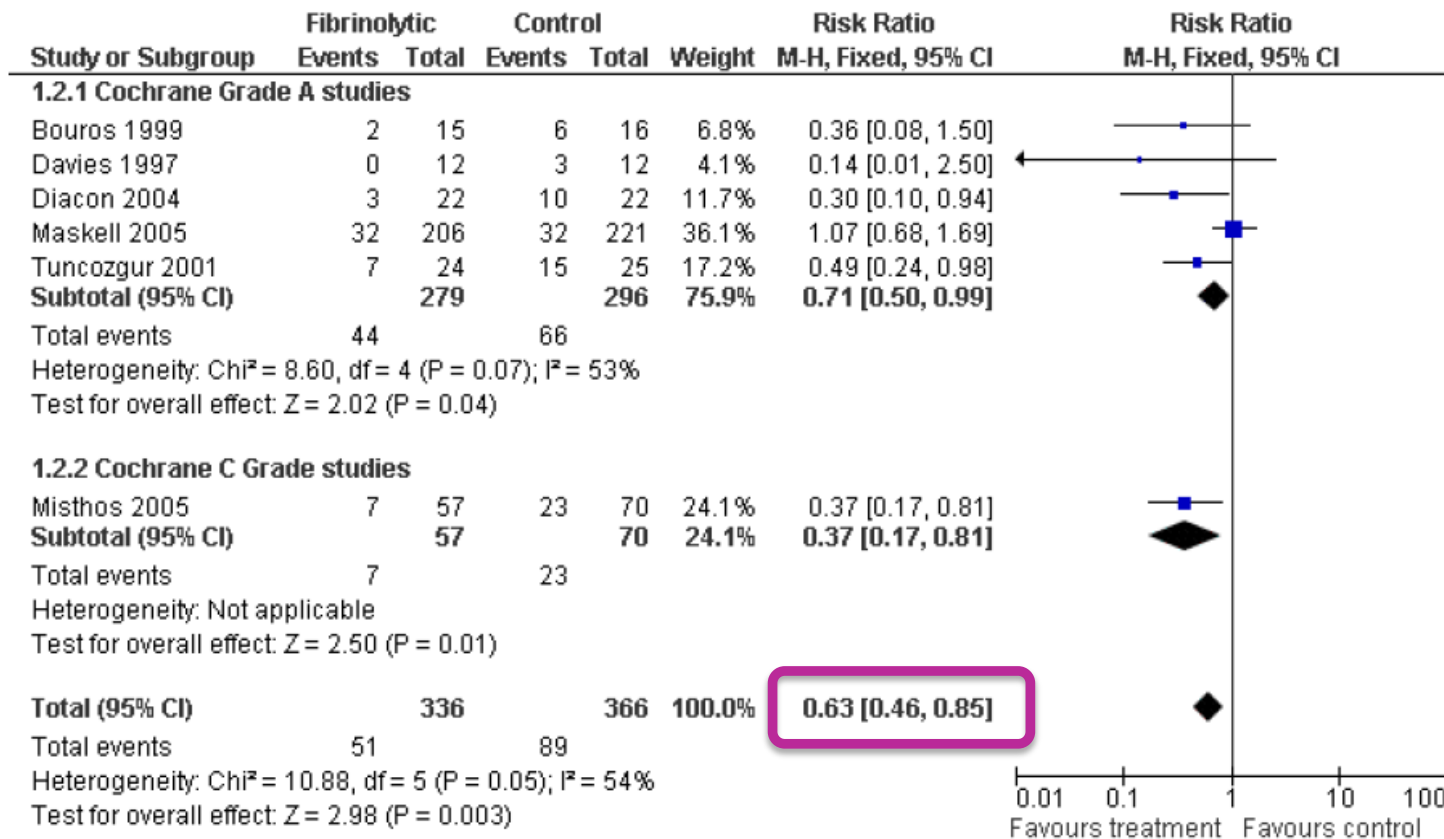


➔ Pas en faveur de l'utilisation des fibrinolytiques



# Méta-analyse fibrinolytiques (2)

Figure 2. Forest plot of comparison: I Fibrinolytic versus placebo (loculation and empyema), outcome: I.2 Treatment failure- surgical intervention.



→ En faveur de l' utilisation des fibrinolytiques

# DNase (Pulmozyme®)

- Enzyme qui hydrolyse l'ADN extracellulaire
- 2000 : Fibrinolytiques + DNase
  - dissolution complète du pus pleural (lapin)
- 2003 : Efficacité confirmée chez l'humain
- 2006 : étude randomisée en aveugle, 4 bras (placebo, DNase seule, t-PA seul, combinaison), chez le lapin
  - combinaison = efficacité supérieure dans le traitement de l'empyème thoracique

*Light RW et al. Lung 2000;178,13-18*

*Simpson G et al. Chest 2000;117,1728-1733*

*Simpson G et al. Thorax 2003;58,365-366*

*Zhu Z et al. Chest 2006;129:1577-1583.*

# MIST2

# MIST2 : design

- Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo, 210 patients avec EPC :
  - N= 52 : drainage thoracique + t-PA (10 mg x 2/j pdt 3j)
  - N= 51 : drainage thoracique + DNase (5 mgx2/j pdt 3j)
  - N= 52 : drainage thoracique + t-PA + DNase
  - N= 55 : drainage thoracique + placebo
- Critères de jugement :
  - CJP : diminution opacité pleurale (RT) entre J1 et J7
  - CJS : décès ou chir à 3 et 12 mois, durée séjour, marqueurs de l'inflammation

# MIST2 : résultats

**Table 2. Primary and Major Secondary Outcomes, According to Study Group.\***

Outcome	t-PA	DNase	t-PA-DNase	Placebo
Change from baseline in hemithorax area occupied by effusion (primary outcome) — %	-17.2±24.3	-14.7±16.3	-29.5±23.3	-17.2±19.6
Percent difference vs. placebo (95% CI)	2.0 (-4.6 to 8.6)	4.5 (-1.5 to 10.5)	-7.9 (-13.4 to -2.4)	NA
P value	0.55	0.14	0.005	NA



# MIST2 : résultats

**Table 2. Primary and Major Secondary Outcomes, According to Study Group.\***

Outcome	t-PA	DNase	t-PA-DNase	Placebo
Change from baseline in hemithorax area occupied by effusion (primary outcome) — %	-17.2±24.3	-14.7±16.3	-29.5±23.3	-17.2±19.6
Percent difference vs. placebo (95% CI)	2.0 (-4.6 to 8.6)	4.5 (-1.5 to 10.5)	-7.9 (-13.4 to -2.4)	NA
P value	0.55	0.14	0.005	NA
Surgical referral — no. referred/total no. (%)	3/48 (6)	18/46 (39)	2/48 (4)	8/51 (16)
Odds ratio vs. placebo (95% CI)	0.29 (0.07 to 1.25)	3.56 (1.30 to 9.75)	0.17 (0.03 to 0.87)	NA
P value	0.10	0.01	0.03	NA
Hospital stay — no. of days	16.5±22.8	28.2±61.4	11.8±9.4	24.8±56.1
Percent difference vs. placebo (95% CI)	-8.6 (-40.8 to 3.3)	3.6 (-19.0 to 30.8)	-14.8 (-53.7 to -4.6)	NA
P value	0.21	0.73	<0.001	NA

\* Plus-minus values are means ±SD. The mean values for the primary analysis are unadjusted, whereas the treatment effects have been adjusted for minimization criteria and opacification of the chest radiograph at baseline, according to the statistical analysis plan. Data on hospital stay are for all patients in the primary analysis (i.e., including two patients with outlying results). NA denotes not applicable.

# MIST2 : conclusions

- Confirmation de l'absence d'effet bénéfique des fibrinolytiques seuls (t-PA)
- Clairs bénéfices de l'association intrapleurale t-PA+DNAse sur
  - Taille opacité pleurale
  - Durée d'hospitalisation
  - Recours à la chirurgie

# MIST2 : commentaires

- Toujours des petits drains (80 à 94% de drains < 15 French)
- Pas d'excès d'effets indésirables (≠ / streptokinase)
- CJP discutable... cf M. R (cas clinique)\*
- Pas de données sur quantité de liquide drainé
- Pas d'EFR à 3 mois et 12 mois, pas d'imagerie à 3 mois et 12 mois...

*Rahman NM, et al. NEJM 2011;365(6):518–526.*

*\*Diacon AH, et al. AJRCCM 2004;170(1):49–53.*

*\*Davies W, et al. AJRCCM 2003;160:1682-1686*

The background is a complex abstract composition. It features several overlapping panels and patterns. On the left, there are dark blue and purple sections with a fine, repeating geometric pattern. In the center, a large white rectangular area is the focal point. To the right, there are light blue and green sections, some with a pattern of small triangles. At the bottom, there are grey and yellow-green sections, also with various patterns and textures. The overall aesthetic is modern and technical.

# Conclusions

# Fibrinolyse intrapleurale

- Via un drain thoracique :
  - Fibrinolyse seule = pas efficace (sauf pour augmenter la quantité de liquide drainé...)
  - Fibrinolyse + DNase = efficacité sur durée hospitalisation et recours chirurgie (et taille opacité pleurale...)
- Quid des fibrinolytiques +/- DNase par ponctions pleurales itératives???