

Scanner thoracique et Procollagène III alvéolaire pour prédire la fibroprolifération pulmonaire au cours du Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

Annabelle Hamon

▶ To cite this version:

Annabelle Hamon. Scanner thoracique et Procollagène III alvéolaire pour prédire la fibroprolifération pulmonaire au cours du Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02088939

HAL Id: dumas-02088939 https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02088939

Submitted on 3 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Scanner thoracique et Procollagène III alvéolaire pour prédire la fibroprolifération pulmonaire au cours du Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 25 Octobre 2018

Par Madame Annabelle HAMON Née le 10 décembre 1988 à Toulon (83)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine D.E.S. d' ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur PAPAZIAN Laurent Président
Monsieur le Docteur FOREL Jean-Marie Directeur
Madame le Professeur CHAUMOITRE Kathia Assesseur
Madame le Docteur (MCU-PH) GUIDON Catherine Assesseur
Monsieur le Docteur GARRIGUES Bernard Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président: Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen: Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs: * aux Etudes : Jean-Michel VITON

* à la Recherche : Jean-Louis MEGE

* aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART

* aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI

* à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI

* pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH

* aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission : * 1er cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET

* 2ème cycle : Marie-Aleth RICHARD

* 3^{eme} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN

* DU-DIU : Véronique VITTON

* Stages Hospitaliers : Franck THUNY

* Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ

* Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS

* Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC

* Relations Internationales : Philippe PAROLA

* Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service : * Communication : Laetitia DELOUIS

* Examens : Caroline MOUTTET
* Logistique : Joëlle FRAVEGA
* Maintenance : Philippe KOCK
* Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND

M. André ALI CHERIF

M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge MM FIGARELLA Jacques

ALDIGHIERI René FONTES Michel

ALESSANDRINI Pierre FRANCOIS Georges

ALLIEZ Bernard FUENTES Pierre

AQUARON Robert GABRIEL Bernard

ARGEME Maxime GALINIER Louis

ASSADOURIAN Robert GALLAIS Hervé

AUFFRAY Jean-Pierre GAMERRE Marc

AUTILLO-TOUATI Amapola GARCIN Michel

AZORIN Jean-Michel GARNIER Jean-Marc

BAILLE Yves GAUTHIER André

BARDOT Jacques GERARD Raymond

BARDOT André GEROLAMI-SANTANDREA André

BERARD Pierre GIUDICELLI Roger

BERGOIN Maurice GIUDICELLI Sébastien

BERNARD Dominique GOUDARD Alain

BERNARD Jean-Louis GOUIN François

BERNARD Pierre-Marie GRISOLI François

BERTRAND Edmond GROULIER Pierre

BISSET Jean-Pierre HADIDA/SAYAG Jacqueline

BLANC Bernard HASSOUN Jacques

BLANC Jean-Louis HEIM Marc
BOLLINI Gérard HOUEL Jean

BONGRAND Pierre HUGUET Jean-François

BONNEAU Henri JAQUET Philippe

BONNOIT Jean JAMMES Yves

BORY Michel JOUVE Paulette

BOTTA Alain JUHAN Claude

BOURGEADE Augustin JUIN Pierre

BOUVENOT Gilles KAPHAN Gérard

BOUYALA Jean-Marie KASBARIAN Michel

BREMOND Georges KLEISBAUER Jean-Pierre

LOUCHET Edmond

BRICOT René LACHARD Jean

BRUNET Christian LAFFARGUE Pierre

BUREAU Henri LAUGIER René

CAMBOULIVES Jean LEVY Samuel

CARTOUZOU Guy LOUIS René

CANNONI Maurice

LUCIANI Jean-Marie

CHAMLIAN Albert MAGALON Guy
CHARREL Michel MAGNAN Jacques

CHAUVEL Patrick MALLAN- MANCINI Josette

CHOUX Maurice MALMEJAC Claude
CIANFARANI François MATTEI Jean François

CLEMENT Robert MERCIER Claude

COMBALBERT André METGE Paul

CONTE-DEVOLX Bernard MICHOTEY Georges

CORRIOL Jacques MILLET Yves

COULANGE Christian MIRANDA François

DALMAS Henri MONFORT Gérard

DE MICO Philippe MONGES André

DELARQUE Alain MONGIN Maurice

DEVIN Robert MONTIES Jean-Raoul

DEVRED Philippe NAZARIAN Serge

DJIANE Pierre NICOLI René

DONNET Vincent NOIRCLERC Michel

DUCASSOU Jacques OLMER Michel

DUFOUR Michel OREHEK Jean

DUMON Henri PAPY Jean-Jacques
FARNARIER Georges PAULIN Raymond
FAVRE Roger PELOUX Yves
FIECHI Marius PENAUD Antony

MM

PENE Pierre PIANA Lucien PICAUD Robert PIGNOL Fernand POGGI Louis

POITOUT Dominique PONCET Michel POUGET Jean PRIVAT Yvan QUILICHINI Francis RANQUE Jacques RANQUE Philippe RICHAUD Christian ROCHAT Hervé

ROHNER Jean-Jacques ROUX Hubert

ROUX Michel RUFO Marcel SAHEL José SALAMON Georges SALDUCCI Jacques

SAN MARCO Jean-Louis

SANKALE Marc

SARACCO Jacques SARLES Jean-Claude SASTRE Bernard SCHIANO Alain SCOTTO Jean-Claude SEBAHOUN Gérard SERMENT Gérard SERRATRICE Georges SOULAYROL René

STAHL André TAMALET Jacques

TARANGER-CHARPIN Colette

THOMASSIN Jean-Marc

UNAL Daniel VAGUE Philippe

VAGUE/JUHAN Irène VANUXEM Paul

VERVLOET Daniel VIALETTES Bernard WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)

CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)

T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)

Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)

Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)

C.GIBBS (U.S.A.)

J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)

R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)

M. SCHOU (Danemark)

M. AMENT (U.S.A.)

Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)

S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)

KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)

T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA

BOLIS (Suisse)

L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)

W.K. ENGEL (U.S.A.)

V. ASKANAS (U.S.A.)

J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)

A. DAVIGNON (Canada)

A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

MM. les Professeurs

J.G. MC LEOD (Australie)

J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs

J. Edward MC DADE (U.S.A.)

W. BURGDORFER (U.S.A.)

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)

D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)

M. MULLER (Suisse)V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)

D. STULBERG (U.S.A.)

A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)

P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)

C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)

G. HUGUES (Grande Bretagne)

J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)

K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur T. MARRIE (Canada)

Sir G.K. RADDA (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

| *** | | |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------|
| M. le Professeur | LEVY Samuel | 31/08/2011 |
| Mme le Professeur | JUHAN-VAGUE Irène | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | PONCET Michel | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | KASBARIAN Michel | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | ROBERTOUX Pierre | 31/08/2011 |
| Wi. ic i folesseur | ROBERTOOATICHE | 31/00/2011 |
| 2009 | | |
| M. le Professeur | DJIANE Pierre | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2012 |
| | | |
| 2010 | | |
| M. le Professeur | MAGNAN Jacques | 31/12/2014 |
| | 1 | |
| 2011 | | |
| 2011 | | |
| M. le Professeur | DI MARINO Vincent | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | MARTIN Pierre | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | METRAS Dominique | 31/08/2015 |
| 2012 | | |
| 2012 M. le Professeur | ALIDANIIAC I Manual | 21/00/2015 |
| M. le Professeur | AUBANIAC Jean-Manuel BOUVENOT Gilles | 31/08/2015 31/08/2015 |
| M. le Professeur | CAMBOULIVES Jean | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | MATTEI Jean-François | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2015 |
| | | |
| 20 | | |
| M. le Professeur | BRANCHEREAU Alain | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | CARAYON Pierre | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | HENRY Jean-François LE GUICHAOUA Marie-Roberte | 31/08/2016 |
| M. le Professeur M. le Professeur | RUFO Marcel | 31/08/2016 31/08/2016 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard | 31/08/2016 |
| W. ic i folesseul | SEBAHOUN Gelalu | 31/06/2010 |
| 20 | 14 | |
| M. le Professeur | FUENTES Pierre | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | GAMERRE Marc | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | MAGALON Guy | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | PERAGUT Jean-Claude | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | WEILLER Pierre-Jean | 31/08/2017 |
| 20 | 15 | |
| M. le Professeur | COULANGE Christian | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | COURAND François | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | MATTEI Jean-François | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2016 |

| 2016 | |
|------|--|
|------|--|

| M. le Professeur | BONGRAND Pierre | 31/08/2019 |
|------------------|------------------------|------------|
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | BRUNET Christian | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | CAU Pierre | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FONTES Michel | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | JAMMES Yves | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | POITOUT Dominique | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | VIALETTES Bernard | 31/08/2019 |
| | | |

| _01. | | |
|------------------|---------------------|------------|
| M. le Professeur | ALESSANDRINI Pierre | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | CHAUVEL Patrick | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | COZZONE Pierre | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | SEBBAHOUN Gérard | 31/08/2018 |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert CHOSSEGROS Cyrille **GRIMAUD Jean-Charles** ALBANESE Jacques CLAVERIE Jean-Michel Surnombre **GROB Jean-Jacques** ALIMI Yves COLLART Frédéric **GUEDJ** Eric AMABILE Philippe COSTELLO Régis GUIEU Régis AMBROSI Pierre **COURBIERE** Blandine **GUIS** Sandrine ANDRE Nicolas **GUYE Maxime COWEN Didier** ARGENSON Jean-Noël CRAVELLO Ludovic **GUYOT Laurent** ASTOUL Philippe **CUISSET Thomas GUYS Jean-Michel** ATTARIAN Shahram **CURVALE** Georges HABIB Gilbert **AUDOUIN** Bertrand DA FONSECA David HARDWIGSEN Jean **AUQUIER Pascal** DAHAN-ALCARAZ Laetitia HARLE Jean-Robert AVIERINOS Jean-François **DANIEL Laurent HOFFART Louis** AZULAY Jean-Philippe **HOUVENAEGHEL Gilles** DARMON Patrice **BAILLY Daniel** D'ERCOLE Claude JACQUIER Alexis **BARLESI Fabrice** JOURDE-CHICHE Noémie D'JOURNO Xavier **BARLIER-SETTI** Anne DEHARO Jean-Claude JOUVE Jean-Luc **BARTHET Marc DELPERO Jean-Robert** KAPLANSKI Gilles BARTOLI Jean-Michel KARSENTY Gilles DENIS Danièle DESSEIN Alain Surnombre **BARTOLI Michel** KERBAUL François BARTOLIN Robert Surnombre **DESSI Patrick KRAHN Martin** BARTOLOMEI Fabrice **DISDIER Patrick** LAFFORGUE Pierre **BASTIDE** Cyrille DODDOLI Christophe LAGIER Jean-Christophe BENSOUSSAN Laurent DRANCOURT Michel LAMBAUDIE Eric BERBIS Philippe DUBUS Jean-Christophe LANCON Christophe BERDAH Stéphane LA SCOLA Bernard **DUFFAUD Florence** BERLAND Yvon Surnombre **DUFOUR Henry** LAUNAY Franck BERNARD Jean-Paul **DURAND Jean-Marc** LAVIEILLE Jean-Pierre **BEROUD Christophe DUSSOL** Bertrand LE CORROLLER Thomas BERTUCCI François ENJALBERT Alain Surnombre LE TREUT Yves-Patrice Surnombre LECHEVALLIER Eric **BLAISE Didier** EUSEBIO Alexandre **BLIN** Olivier **FAKHRY Nicolas** LEGRE Régis BLONDEL Benjamin FAUGERE Gérard Surnombre LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale BONIN/GUILLAUME Sylvie FELICIAN Olvier LEONE Marc **BONELLO Laurent** FENOLLAR Florence LEONETTI Georges **BONNET Jean-Louis** FIGARELLA/BRANGER Dominique LEPIDI Hubert BOTTA/FRIDLUND Danielle FLECHER Xavier LEVY Nicolas FOURNIER Pierre-Edouard **BOUBLI** Léon MACE Loïc

BOYER Laurent FRANCES Yves Surnombre MAGNAN Pierre-Edouard

BREGEON Fabienne FUENTES Stéphane **BRETELLE Florence** BROUQUI Philippe **GABERT Jean BRUDER Nicolas GAINNIER Marc BRUE Thierry** GARCIA Stéphane **BRUNET Philippe** GARIBOLDI Vlad BURTEY Stéphane **GAUDART** Jean

MEYER/DUTOUR Anne CARCOPINO-TUSOLI Xavier **GAUDY-MARQUESTE** Caroline MICCALEF/ROLL Joëlle **CASANOVA** Dominique GENTILE Stéphanie MICHEL Fabrice CASTINETTI Frédéric **GERBEAUX Patrick** MICHEL Gérard GEROLAMI/SANTANDREA René MICHELET Pierre CECCALDI Mathieu CHABOT Jean-Michel GILBERT/ALESSI Marie-Christine MILH Mathieu CHAGNAUD Christophe GIORGI Roch MOAL Valérie

CHAMBOST Hervé GIOVANNI Antoine MONCLA Anne **CHAMPSAUR Pierre** GIRARD Nadine MORANGE Pierre-Emmanuel **CHANEZ Pascal** GIRAUD/CHABROL Brigitte MOULIN Guy

MARANINCHI Dominique Surnombre

METZLER/GUILLEMAIN Catherine

MARTIN Claude Surnombre

MATONTI Frédéric

MEGE Jean-Louis

MERROT Thierry

CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle MOUTARDIER Vincent **GONCALVES Anthony** GORINCOUR Guillaume MUNDLER Olivier Surnombre CHARREL Rémi CHARPIN Denis Surnombre GRANEL/REY Brigitte NAUDIN Jean CHAUMOITRE Kathia **GRANVAL** Philippe NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier

CHIARONI Jacques **GREILLIER Laurent** NICOLLAS Richard CHINOT Olivier GRILLO Jean-Marie Surnombre OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck PANUEL Michel

PAPAZIAN Laurent PAROLA Philippe PARRATTE Sébastien

PELISSIER-ALICOT Anne-Laure

PELLETIER Jean PETIT Philippe PHAM Thao

PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique

PIQUET Philippe PIRRO Nicolas POINSO François **RACCAH Denis RAOULT Didier REGIS Jean**

REYNAUD/GAUBERT Martine

REYNAUD Rachel

RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues ROCH Antoine

ROCHWERGER Richard

ROLL Patrice ROSSI Dominique **ROSSI Pascal** ROUDIER Jean SALAS Sébastien

SAMBUC Roland Surnombre

SARLES Jacques SARLES/PHILIP Nicole SCAVARDA Didier SCHLEINITZ Nicolas SEBAG Frédéric SEITZ Jean-François SIELEZNEFF Igor SIMON Nicolas STEIN Andréas

TAIEB David THIRION Xavier **THOMAS Pascal** THUNY Franck

TREBUCHON-DA FONSECA Agnès

TRIGLIA Jean-Michel TROPIANO Patrick TSIMARATOS Michel TURRINI Olivier VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel VEY Norbert VIDAL Vincent VIENS Patrice VILLANI Patrick VITON Jean-Michel VITTON Véronique VIEHWEGER Heide Elke

VIVIER Eric XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal AGHABABIAN Valérie **BELIN Pascal CHABANNON** Christian CHABRIERE Eric

> FERON François LE COZ Pierre

LEVASSEUR Anthony RANJEVA Jean-Philippe SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE AMI-TEMPS

ADNOT Sébastien FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (disponibilité) FABRE Alexandre ANGELAKIS Emmanouil FOLETTI Jean- Marc ATLAN Catherine (disponibilité) FOUILLOUX Virginie BARTHELEMY Pierre FROMONOT Julien BARTOLI Christophe GABORIT Bénédicte **BEGE Thierry GASTALDI** Marguerite **BELIARD Sophie** GELSI/BOYER Véronique **BERBIS** Julie GIUSIANO Bernard

BERGE-LEFRANC Jean-Louis

BEYER-BERJOT Laura

BIRNBAUM David

BONINI Francesca

BOUCRAUT Joseph

GUISIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GRISOLI Dominique

BOULAMERY Audrey

BOULLU/CIOCCA Sandrine

BUFFAT Christophe

GAMILLERIS Server

GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné

GUIDON Catherine

HAUTIER/KRAHN Aurélie

HAUTIER/KRAHN Aurélie

CAMILLERI Serge HRAIECH Sami
CARRON Romain KASPI-PEZZOLI Elise
CASSAGNE Carole L'OLLIVIER Coralie
CHAUDET Hervé LABIT-BOUVIER Corinne

COZE Carole LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina

DADOUN Frédéric (disponibilité) LAGIER Aude (disponibilité)

DALES Jean-Philippe LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude

DAUMAS Aurélie LEVY/MOZZICONACCI Annie

DEGEORGES/VITTE Joëlle LOOSVELD Marie
DEL VOLGO/GORI Marie-José MANCINI Julien
DELLIAUX Stéphane MARY Charles
DESPLAT/JEGO Sophie MASCAUX Céline

DEVEZE Arnaud Disponibilité MAUES DE PAULA André
DUBOURG Grégory MILLION Matthieu

DUFOUR Jean-Charles MOTTOLA GHIGO Giovanna EBBO Mikaël NGUYEN PHONG Karine

NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
OLLIVIER Matthieu
OUDIN Claire
OVAERT Caroline

PAULMYER/LACROIX Odile

PERRIN Jeanne
RANQUE Stéphane
REY Marc
ROBERT Philippe
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SARLON-BARTOLI Gabrielle

SAVEANU Alexandru SECQ Véronique TOGA Caroline TOGA Isabelle TROUSSE Delphine

TUCHTAN-TORRENTS Lucile

VALLI Marc VELY Frédéric VION-DURY Jean

ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad BARBACARU/PERLES T. A. BERLAND/BENHAIM Caroline

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise

BOYER Sylvie COLSON Sébastien DEGIOANNI/SALLE Anna

DESNUES Benoît

MARANINCHI Marie MERHEJ/CHAUVEAU Vicky MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte POGGI Marjorie RUEL Jérôme

STEINBERG Jean-Guillaume

THOLLON Lionel THIRION Sylvie VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques BONNET Pierre-André

CALVET-MONTREDON Céline

GUIDA Pierre JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH) LE CORROLLER Thomas (PU-PH) PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH) LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH) DANIEL Laurent (PU-PH) FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH) GARCIA Stéphane (PU-PH) XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE

ALBANESE Jacques (PU-PH) BRUDER Nicolas (PU-PH) KERBAUL François (PU-PH) LEONE Marc (PU-PH) MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre

MICHEL Fabrice (PU-PH) MICHELET Pierre (PU-PH) VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH) GUYE Maxime (PU-PH) MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre

TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section) RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH) VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre GAUDART Jean (PU-PH)

GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH) DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF) VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH) LA
SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) DUBOURG Grégory (MCU-PH) GOURIET Frédérique (MCU-PH) NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH) NINOVE Lactitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section) LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section) DESNUES Benoit (MCF) (65ème section) MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH) ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre

GABERT Jean (PU-PH) GUIEU Régis (PU-PH) OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH) FROMONOT Julien (MCU-PH) MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH) SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH) KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH) LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH) BONELLO Laurent (PU PH) BONNET Jean-Louis (PU-PH)

CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH) HARDWIGSEN Jean (PU-PH) LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre

SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH) MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section) BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH) BLONDEL Benjamin (PU-PH) CURVALE Georges (PU-PH) FLECHER Xavier (PU PH)

PARRATTE Sébastien (PU-PH) ROCHWERGER Richard (PU-PH) TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu(MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH) CHINOT Olivier (PU-PH) COWEN Didier (PU-PH)

DUFFAUD Florence (PU-PH) GONCALVES Anthony PU-PH) HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH) LAMBAUDIE Eric (PU-PH)

MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre

SALAS Sébastien (PU-PH) VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH) D'JOURNO Xavier (PU-PH) DODDOLI Christophe (PU-PH) GARIBOLDI Vlad (PU-PH) MACE Loïc (PU-PH) THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH) GRISOLI Dominique (MCU-PH) TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH) AMABILE Philippe (PU-PH) BARTOLI Michel (PU-PH) MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH) PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

COLSON Sebastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES;

DUSI

BRUE Thierry (PU-PH) CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

PIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH) BOYER Laurent (PU-PH) CHABOT Jean-Michel (PU-PH) GENTILE Stéphanie (PU-PH) SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre

THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH) MOUTARDIER Vincent (PU-PH) SEBAG Frédéric (PU-PH) TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH) BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) JOUVE Jean-Luc (PU-PH) LAUNAY Franck (PU-PH) MERROT Thierry (PU-PH) VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH) GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

CASANOVA Dominique (PU-PH) LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE; HEPATOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH) VITTON
Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH) KRAHN Martin (PU-PH) LEVY Nicolas (PU-PH) MONCLA Anne (PU-PH) SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH) TOGA Caroline (MCU-PH) ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH) BOUBLI Léon (PU-PH) BRETELLE Florence (PU-PH) CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH) COURBIERE Blandine (PU-PH) CRAVELLO Ludovic (PU-PH)

D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH) LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section) TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH) MEGE Jean-Louis (PU-PH) OLIVE Daniel (PU-PH) VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)

LAGIER Jean-Christophe (PU-PH) PAROLA Philippe (PU-PH) STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECIN GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH) DISDIER Patrick (PU-PH) DURAND Jean-Marc (PU-PH) FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre

GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)

HARLE Jean-Robert (PU-PH) ROSSI Pascal (PU-PH) SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps) CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein) GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps) JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH) RACCAH Denis (PU-PH) VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) MATONTI Frédéric (PU-PH) RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH) LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH) LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH) TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH) VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH) SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre

BRUNET Philippe (PU-PH) BURTEY Stépahne (PU-PH) DUSSOL Bertrand (PU-PH) JOURDE CHICHE Noémie (PU-PH) H) MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH) FUENTES Stéphane (PU-PH) REGIS Jean (PU-PH) ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH) SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH) GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH) FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) NICOLLAS
Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) RANQUE Stéphane (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH) FABRE Alexandre (MCU-PH) OUDIN Claire (MCU-PH) OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH) LANCON Christophe (PU-PH) NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH) GERBEAUX Patrick (PU-PH) PAPAZIAN Laurent (PU-PH) ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -

BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH) VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGEON Fabienne (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BONINI Francesca (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH) DELLIAUX Stéphane (MCU-PH) GABORIT Bénédicte (MCU-PH) REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018 RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section) THIRION
Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre

GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé desuniversités) PANUEL

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre

VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

GUIS Sandrine (PU-PH) LAFFORGUE Pierre (PU-PH) PHAM Thao (PU-PH) ROUDIER Jean (PU-PH) BASTIDE Cyrille (PU-PH) KARSENTY Gilles (PU-PH) LECHEVALLIER Eric (PU-PH) ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Laurent PAPAZIAN

Merci de me faire l'honneur et le plaisir de présider mon jury de thèse. Je vous remercie également pour les nombreuses connaissances acquises au cours de mon semestre dans votre service et à vos côtés. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Jean-Marie FOREL

Je vous remercie de m'avoir proposé ce travail de thèse et de m'avoir guidé tout au long de ce parcours. Je suis très reconnaissante de la patience, disponibilité et pédagogie dont vous avez fait preuve, toujours dans la bonne humeur. Je n'aurais pas pu espérer un meilleur directeur de thèse.

A Madame le Professeur Kathia CHAUMOITRE

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Sincères remerciements.

A Madame le Docteur Catherine GUIDON

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je garde un excellent souvenir de mon semestre dans votre service, autant pour l'apprentissage que pour la gentillesse des personnes que j'y ai rencontré. Respectueux hommages.

A Monsieur le Docteur Bernard GARRIGUES

Sincères remerciements pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je m'impatiente de venir travailler dans votre service de réanimation dans laquelle j'ai rencontré une équipe que j'admire profondément pour leurs compétences, leur bonne humeur et leur simplicité. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

Abréviations

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigüe,

NT-PCP-III : peptide N-terminal du procollagène III,

LBA: lavage broncho-alvéolaire,

LSD : lobe supérieur droit,

LSG: lobe supérieur gauche,

LM: lobe moyen,

LID : lobe inférieur droit,

LIG : lobe inférieur gauche.

INTRODUCTION

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est associé à une mortalité élevée, de l'ordre de 35% en réanimation et 40% à l'hôpital. (1) Les études histologiques ont montré que la phase inflammatoire initiale est suivie d'une phase fibroproliférative qui conduit soit à la réparation tissulaire et à la résolution du SDRA, soit à la fibrose pulmonaire lorsque la fibroprolifération est excessive. (2) Une fibroprolifération pulmonaire excessive est associée à une surmortalité, (3–5) un allongement de la durée de ventilation mécanique (6) et une altération de la qualité de vie à long terme. (7) Les traitements régulateurs de la fibroprolifération pulmonaire pourraient conduire à une amélioration du pronostic du SDRA. Le traitement par corticoïdes a montré son efficacité sur le nombre de jours vivants sans ventilation mécanique, (8,9) bien que l'effet sur la réduction de mortalité reste discuté. (10–13) De plus, Steinberg *et al.*, suggèrent une surmortalité en cas de corticothérapie débutée après le 15ème jour d'évolution du SDRA. (13) L'ensemble de ces points plaide pour l'utilisation d'outils diagnostiques permettant un diagnostic précoce de la fibroprolifération pulmonaire au cours du SDRA.

Le diagnostic de certitude de la fibroprolifération pulmonaire reste l'examen histologique obtenu après la réalisation d'une biopsie pulmonaire qui n'est pas dénuée de complications. (14) Les paramètres cliniques (oxygénation ; compliance du système respiratoire) ne constituent pas des éléments diagnostiques suffisants et restent peu spécifiques d'une fibroprolifération pulmonaire. Le dosage alvéolaire du peptide N-terminal du procollagène III (NT-PCP-III), constitue une alternative validée pour le diagnostic de la fibroprolifération pulmonaire. (15) Précurseur du collagène III, il est un bon reflet du turnover pulmonaire du collagène. (16–18) Nous avons montré que lors du SDRA, un taux alvéolaire de NT-PCP-III > 9µg / I est associé à l'existence d'une fibroprolifération pulmonaire histologique. (15) Plusieurs études (4,5) ont montré son intérêt pronostic. À ce jour, le dosage

du NT-PCP-III constitue l'outil diagnostique le mieux validé comme alternative à la biopsie pulmonaire pour le diagnostic de fibroprolifération pulmonaire.

Le scanner thoracique est un outil diagnostique disponible partout, non invasif et peu couteux. Dans le cadre des fibroses pulmonaires idiopathiques, le scanner thoracique permet le diagnostic et la quantification des lésions de fibroprolifération pulmonaire. (19,20) Par ailleurs, plusieurs études ont mis en évidence son intérêt pour prédire la morbimortalité lors du SDRA. (6,21,22) Peu d'études ont utilisé le scanner thoracique pour le diagnostic de fibroprolifération lors du SDRA. Dans les premières 24h du SDRA, Ichikado *et al.*, ont montré qu'un score scanographique de fibroprolifération pulmonaire faible était significativement associé à une diminution de la mortalité (19.1 vs 57.9%, p<0.0001) et à une augmentation des jours vivants sans ventilation mécanique (14.3 vs 5.1 jours, p<0.0001). Au 14ème jour d'évolution du SDRA, Burnham *et al.* ont montré la présence de signes scanographiques de fibroprolifération chez les patients présentant les plus faibles compliances statiques du système respiratoire. (23)

L'objectif principal de notre étude est de quantifier, à l'aide d'un score de fibrose radiologique, les lésions scanographiques de fibroprolifération pulmonaire chez des patients présentant un SDRA avec un taux alvéolaire de NT-PCP-III indiquant une fibroprolifération active. L'objectif secondaire était de déterminer un seuil pour le score de fibroprolifération pulmonaire par tomodensitométrie par rapport au taux alvéolaire de NT-PCP-III.

METHODES

Construction de l'étude et sélection des patients

Cette étude a été conçue rétrospectivement mais toutes les informations nécessaires pour compléter les données ont été obtenues de manière prospective. L'étude a été réalisée dans une réanimation de 14 lits d'un hôpital universitaire et conformément à la

législation française. Aucune stratégie interventionnelle n'a été testée. L'information et le consentement n'étaient pas nécessaires en raison de la nature rétrospective de l'étude. Les informations des patients ont été anonymisées avant l'analyse.

Dans un registre de données, nous avons sélectionné tous les patients qui au cours de l'évolution d'un SDRA, avaient au moins un dosage de NT-PCP-III alvéolaire (obtenu par la réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire (LBA)) et un scanner thoracique séparé d'un délai maximum de 3 jours (LBA dans les 3 jours avant le scanner thoracique ou inversement). Les patients présentant une histoire de transplantation pulmonaire, maladie de système, fibrose pulmonaire préexistante au SDRA, traitement par corticothérapie au long cours (> 200 mg / jour d'hydrocortisone ou équivalents dans le mois précédant l'inclusion), ont été exclus de l'analyse. Lorsqu'un patient disposait de plusieurs « couples » associant scanner thoracique et NT-PCP-III alvéolaire, chaque « couple » était inclus dans l'analyse si le délai entre le scanner thoracique et le NT-PCP-III était de moins de 3 jours.

Mesures

Les LBA étaient réalisés selon une procédure standardisée dans le cadre des soins cliniques. Le LBA était obtenu dans le territoire pulmonaire le plus infiltré à la radiographie du thorax selon une procédure antérieurement décrite. Le NT-PCP-III alvéolaire était mesuré par méthode radio-immunologique (UniQ-procollagen III Radioimmunoassay ; Orion Diagnostica, Espoo, Finland). Le seuil de NT-PCP-III alvéolaire retenu pour définir la fibroprolifération pulmonaire était > $9\mu g/I$. Le groupe fibroprolifération pulmonaire était défini par un niveau alvéolaire de NT-PCP-III> $9\mu G/I$, et le groupe sans fibroprolifération pulmonaire à été défini par un taux alvéolaire de NT-PCP-III $\leq 9\mu G/I$

Le scanner thoracique était réalisé soit avec GE OPTIMA CT 660 system (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), soit avec SIEMENS SOMATON SENSATION 64 system (Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany). Le scanner thoracique était obtenu en mode hélicoïdal (kV : 100-120, selon l'indice de masse corporelle du patient ; mAs : variable ; pas :1.53125/1 ; espacement des pixels : 0.855mm/0.855mm, axe Z : 350mm). Les scanners thoraciques ont été interprétés, en aveugle des données cliniques et biologiques,

par 2 radiologues (U.S. et K.C. avec respectivement 5 et 15 ans d'expérience) afin de calculer le score scanographique de fibrose pulmonaire. Le score scanographique de fibrose pulmonaire validé par Kazerooni et al. a été utilisé. (24) Chaque lobe pulmonaire était scoré de 0 à 5 pour les anomalies alvéolaires et de 0 à 5 pour les anomalies interstitielles (table S1). En cas de lobectomie ou lorsque la condensation alvéolaire était présente dans plus de 75% du lobe, le lobe ne pouvait pas être scoré. En cas de condensation alvéolaire inférieure à 75% du lobe, le score était déterminé en analysant les segments pulmonaires libres de condensation alvéolaire. Le score scanographique brut de fibrose pulmonaire était calculé en additionnant les points de chaque lobe scoré. Un lobe non scoré était compté comme 0 point dans le score brut. Le score brut pouvait aller de 0 à 25 pour le verre dépoli et de 0 à 25 pour le rayon de miel. Le score brut s'étendait de 0 à 50 points. Lorsque des lobes n'étaient pas scorés, le score scanographique de fibrose pulmonaire était corrigé pour le nombre de lobes scorés. Le score scanographique corrigé de fibrose pulmonaire était calculé en additionnant les points de chaque lobe scoré rapporter au nombre de lobe effectivement scorable (score corrigé= score brut / nombre de lobes scorés). Un lobe non analysable donc non scoré n'était pas retenu dans l'analyse. Une analyse de 15 scanners a été réalisée par les 2 radiologues conjointement afin de calibrer la technique d'interprétation et le calcul du score scanographique de fibrose. La concordance d'interprétation entre les 2 radiologues a été analysée par le calcul du coefficient de corrélation intra-classe. Une analyse collégiale était réalisée en cas d'écart de plus de 10 % entre les 2 scores calculés par chaque radiologue. La moyenne des scores de fibroses radiologiques calculée par les 2 radiologues a été utilisée pour l'analyse statistique.

Parmi les patients sélectionnés (figure 1), 10 patients ont eu une biopsie pulmonaire chirurgicale réalisée dans les 7 jours suivant le LBA et le scanner thoracique. Les biopsies et l'examen histologique étaient réalisés selon un protocole précédemment décrit. (25) Le diagnostic histologique de fibroprolifération pulmonaire était établi selon la méthode antérieurement décrite. (15)

Analyse statistique

Les statistiques descriptives sont exprimées en pourcentage pour les variables qualitatives et en médianes [intervalle interquartile] pour les variables quantitatives en fonction de la distribution. Les comparaisons entre les deux groupes en fonction de l'existence d'une fibroprolifération pulmonaire (pas de fibroprolifération : NT-PCP-III $\leq 9\mu G/L$) ont été réalisées avec le test de Mann-Whitney. Les comparaisons entre les deux groupes pour les variables qualitatives ont été effectuées à l'aide du test de Chi-Square de Pearson ou du test exact de Fisher. En utilisant le dosage alvéolaire de NT-PCP-III comme référence, nous avons calculé la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives des scores scanographiques de fibrose pulmonaire. La meilleure valeur seuil a été choisie à l'aide de l'indice de Youden. Toutes les valeurs p bilatérales < 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives. L'analyse statistique a été réalisée en utilisant SPSS, version 20.0 (NY, USA).

RESULTATS

Entre janvier 2011 et janvier 2017, 192 patients ont été inclus. Les caractéristiques des patients sont présentées dans la table 1. Le flow-chart de l'étude est présenté Figure 1. Vingt-huit (14.5%) patients ont eu 2 dosages de NT-PCP-III alvéolaire associés à 2 scanners thoraciques différents. Quatre (2%) patients ont eu 3 dosages de NT-PCP-III alvéolaire associés à 3 scanners thoraciques différents. Au total, 228 « couples » NT-PCP-III alvéolaire et scanner thoracique (dans les 3 jours) ont été analysés. Au seuil de NT-PCP-III > 9 μ g / I, 53 cas (23.2%) présentaient une fibroprolifération pulmonaire (Figure 1).

Le délai médian entre le début du SDRA et le LBA était de 5 [0-14] jours. Le délai médian entre le début de SDRA et le scanner thoracique était de 5 [0-14] jours. Le délai médian entre le LBA et le scanner thoracique était de 0 [-1-1] jours. Dans 73 cas (32%), le LBA était réalisé le même jour que le scanner. Dans 71 cas (31.1%), le LBA était réalisé avant le scanner. Dans 84 cas (36.9%), le LBA était réalisé après le scanner. Les patients

présentaient des caractéristiques ventilatoires et des scores SOFA de défaillance d'organes comparables le jour du dosage de NT-PCP-III (jour du LBA) et le jour du scanner thoracique (table 2).

Les valeurs des scores scanographiques de fibrose pulmonaire en fonction des taux de NT-PCP-III sont présentés table 2. Les valeurs médianes pour le score scanographique brut et le score scanographique corrigé de fibrose pulmonaire étaient respectivement de 12 [9-18] et 3,0 [2,2-4,2]. Les scores scanographiques brut et corrigé de fibrose pulmonaire étaient significativement plus élevés chez les patients présentant un taux de NT-PCP III > 9 μ g / l. Les scores scanographiques de fibrose pulmonaire étaient significativement corrélés mais de manière lâche aux taux de NT-PCP-III alvéolaire comme le montre la figure 2 et S1 (ρ =0.178 ; ρ =0.007 pour le score brut et ρ =0.158 ; ρ =0.005 pour le score corrigé).

La figure 3 présente le score scanographique de fibrose pulmonaire en fonction des lobes pulmonaires et du taux de NT-PCP-III alvéolaire. Dans 28 cas (12.3%), le lobe supérieur droit (LSD) n'a pas pu être évalué, 10 cas (4.4%) pour le lobe supérieur gauche (LSG), 27 cas (11.8%) pour le lobe moyen (LM), 64 cas (28.1%) pour le lobe inférieur droit (LID), 54 cas (23.7%) pour le lobe inférieur gauche (LIG). La corrélation des coefficients intra-classe du score scanographique de fibrose entre les deux radiologues était de 0.97 [IC 95% : 0.96 à 0.98] (p <0.001).

Lorsque le niveau alvéolaire de NT-PCP-III a été utilisé pour définir la fibroprolifération pulmonaire avec un seuil de 9 μ g / l, nous avons montré que le score scanographique corrigé de fibrose avait une sensibilité de 68% (IC 95% : 54-80), une spécificité de 50% (IC 95% : 43-58), une valeur prédictive positive de 29% (IC 95% : 22-38) et une valeur prédictive négative de 71% (IC 95% : 62-78). Le score scanographique brut a une sensibilité de 47% (IC 95% : 34-61), une spécificité de 66% (IC 95% : 58-73), une valeur prédictive positive de 29% (IC 95% : 20). -40), et une valeur prédictive négative de 71% (IC 95% : 60-80).

Dix patients ont eu une histologie pulmonaire (biopsie pulmonaire chirurgicale par thoracotomie). La table 4 rapporte les valeurs de NT-PCP III alvéolaires et des scores scanographiques en fonction de la présence d'une fibrose pulmonaire histologique. Le nombre de lobes évaluables au scanner était le même dans le groupe avec fibroprolifération ou sans fibroprolifération histologique (respectivement 4 [2-4] et 4 [4-4], p=0.96). Le délai

médian entre le début du SDRA et la réalisation de la biopsie pulmonaire chirurgicale était de 7 [5-23] jours. Le délai entre la réalisation du LBA et la biopsie pulmonaire était de 3 [2-4] jours. Le délai entre le CT-scan et la biopsie était de 3 [2-5] jours.

Les caractéristiques du SDRA et les paramètres ventilatoires en fonction des taux de NT-PCP-III alvéolaire (au seuil de 9 μ g / l) et du score scanographique (au seuil de 3.0, médiane de la population) de fibrose pulmonaire sont présentés table S1.

Onze (5.7%) patients ont reçu une corticothérapie pour le traitement d'une fibroprolifération pulmonaire selon le protocole décrit par Meduri *et al.* (méthylprednisolone 2 mg/kg). (10) Aucun patient n'a été traité avant la réalisation du LBA et du scanner thoracique.

DISCUSSION

Le taux de NT-PCP-III alvéolaire et le score scanographique de fibrose pulmonaire sont des examens permettant le diagnostic de fibroprolifération pulmonaire au cours du SDRA. Lorsque le taux alvéolaire de NT-PCP-III est utilisé comme indicateur de fibroprolifération pulmonaire, le score scanographique de fibrose est significativement plus élevé chez les patients présentant une fibroprolifération pulmonaire active (NT-PCP-III > 9μg/I). Néanmoins, la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives du score scanographique étaient faibles (≤71%) par rapport aux niveaux alvéolaires de NT-PCP-III. La condensation pulmonaire est le principal obstacle au diagnostic de la fibroprolifération par tomodensitométrie au cours du SDRA.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude décrivant les lésions scanographiques de fibrose pulmonaire lors du SDRA en fonction du taux alvéolaire de NT-PCP-III, biomarqueur validé de fibroprolifération. (15,26) Nos conclusions s'appuient sur un large effectif, cependant les résultats de cette étude doivent être considérés comme préliminaires et interprétés avec prudence. En effet, nous avons retrouvé une corrélation significative mais lâche entre les scores scanographiques bruts ou corrigés de fibrose

pulmonaire et les taux alvéolaires de NT-PCP-III. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que, dans notre étude, le LBA était réalisé dans le lobe le plus condensé à la radiographie thoracique (en général les lobes pulmonaires inférieurs) alors que les lobes inférieurs n'ont pu être évalués par le scanner, du fait de leurs condensations, dans 23 % des cas pour le LIG et 28 % pour le LID. Nous montrons que les scores scanographiques de fibrose pulmonaire des lobes inférieurs n'étaient pas significativement différents en fonction du taux de NT-PCP-III (figure 3). La condensation pulmonaire était la principale limite pour l'évaluation scanographique des signes de fibrose pulmonaire.

La seconde hypothèse pour expliquer le caractère lâche de la relation entre les scores scanographiques de fibrose pulmonaire et les taux alvéolaires de NT-PCP-III pourrait être en relation avec l'évolution chronologique du processus de fibroprolifération pulmonaire. En effet, le NT-PCP-III alvéolaire est un marqueur précoce de fibroprolifération pulmonaire. Précurseur du collagène 3, il précède physiopathologiquement le dépôt du collagène de type 1 associé à la fibrose pulmonaire histologique. (26-28) En revanche, le scanner thoracique décrit des signes de fibrose pulmonaire constituée correspondant à une lésion tissulaire macroscopiquement visible (anomalies de la morphologie pulmonaire). Nous montrons que lorsque le score scanographique de fibrose pulmonaire est élevé, les pressions de plateau et la compliance du système respiratoire sont significativement plus élevées et plus basses, respectivement (table S2). Ce résultat est en accord avec l'étude de Burnham et al, qui a montré que les pressions de plateau et la compliance statique du système respiratoire étaient corrélées à la présence de réticulations, de verre dépoli et de bronchectasies au scanner réalisé au 14ème jour du SDRA. (23) Cette différence d'évaluation de l'âge du processus fibroprolifératif pulmonaire pourrait expliquer le caractère lâche de la relation trouvé dans notre étude entre les taux de NT-PCP-III et les scores scanographiques de fibrose pulmonaire. Cependant, cette hypothèse doit être nuancée car Forel et al. (15) ont montré que des taux élevés de NT-PCP-III sont associées à une fibroprolifération pulmonaire histologiquement détectable (biopsie pulmonaire). Toutefois, Forel et al. n'ont pas mesuré les scores scanographiques de fibrose pulmonaire. Cette différence d'âge du processus fibroprolifératif pourrait aussi expliquer pourquoi nous ne retrouvons pas de différence statistiquement significative pour les paramètres ventilatoires en fonction du taux de NT-PCP-III alvéolaire, notamment la compliance du système respiratoire. Ce résultat est en accord avec notre précédente étude. (15) En effet, c'est le dépôt de collagène I au sein du tissu pulmonaire qui causerait une diminution de son élasticité et devrait s'accompagner d'une réduction de la compliance pulmonaire. Cependant, Demoule et al. ont montré une relation logarithmique inversement proportionnelle entre la compliance du système respiratoire et le taux de NT-PCP-III alvéolaire. (29) Cette divergence pourrait être liée à l'utilisation de la compliance quasi-statique dans l'étude Demoule et al., alors que nous rapportons la compliance dynamique du système respiratoire. De plus, les méthodes de dosage du NT-PCP-III n'étaient pas les mêmes chez Demoule et Forel. De plus, la réduction de compliance du système respiratoire reste d'interprétation complexe. La réduction de volume pulmonaire lors du SDRA semble le mécanisme principal de sa réduction^(29,30) mais les lésions tissulaires pulmonaires et la participation de la paroi thoracique y jouent également un rôle, par ailleurs non analysé dans notre étude. Dans notre série, seuls 10 patients ont eu une confirmation histologique de fibroprolifération pulmonaire. Cependant, on note sur ce faible collectif que le NT-PCP-III alvéolaire au seuil de > 9µg/L permet un classement correct pour la fibroprolifération pour ces 10 sujets. (15) Nous observons une tendance à un score scanographique plus élevé lorsqu'il existe une fibroprolifération histologique (table S3). La faiblesse de l'effectif et l'absence de concordance systématique entre le territoire pulmonaire avec fibroprolifération scanographique et le territoire biopsié pourrait expliquer ce résultat.

Notre étude présente certaines limites. Le caractère rétrospectif de notre analyse est susceptible de biais de sélection. L'utilisation du score scanographique de fibrose pulmonaire a été initialement décrite pour la fibrose pulmonaire idiopathique. (24) Cela implique certaines limites à l'utilisation de ce score chez les patients présentant un SDRA. Le comblement alvéolaire complet et la condensation pulmonaire, fréquents chez les patients en SDRA, sont les principales limites du score scanographique de fibrose pulmonaire utilisé dans notre étude. Concernant les anomalies alvéolaires, le verre dépoli est également un signe non spécifique qui peut être consécutif à une lésion alvéolaire due au SDRA, mais aussi à toute cause de comblement partiel de l'espace alvéolaire. (31) Concernant les anomalies interstitielles, peu de patients avaient du rayon de miel (9,2% dans le LSD, 10,5% dans le LSG, 7,4% dans le LM, 6,6% dans le LID, 7,4% dans le LIG). Cette faible proportion est à rapprocher des résultats de Ichikado *et al.* (21) qui ont montré qu'aucun de leur patient présentait du

rayon de miel au scanner. Cela peut s'expliquer par le délai précoce (24h) de réalisation du scanner chez Ichikado comparativement à notre travail (5 [0-14] jours). Quand du rayon de miel était présent, il n'était pas possible de distinguer les anomalies induites par le SDRA des anomalies présentes antérieurement, lorsque aucun scanner thoracique antérieur au SDRA n'était disponible. L'épaississement des septas est un signe non spécifique et peut résulter de multiples causes : fibroprolifération induite par le SDRA, mais aussi, une maladie veineuse, lymphatique ou infiltrative, en particulier l'œdème pulmonaire cardiogénique. Malgré la sélection rigoureuse des patients présentant un SDRA dans notre étude, ce biais reste possible. D'autres scores scanographiques de fibroprolifération pulmonaire ont été décrit dans la littérature (21,23) mais, contrairement au score utilisé, (24) aucun n'a été validé sur les données histologiques. Dans notre série, seulement 10 (5.2 %) patients ont eu un diagnostic histologique de certitude de fibroprolifération pulmonaire (biopsie pulmonaire), cependant à cette date, le taux de NT-PCP-III alvéolaire peut être considéré comme la meilleure alternative validée pour le diagnostic de fibroprolifération pulmonaire.

CONCLUSION

Lorsque le procollagène III alvéolaire est utilisé comme substitut à l'examen histologique pour le diagnostic de fibroprolifération pulmonaire, le score scanographique de fibrose pulmonaire était significativement plus élevé, chez les patients atteints de fibroprolifération pulmonaire active. Néanmoins, la condensation alvéolaire (en particulier dans les lobes inférieurs) semble être la principale limite pour diagnostiquer la fibroprolifération au scanner thoracique. D'autres études sont nécessaires pour déterminer la position du scanner dans la stratégie de diagnostic précoce de la fibroprolifération pulmonaire dans le SDRA.

REFERENCES

- 1. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. JAMA. 23 févr 2016;315(8):788.
- 2. Ware LB, Matthay MA. The Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 4 mai 2000;342:1334-49.
- 3. Martin C, Papazian L, Payan M-J, Saux P, Gouin F. Pulmonary Fibrosis Correlates With Outcome in Adult Respiratory Distress Syndrome. Chest. janv 1995;107(1):196-200.
- 4. Clark JG. Type III Procollagen Peptide in the Adult Respiratory Distress Syndrome: Association of Increased Peptide Levels in Bronchoalveolar Lavage Fluid with Increased Risk for Death. Ann Intern Med. 1 janv 1995;122(1):17.
- 5. Marshall RP, Bellingan G, Webb S, Puddicombe A, Goldsack N, McANULTY RJ, et al. Fibroproliferation Occurs Early in the Acute Respiratory Distress Syndrome and Impacts on Outcome. Am J Respir Crit Care Med. 1 nov 2000;162(5):1783-8.
- 6. Ichikado K, Suga M, Muranaka H, Gushima Y, Miyakawa H, Tsubamoto M, et al. Prediction of Prognosis for Acute Respiratory Distress Syndrome with Thin-Section CT: Validation in 44 Cases. Radiology. janv 2006;238(1):321-9.
- 7. Burnham EL, Janssen WJ, Riches DWH, Moss M, Downey GP. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. Eur Respir J. 1 janv 2014;43(1):276-85.
- 8. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone Infusion in Early Severe ARDS. Chest. avr 2007;131(4):954-63.
- 9. Meduri GU, Bridges L, Shih M-C, Marik PE, Siemieniuk RAC, Kocak M. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. Intensive Care Med. mai 2016;42(5):829-40.
- 10. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of Prolonged Methylprednisolone Therapy in Unresolving Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 8 juill 1998;280(2):159.

- 11. Meduri GU, Marik PE, Chrousos GP, Pastores SM, Arlt W, Beishuizen A, et al. Steroid treatment in ARDS: a critical appraisal of the ARDS network trial and the recent literature. Intensive Care Med. janv 2008;34(1):61-9.
- 12. Annane D, Pastores SM, Rochwerg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. Intensive Care Med. déc 2017;43(12):1751-63.
- 13. Steinberg K. Efficacy and Safety of Corticosteroids for Persistent Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 20 avr 2006;354:1671-84.
- 14. Philipponnet C, Cassagnes L, Pereira B, Kemeny J-L, Devouassoux-Shisheboran M, Lautrette A, et al. Diagnostic yield and therapeutic impact of open lung biopsy in the critically ill patient. PLoS ONE [Internet]. 25 mai 2018 [cité 7 juill 2018];13(5). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5969763/
- 15. Forel J-M, Guervilly C, Hraiech S, Voillet F, Thomas G, Somma C, et al. Type III procollagen is a reliable marker of ARDS-associated lung fibroproliferation. Intensive Care Med. 1 janv 2015;41(1):1-11.
- 16. Shahzeidi S, Mulier B, de Crombrugghe B, Jeffery PK, McAnulty RJ, Laurent GJ. Enhanced type III collagen gene expression during bleomycin induced lung fibrosis. Thorax. 1 juin 1993;48(6):622-8.
- 17. Low RB, Giancola MS, King TE, Chapitis J, Vacek P, Davis GS. Serum and Bronchoalveolar Lavage of N-Terminal Type III Procollagen Peptides in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am Rev Respir Dis. sept 1992;146(3):701-6.
- 18. Bjermer L, Lundgren R, Hallgren R. Hyaluronan and type III procollagen peptide concentrations in bronchoalveolar lavage fluid in idiopathic pulmonary fibrosis. Thorax. 1 févr 1989;44(2):126-31.
- 19. Chung JH, Lynch DA. The Value of a Multidisciplinary Approach to the Diagnosis of Usual Interstitial Pneumonitis and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Radiology, Pathology, and Clinical Correlation. Am J Roentgenol. mars 2016;206:463-71.
- 20. Raghu G, Lynch D, Godwin JD, Webb R, Colby TV, Leslie KO, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis with high-resolution CT in patients with little or no radiological evidence of honeycombing: secondary analysis of a randomised, controlled trial. Lancet Respir Med. avr 2014;2:277-84.
- 21. Ichikado K, Muranaka H, Gushima Y, Kotani T, Nader HM, Fujimoto K, et al. Fibroproliferative changes on high-resolution CT in the acute respiratory distress syndrome predict mortality and ventilator dependency: a prospective observational cohort study. BMJ Open. 2012;2(2):e000545.

- 22. Ichikado K, Suga M, Müller NL, Taniguchi H, Kondoh Y, Akira M, et al. Acute Interstitial Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 1 juin 2002;165(11):1551-6.
- 23. Burnham EL, Hyzy RC, Paine R, Kelly AM, Quint LE, Lynch D, et al. Detection of Fibroproliferation by Chest High-Resolution CT Scan in Resolving ARDS. Chest. nov 2014;146(5):1196-204.
- 24. Kazerooni EA, Martinez FJ, Flint A, Jamadar DA, Gross BH, Spizarny DL, et al. Thinsection CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. Am J Roentgenol. oct 1997;169(4):977-83.
- 25. Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, Gernez Y, Thirion X, Roch A, et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients: Crit Care Med. mars 2007;35(3):755-62.
- 26. Farjanel J, Hartmann DJ, Guidet B, Luquel L, Offenstadt G. Four Markers of Collagen Metabolism as Possible Indicators of Disease in the Adult Respiratory Distress Syndrome. Am Rev Respir Dis. mai 1993;147(5):1091-9.
- 27. Armstrong L, Thickett DR, Mansell JP, Ionescu M, Hoyle E, Clark Billinghurst R, et al. Changes in Collagen Turnover in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1 déc 1999;160(6):1910-5.
- 28. Umberto Meduri G, Tolley EA, Chinn A, Stentz F, Postlethwaite A. Procollagen Types I and III Aminoterminal Propeptide Levels during Acute Respiratory Distress Syndrome and in Response to Methylprednisolone Treatment. Am J Respir Crit Care Med. 1 nov 1998;158(5):1432-41.
- 29. Demoule A, Decailliot F, Jonson B, Christov C, Maitre B, Touqui L, et al. Relationship between pressure-volume curve and markers for collagen turn-over in early acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. mars 2006;32(3):413-20.
- 30. Rouby J-J, Puybasset L, Nieszkowska A, Lu Q. Acute respiratory distress syndrome: Lessons from computed tomography of the whole lung. Crit Care Med. avr 2003;31:S285-95.
- 31. Engeler CE, Tashjian JH, Trenkner SW, Walsh JW. Ground-glass opacity of the lung parenchyma: a guide to analysis with high-resolution CT. Am J Roentgenol. févr 1993;160(2):249-51.

ANNEXES

Table 1. Characteristics of the patients at ARDS onset

| Variables | All patients (n=192) |
|------------------------------------------------------|----------------------|
| Age, years | 60 [48-69] |
| Sex, n (%) men | 137 (71.4) |
| Body Mass Index, kg/m ² | 25.8 [21.9-29.2] |
| SAPS II | 47 [38-69] |
| SOFA | 8 [7-11] |
| Cause of ARDS, n (%) | |
| Pneumonia | 104 (54.2) |
| Aspiration | 28 (14.6) |
| Extra-pulmonary sepsis | 28 (14.6) |
| Others* | 32 (16.6) |
| Minute ventilation, L/min | 9.3 [6.6-10.8] |
| Tidal volume, mL/kg PBW | 6.1 [5.0-6.7] |
| Respiratory rate, cycle/min | 24 [18-27] |
| Plateau pressure, cmH ₂ O | 25 [21-28] |
| Driving pressure, cmH ₂ O | 13 [9-16] |
| Total PEEP, cmH ₂ O | 10 [8-13] |
| Respiratory system compliance, mL/cmH ₂ O | 26.5 [21.3-36.6] |
| рН | 7.36 [7.29-7.43] |
| PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg | 129 [92-197] |
| PaCO ₂ , mmHg | 43 [36-50] |
| Ventilator-free days at day 60, days | 22 [0-46] |
| Length of ICU stay, days | 24 [12-38] |
| ICU mortality, n (%) | 69 (35.7) |

Values are expressed as median [IQR], except for sex, cause of ARDS and ICU mortality (n (%)) ARDS: acute respiratory distress syndrome, SAPS II: simplified acute physiologic score, SOFA: sequential organ failure assessment, PBW: predicted body weight, PEEP: positive end-expiratory pressure, ICU: intensive care unit. *: Chest trauma with lung contusion (n=18), Transfusion-Related Acute Lung Injury (n=10), hemoptysis (n=4).

Table 2. Comparison of ventilatory parameters and organ dysfunction score on CT scan and BAL days

| | CT scan day (n=228) | BAL day (n=228) | p value |
|------------------------------------------------------|------------------------|--------------------|---------|
| Minute ventilation, L/min | 10.2 [8.3-11.8] | 9.7 [8.1-12.0] | 0.14 |
| Tidal volume, mL/kg PBW | 6.3 [5.2-7.3] | 6.2 [5.5-6.8] | 0.61 |
| Respiratory rate, cycle/min | 25 [20-30] | 25 [20-29] | 0.44 |
| Plateau pressure, cmH ₂ O | 25 [21-28] | 25 [21-28] | 0.24 |
| Driving pressure, cmH ₂ O | 13 [10-16] | 14 [11-16] | 0.19 |
| Total PEEP, cmH ₂ O | 10 [8-12] | 10 [8-12] | 0.76 |
| Respiratory system compliance, mL/cmH ₂ O | 29 [21-39] | 27 [22-37] | 0.57 |
| рН | 7.38 [7.32-7.44] | 7.38 [7.32-7.44] | 0.83 |
| PaO ₂ /FiO ₂ mmHg | 164 [116-218] | 157 [120-213] | 0.11 |
| PaCO ₂ , mmHg | 44 [36-50] | 44 [37-52] | 0.05 |
| SOFA | 7 [5-9] | 7 [5-9] | 0.28 |

Values are expressed as Median [IQR]. BAL: bronchoalveolar lavage, PBW: predicted body weight, PEEP: positive end-expiratory pressure, SOFA: sequential organ failure assessment

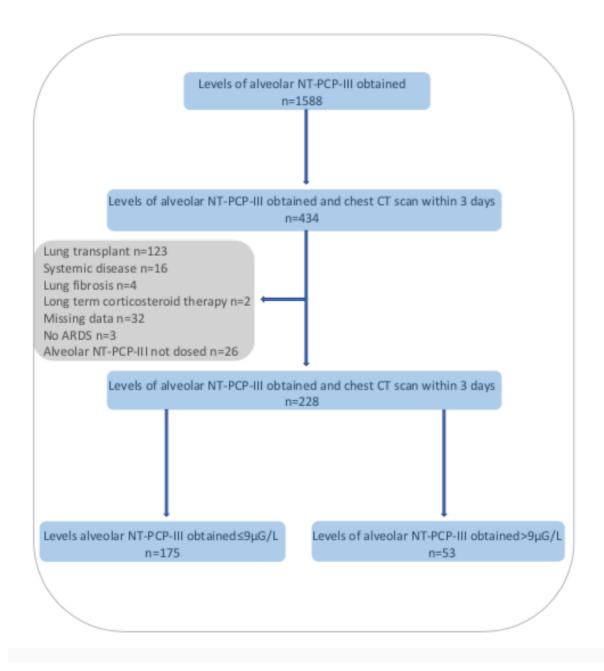
Table 3. CT scan fibrosis scores according to lung fibroproliferation (NT-PCP-III>9μG/L)

| | No lung | Lung | p value |
|--------------------------|--------------------|--------------------|---------|
| | fibroproliferation | fibroproliferation | |
| | (n= 175) | (n= 53) | |
| | (NT-PCP-III≤9µG/L) | (NT-PCP-III>9μG/L) | |
| Crude fibrosis score | 12 [9-17] | 14 [11-21] | 0.02 |
| Ground-glass | 7 [5-12] | 9 [6-14] | 0.07 |
| Honeycombing | 4 [4-5] | 5 [3-5] | 0.11 |
| Corrected fibrosis score | 2.8 [2.2-4.0] | 3.4 [2.5-4.7] | 0.004 |
| Ground-glass | 1.8 [1.2-3.0] | 2.3 [1.5-3.3] | 0.03 |
| Honeycombing | 1 [1-1] | 1 [1-1] | 0.03 |

Values are expressed as median [IQR]. NT-PCP-III: N-terminal peptide for type III procollagen. Each lobe of the lung was scored on a scale of 0 to 5 points for both ground glass and honeycombing abnormality. In case of lobectomy or when consolidation was observed in more than 75% of a lobe, the score was not used for this lobe. The CT scan crude fibrosis score was calculated as the sum of points obtained for each lobe. We corrected the score by reporting it to the number of lobes evaluated (corrected fibrosis score= crude fibrosis score/ number of lobes evaluated).

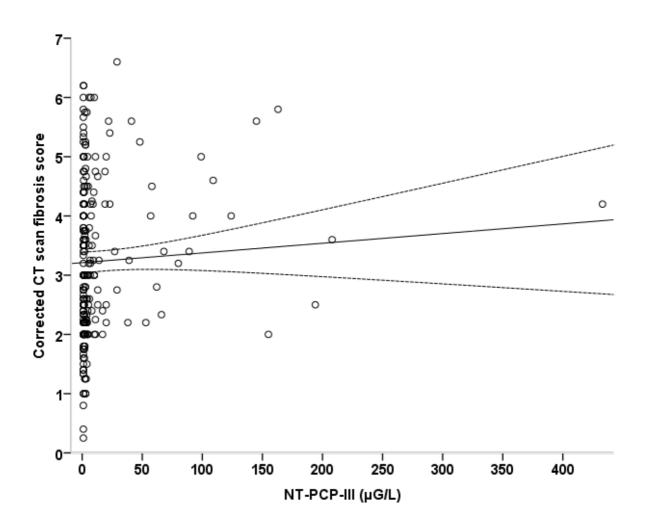
Figure Legends

Figure 1. Flowchart



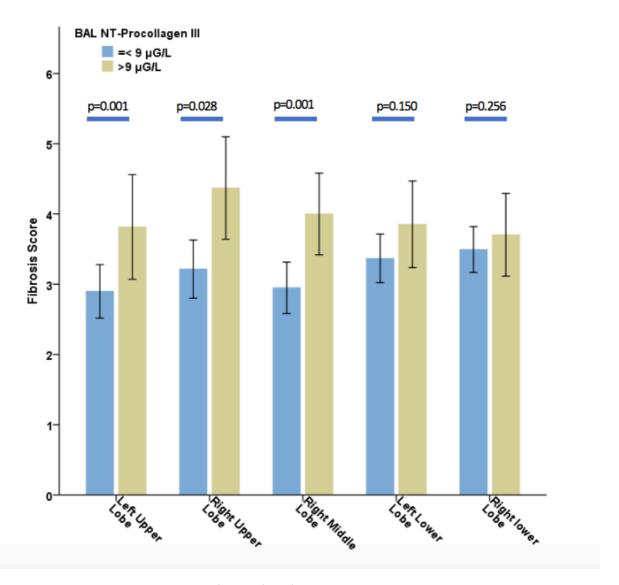
NT-PCP-III: N-terminal peptide for type III procollagen, ARDS: acute respiratory distress syndrome

Figure 2. Correlation between corrected CT scan fibrosis score and alveolar levels of NT-PCP-III



NT-PCP-III: N-terminal peptide for type III procollagen

Figure 3. CT scan fibrosis score according to lung segmentation



Error bars represent standard error of mean (SEM), BAL: bronchoalveolar lavage, NT-PCP-III: N-terminal peptide for type III procollagen

SUPPLEMENTS

Table S1. CT scan scoring system for lung fibrosis

| Score | Features | | | | |
|--------------------|----------------------------------------------------------|--|--|--|--|
| Ground gl | Ground glass score | | | | |
| 0 | No ground glass opacity | | | | |
| 1 | Ground-glass opacity involving ≤5% of the lobe | | | | |
| 2 | Ground-glass opacity involving 5-<25% of the lobe | | | | |
| 3 | Ground-glass opacity involving 25-49% of the lobe | | | | |
| 4 | Ground-glass opacity involving 50-75% of the lobe | | | | |
| 5 | Ground-glass opacity involving >75% of the lobe | | | | |
| Honeycombing score | | | | | |
| 0 | No fibrosis | | | | |
| 1 | Interlobular septal thickening: no discrete honeycombing | | | | |

- Honeycombing(with or without septal thickening) involving <25% of the lobe 2
- Honeycombing(with or without septal thickening) involving 25-49% of the lobe
- Honeycombing(with or without septal thickening) involving 50-75% of the lobe
- Honeycombing(with or without septal thickening) involving >75% of the lobe

Each lobe of the lung was scored on a scale of 0 to 5 points for both ground glass and honeycombing abnormality. In case of lobectomy or when consolidation was observed in more than 75% of a lobe, the score was not used for this lobe. The CT scan crude fibrosis score was calculated as the sum of points obtained for each lobe. We corrected the score by reporting it to the number of lobes evaluated (Corrected fibrosis score= Crude fibrosis score / number of lobes evaluated).

Table S2. Characteristics of ARDS and ventilatory parameters according to lung fibroproliferation and CT scan fibrosis score

| _ | CT scan day | | | BAL day | | |
|---------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|------|---------------------|---------------------|------|
| | Corrected score<3 | Corrected score≥3 | р | NT-PCP-III≤9μG/L | NT-PCP-III>9μG/L | р |
| Minute ventilation, L/min | 10.2 [7.9- 11.8] | 10.3 [8.8- 11.7] | 0.44 | 9.6 [8.1-11.0] | 9.9 [8.37-12.0] | 0.78 |
| Tidal volume, mL/kg PBW | 6.3 [5.5-7.3] | 6.3 [4.9-7.3] | 0.99 | 6.3 [5.7-6.9] | 6.1 [5.3-6.8] | 0.30 |
| Respiratory rate, cycle/min | 24 [20-28] | 25 [22-30] | 0.17 | 24 [20-28] | 25 [22-30] | 0.33 |
| Plateau pressure, cmH ₂ O | 23 [20-26] | 26 [22-28] | 0.04 | 25 [22-27] | 26 [20-29] | 0.84 |
| Driving pressure, cmH ₂ O | 12 [10-15] | 14 [12-17] | 0.09 | 14 [11-16] | 14 [12-18] | 0.41 |
| PEEP, cmH ₂ O | 10 [7-12] | 10 [8-12] | 0.67 | 10 [8-12] | 10 [8-14] | 0.30 |
| Respiratory system compliance, mL/cmH ₂ O | 33 [24-40] | 24 [18-34] | 0.02 | 28 [22-37] | 26 [19-35] | 0.35 |
| рН | 7.39 [7.32-7.43] | 7.38 [7.32-7.44] | 0.93 | 7.39 [7.32-7.44] | 7.37 [7.31-7.44] | 0.41 |
| PaO ₂ /FiO ₂ mmHg | 162 [111-224] | 166 [119-213] | 0.80 | 160 [120-221] | 143 [111-187] | 0.14 |
| PaCO ₂ , mmHg | 44 [37-50] | 44 [35-50] | 0.99 | 43 [36-40] | 46 [40-56] | 0.03 |

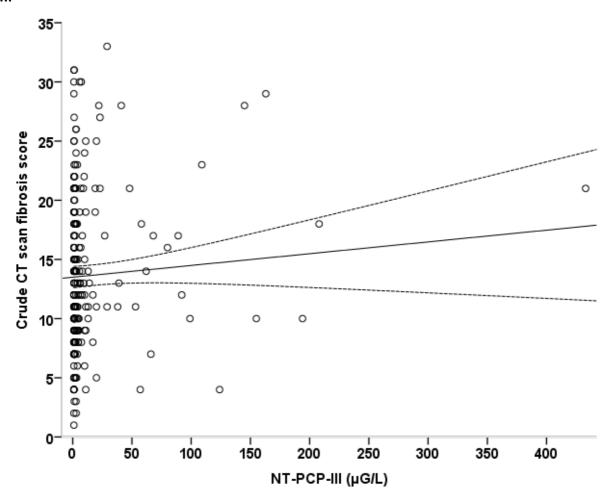
Values are expressed as median [IQR]. ARDS: acute respiratory distress syndrome, BAL: bronchoalveolar lavage, PBW: predicted body weight, PEEP: positive end-expiratory pressure, SOFA: sequential organ failure assessment, NT-PCP-III: NT-peptide for type III procollagen

Table S3. Relationship between the level of alveolar NT-PCP-III, CT scan fibrosis score and the histological lung fibroproliferation on open lung biopsies

| | No Histological fibroproliferation (n=7) | Histological Fibroproliferation (n=3) | p value |
|--------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|------------|
| NT-PCP-III, μG/L | 1 [1-1] | 13 [10-99] | 0.01 |
| Corrected fibrosis score | 2.5 [1.0-3.0] | 3.0 [2.8-5.0] | 0.14 |
| Ground-glass score | 1.5 [0.3-2.0] | 2.0 [1.8-4.0] | 0.14 |
| Honeycombing score | 1.0 [1.0-1.0] | 1.0 [1.0-1.0] | 0.52 |

Ten patients have an open lung biopsy within 7 days around the BAL and the chest CT scan. Values are expressed as median [IQR]. NT-PCP-III: N-terminal peptide for type III procollagen, BAL: Broncho-alveolar lavage

Figure S1. Correlation between crude CT scan fibrosis score and alveolar levels of NT-PCP-III



NT-PCP-III: NT-peptide for type III procollagen



SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.