



**HAL**  
open science

# Fibrose pulmonaire : signification de l'aspect tomodensitométrique de pneumonie interstitielle commune (PIC) possible à la lumière des nouvelles recommandations internationales

Thomas Diridollou

## ► To cite this version:

Thomas Diridollou. Fibrose pulmonaire : signification de l'aspect tomodensitométrique de pneumonie interstitielle commune (PIC) possible à la lumière des nouvelles recommandations internationales. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02570545

**HAL Id: dumas-02570545**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02570545>**

Submitted on 10 May 2021

**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.



**THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1**

*sous le sceau de l'Université Bretagne Loire*

Thèse en vue du

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

présentée par

**Thomas DIRIDOLLOU**

Née le 10/05/1991 à Brest

---

**Fibrose pulmonaire :  
signification de l'aspect  
tomodensitométrique de  
pneumonie interstitielle  
commune (PIC) possible à  
la lumière des nouvelles  
recommandations  
internationales**

**Thèse soutenue à Rennes le 04/10/2019**

devant le jury composé de :

**Pr Benoît DESRUES**

PU-PH, service de pneumologie, CHU Rennes / *Président du jury*

**Pr Stéphane JOUNEAU**

PU-PH, service de pneumologie, CHU Rennes / *Assesseur*

**Pr Mathieu LEDERLIN**

PU-PH, service de radiologie, CHU Rennes / *Assesseur*

**Dr Catherine Meunier**

PH, service de radiologie, CHU Rennes / *Assesseur*

**Dr Laurent SOHIER**

PH, service de pneumologie, CH Lorient / *Directeur de thèse*

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES

NOM	PRENOM	TITRE	CNU
ANNE-GALIBERT	Marie-Dominique	PU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
BARDOU-JACQUET	Edouard	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BELAUD-ROTUREAU	Marc-Antoine	PU-PH	Histologie ; embryologie et cytogénétique
BELLISSANT	Eric	PU-PH	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
BELOEIL	Hélène	PU-PH	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
BENDAVID	Claude	PU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
BENSALAH	Karim	PU-PH	Urologie
BEUCHEE	Alain	PU-PH	Pédiatrie
BONAN	Isabelle	PU-PH	Médecine physique et de réadaptation
BONNET	Fabrice	PU-PH	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
BOUDJEMA	Karim	PU-PH	Chirurgie générale
BOUGET	Jacques	Pr Emérite	Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie
BOUGUEN	Guillaume	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BRASSIER	Gilles	PU-PH	Neurochirurgie
BRISOT	Pierre	Pr Emérite	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
CARRE	François	PU-PH	Physiologie
CATROS	Véronique	PU-PH	Biologie cellulaire
CATTOIR	Vincent	PU-PH	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHALES	Gérard	Pr Emérite	Rhumatologie
CORBINEAU	Hervé	PU-PH	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
CUGGIA	Marc	PU-PH	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DARNAULT	Pierre	PU-PH	Anatomie
DAUBERT	Jean-Claude	Pr Emérite	Cardiologie
DAVID	Véronique	PU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
DAYAN	Jacques	Pr Associé	Cardiologie
DE CREVOISIER	Renaud	PU-PH	Cancérologie ; radiothérapie
DECAUX	Olivier	PU-PH	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
DESRUES	Benoît	PU-PH	Pneumologie ; addictologie
DEUGNIER	Yves	Pr Emérite	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
DONAL	Erwan	PU-PH	Cardiologie
DRAPIER	Dominique	PU-PH	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
DUPUY	Alain	PU-PH	Dermato-vénérologie
ECOFFEY	Claude	PU-PH	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
EDAN	Gilles	PU-PH consultant	Neurologie
FERRE	Jean-Christophe	PU-PH	Radiologie et imagerie médicale
FEST	Thierry	PU-PH	Hématologie ; transfusion
FLECHER	Erwan	PU-PH	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GANDEMER	Virginie	PU-PH	Pédiatrie
GANDON	Yves	PU-PH	Radiologie et imagerie médicale
GANGNEUX	Jean-Pierre	PU-PH	Parasitologie et mycologie

GARIN	Etienne	PU-PH	Biophysique et médecine nucléaire
GAUVRIT	Jean-Yves	PU-PH	Radiologie et imagerie médicale
GODEY	Benoît	PU-PH	Oto-rhino-laryngologie
GUGGENBUHL	Pascal	PU-PH	Rhumatologie
GUILLE	François	PU-PH	Urologie
GUYADER	Dominique	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
HAEGELEN	Claire	PU-PH	Anatomie
HOUOT	Roch	PU-PH	Hématologie ; transfusion
JEGO	Patrick	PU-PH	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
JEGOUX	Franck	PU-PH	Oto-rhino-laryngologie
JOUNEAU	Stéphane	PU-PH	Pneumologie ; addictologie
KAYAL	Samer	PU-PH	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LAMY DE LA CHAPELLE	Thierry	PU-PH	Hématologie ; transfusion
LAVIOLLE	Bruno	PU-PH	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
LAVOUE	Vincent	PU-PH	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LE BRETON	Hervé	PU-PH	Cardiologie
LE GUEUT	Mariannick	PU-PH consultant	Médecine légale et droit de la santé
LE TULZO	Yves	PU-PH	Médecine intensive-réanimation
LECLERCQ	Christophe	PU-PH	Cardiologie
LEDERLIN	Mathieu	PU-PH	Radiologie et imagerie médicale
LEGUERRIER	Alain	Pr Emérite	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LEJEUNE	Florence	PU-PH	Biophysique et médecine nucléaire
LEVEQUE	Jean	PU-PH	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LIEVRE	Astrid	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MABO	Philippe	PU-PH	Cardiologie
MAHE	Guillaume	PU-PH	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MALLEDANT	Yannick	Pr Emérite	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MENER	Eric	Pr Associé	Médecine générale
MEUNIER	Bernard	PU-PH	Chirurgie digestive
MICHELET	Christian	Pr Emérite	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
MOIRAND	Romain	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MORANDI	Xavier	PU-PH	Anatomie
MOREL	Vincent	Pr Associé	Epistémologie clinique
MOSSER	Jean	PU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
MOURIAUX	Frédéric	PU-PH	Ophthalmologie
MYHIE	Didier	Pr Associé	Médecine générale
ODENT	Sylvie	PU-PH	Génétique
OGER	Emmanuel	PU-PH	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PARIS	Christophe	PU-PH	Médecine et santé au travail
PERDRIGER	Aleth	PU-PH	Rhumatologie
PLADYS	Patrick	PU-PH	Pédiatrie
RAVEL	Célia	PU-PH	Histologie, embryologie et cytogénétique
REVEST	Matthieu	PU-PH	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
RICHARD DE LATOUR	Bertrand	Pr Associé	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

RIFFAUD	Laurent	PU-PH	Neurochirurgie
RIOUX-LECLERCQ	Nathalie	PU-PH	Anatomie et cytologie pathologiques
ROBERT-GANGNEUX	Florence	PU-PH	Parasitologie et mycologie
ROPARS	Mickaël	PU-PH	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SAINT-JAMES	Hervé	PU-PH	Biophysique et médecine nucléaire
SAULEAU	Paul	PU-PH	Physiologie
SEGUIN	Philippe	PU-PH	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
SEMANA	Gilbert	PU-PH	Immunologie
SIPROUDHIS	Laurent	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOMME	Dominique	PU-PH	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SOULAT	Louis	Pr Associé	Médecine d'urgence
SULPICE	Laurent	PU-PH	Chirurgie générale
TADIE	Jean Marc	PU-PH	Médecine intensive-réanimation
TARTE	Karin	PU-PH	Immunologie
TATTEVIN	Pierre	PU-PH	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TATTEVIN-FABLET	Françoise	Pr Associé	Médecine générale
THIBAULT	Ronan	PU-PH	Nutrition
THIBAULT	Vincent	PU-PH	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
THOMAZEAU	Hervé	PU-PH	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TORDJMAN	Sylvie	PU-PH	Pédopsychiatrie ; addictologie
VERHOYE	Jean-Philippe	PU-PH	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
VERIN	Marc	PU-PH	Neurologie
VIEL	Jean-François	PU-PH	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VIGNEAU	Cécile	PU-PH	Néphrologie
VIOLAS	Philippe	PU-PH	Chirurgie infantile
WATIER	Eric	PU-PH	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
WODEY	Eric	PU-PH	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

**Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

<b>Nom Prénom</b>	<b>Sous-section CNU</b>
ALLORY Emmanuel (Maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale
AME-THOMAS Patricia	Immunologie
AMIOT Laurence (Baruch)	Hématologie; transfusion
ANSELMi Amédéo	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BEGUE Jean-Marc	Physiologie
BERTHEUIL Nicolas	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
BOUSSEMART Lise	Dermato-vénérologie
CABILLIC Florian	Biologie cellulaire
CAUBET Alain	Médecine et santé au travail
CHHOR-QUENIART Sidonie (Maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale
DAMERON Olivier	Informatique
DE TAYRAC Marie	Biochimie et biologie moléculaire
DEGEILH Brigitte	Parasitologie et mycologie
DROITCOURT Catherine	Dermato-vénérologie
DUBOURG Christèle	Biochimie et biologie moléculaire
DUGAY Frédéric	Histologie; embryologie et cytogénétique
EDELIN Julien	Cancérologie; radiothérapie
FICQUET Laure (Maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale

<b>Nom Prénom</b>	<b>Sous-section CNU</b>
GARLANTEZEC Ronan	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GOUIN Isabelle épouse THIBAUT	Hématologie; transfusion
GUILLET Benoit	Hématologie; transfusion
JAILLARD Sylvie	Histologie; embryologie et cytogénétique
KALADJI Adrien	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
LAVENU Audrey	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
LE GALL François	Anatomie et cytologie pathologiques
LEMAITRE Florian	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
MARTINS Pedro Raphaël	Cardiologie
MATHIEU-SANQUER Romain	Urologie
MENARD Cédric	Immunologie
MOREAU Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
MOUSSOUNI Fouzia	Informatique
NAUDET Florian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
PANGAULT Céline	Hématologie; transfusion
RENAUT Pierrick (maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale
ROBERT Gabriel	Psychiatrie d'adultes; addictologie
SCHNELL Frédéric	Physiologie

**Nom Prénom****Sous-section CNU**

THEAUDIN Marie épouse SALIOU

Neurologie

TURLIN Bruno

Anatomie et cytologie pathologiques

VERDIER Marie-Clémence  
(Lomé)Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique;  
addictologie

ZIELINSKI Agata



## Remerciements

Je remercie en premier lieu Monsieur le Professeur Benoît Desrues, qui m'a fait l'honneur d'être président du jury de cette thèse. Que votre gentillesse et constante bienveillance soient aussi remerciées.

Je remercie également Monsieur le Professeur Stéphane Jouneau, qui a lu et relu plusieurs fois cette thèse ; ses exigences avisées m'ont beaucoup stimulé. Merci de m'avoir transmis ton enthousiasme et ta passion pour la pathologie interstitielle pulmonaire qui ont fortement inspiré ce travail.

Monsieur le Professeur Mathieu Lederlin, dont l'esprit critique et rigoureux a grandement enrichi ce travail de thèse.

Madame le Docteur Catherine Meunier pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse et pour son amitié franche et vigilante.

Madame Chloé Rousseau pour avoir réalisé les statistiques de cette thèse.

Je tiens à remercier particulièrement Monsieur le Docteur Laurent Sohier, mon directeur de thèse et désormais ami, qui, en dépit de son travail, a pris le temps de relire de nombreux scanners thoraciques tard le soir. Artisan de la pneumologie, je te dois aussi l'apprentissage, toujours inspiré par un sens aigu du compagnonnage, de la radiographie de thorax et de la fibroscopie bronchique.

Cette thèse est issue d'un recueil de données qui a été rendu possible grâce à l'aide de deux étudiants, Sarah et Loan. Au long des pérégrinations qui m'ont conduit dans toute la Bretagne, j'ai aussi bénéficié de l'aide de nombreux secrétariats, tout particulièrement les secrétariats des services de pneumologie des hôpitaux de Rennes, Lorient, Vannes et Ploërmel.

Je tiens à rendre un hommage chaleureux à tous les excellents médecins pneumologues et réanimateurs des hôpitaux de Rennes et Lorient qui ont contribué à ma formation médicale.

Merci à tous mes co-internes qui m'ont témoigné leur soutien pendant ces cinq années d'internat et, avec qui, j'ai partagé de nombreux déjeuners à la cantine où la qualité de la conversation compensait une nourriture, disons, moyenne... Je remercie chaleureusement Alexis A. fidèle et précieux compagnon depuis le premier semestre, Alex colosse présent sur tous les fronts et indispensable à tous, Chef Antoine pertinent conseiller, Baptiste philosophe aux réflexions souvent originales et difficiles, Yann rêveur parfois plus spiritueux que spirituel, Pierre X. grand spécialiste de l'interrogatoire policier. Merci également à Lisa, Cécile, Camille, Quentin, Pierre C., Thomas G., Caroline, Morgane, Lucie, Diane, Maude, Mathieu, Cécile, Valentin, Emma, Josselin, JB.

À mes compagnons d'aventure, de fiesta et de farniente, Alexis G., Christophe, Basile, Pierre K., Gaspard, Charles-Eric, Raphaël, Pierre H., Gabrielle, Antoine LG., Jean-Hugues, Florent, Briac, Paul, Arthur, Antoine L., Bertrand.

À mes parents, Pascal et Claudine, qui m'ont insufflé le goût du travail et pour tout ce qu'ils m'ont transmis, sans même s'en apercevoir.

À ma sœur, Clara, future dentiste.

À mon oncle Pierre et ma tante Maryvonne, qui veillent sur moi et dont l'affection m'est précieuse.

À mon grand-père, mon héros, Jean-François Diridollou.

Enfin, à Charlotte, qui a accepté patiemment que je disparaisse trop souvent dans le bureau travailler ma thèse. Ta présence et ton amour ont été le plus précieux des soutiens, sans lequel je n'aurais pu écrire cette thèse.

## Table des matières

<b><i>Introduction</i></b> .....	<b>12</b>
<b><i>Méthodes</i></b> .....	<b>13</b>
<b>Design et population de l'étude</b> .....	<b>13</b>
<b>Recueil des données.</b> .....	<b>13</b>
<b>Évaluation radiologique.</b> .....	<b>13</b>
<b>Analyse statistique.</b> .....	<b>14</b>
<b><i>Résultats</i></b> .....	<b>15</b>
<b>Population de l'étude</b> .....	<b>15</b>
Figure 1. Flow chart .....	15
Tableau 1. Caractéristiques des patients à la prise en charge initiale .....	16
<b>Caractéristiques TDM</b> .....	<b>17</b>
Figure 2. Tomodensitométrie (TDM) « PIC possible » reclassée dans la catégorie « pneumonie interstitielle commune (PIC) probable » .....	17
Figure 3. Tomodensitométrie (TDM) « PIC possible » reclassée dans la catégorie « indéterminée pour une pneumonie interstitielle commune (PIC) » .....	18
Figure 4. Tomodensitométrie (TDM) « PIC possible » reclassée dans la catégorie « indéterminée pour une pneumonie interstitielle commune (PIC) » .....	19
<b>Caractéristiques démographiques, cliniques et fonctionnelles</b> .....	<b>20</b>
<b>Caractéristiques évolutives</b> .....	<b>20</b>
Figure 5. Courbes de survie de Kaplan-Meier pour le critère composite (A) et ces composantes (décès ou transplantation pulmonaire [B], déclin de la CVF $\geq$ 10% [C], hospitalisation [D]), selon l'aspect TDM « PIC probable » ou « indéterminé pour une PIC » .....	21
Tableau 2. Analyse de survie univariée et multivariée pour le critère composite .....	22
<b><i>Discussion</i></b> .....	<b>23</b>
<b><i>Conclusion</i></b> .....	<b>25</b>
<b><i>Bibliographie</i></b> .....	<b>27</b>
<b><i>Annexes</i></b> .....	<b>30</b>
Annexe 1. Recommandations internationales 2011 pour le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique	30
Annexe 2. White Paper de la Fleischner Society pour le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique ...	30
Annexe 3. Recommandations internationales 2018 pour le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique	31
Annexe 4. Indication de la biopsie pulmonaire selon les recommandations 2018 .....	31

Annexe 5. Score de comorbidité de Charlson..... 32  
Annexe 6. Score pronostique Gender Age Physiology (GAP) ..... 32

## Introduction

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) fibrosante idiopathique, associée à un aspect tomodensitométrique (TDM) et/ou histopathologique de pneumopathie interstitielle commune (PIC) (1). Il s'agit d'une maladie chronique, incurable (hors transplantation pulmonaire), s'aggravant progressivement, de manière inéluctable (2). Certains patients présentent un déclin progressif et lent de leur fonction respiratoire, alors que d'autres s'aggravent très rapidement à l'occasion de « poussées » de la maladie, appelées exacerbations de FPI (2). Globalement, la médiane de survie des patients atteints de FPI est de 3 après le diagnostic (2). On dispose depuis quelques années de traitements antifibrosants permettant de ralentir son évolution (3,4). Le rôle du scanner thoracique est devenu majeur : reconnaître le plus précocement possible un aspect de PIC afin de pouvoir prescrire rapidement un traitement antifibrosant.

Les recommandations internationales de 2011 avaient déterminé trois niveaux de confiance pour le diagnostic TDM de PIC : « PIC typique », « PIC possible », et « PIC incompatible » (5). Cependant l'aspect « PIC possible » était problématique car il concernait une proportion importante de patients et devait conduire en théorie à une biopsie chirurgicale potentiellement dangereuse. Les données accumulées au cours des 15 dernières années ont conduit récemment à une stratification plus fine des aspects TDM, basée sur le démembrement de l'aspect « PIC possible » en 2 nouveaux aspects : « PIC probable » et « indéterminé pour une PIC », le recours à la biopsie étant moins systématique dans les « PIC probables » (6). Ainsi, ont récemment été publiés le White Paper de la Fleischner Society et les recommandations de l'ATS/ERS/JRS/ALAT pour le diagnostic de FPI, établissant quatre catégories TDM : « PIC typique », « PIC probable », « indéterminée pour une PIC » et « autre diagnostic » (6,7). Les scanners thoraciques auparavant classés dans la catégorie « PIC possible » se retrouvent désormais dans la catégorie « PIC probable » ou « indéterminée pour une PIC ».

Cependant, on ne sait pas dans quelles proportions se répartissent les « PIC probables » et les « indéterminés pour une PIC », et on ne dispose que de peu de données concernant le pronostic respectif de ces deux aspects TDM (8). L'objectif de ce travail était d'étudier rétrospectivement une population de patients diagnostiqués « PIC possibles » en discussion multidisciplinaire (DMD), et d'analyser les différences cliniques, fonctionnelles, radiologiques et pronostiques entre les deux groupes de patients reclassés en « PIC probable » et « indéterminé pour une PIC ».

## Méthodes

### Design et population de l'étude.

Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective, monocentrique, menée dans le service de pneumologie du CHU de Rennes (Centre de Compétences pour les Maladies Pulmonaires Rares).

Tous les patients suspects de FPI avec un diagnostic TDM initial de « PIC possible » défini en DMD, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 1<sup>er</sup> juin 2018, étaient éligibles. Les patients avec causes connues de PID (i.e., exposition professionnelle ou environnementale, maladie de système, toxicité médicamenteuse) n'étaient pas éligibles. Les décisions de prise en charge de la DMD suivaient les recommandations internationales de 2011 pour le diagnostic de la FPI (5).

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique du CHU de Rennes (avis n°19.82).

### Recueil des données.

Les données démographiques (sexe, âge), cliniques (antécédents, dyspnée, consommation de tabac, réalisation d'une biopsie pulmonaire chirurgicale), et fonctionnelles à la prise en charge initiale ont été recueillies à partir des dossiers médicaux informatisés de l'hôpital. Le score de comorbidité de Charlson a été calculé (9). La dyspnée a été évaluée à l'aide de l'échelle New York Heart association (NYHA). Les explorations fonctionnelles respiratoires étaient réalisées selon les recommandations internationales (10,11). Le score Gender Age Physiology (GAP) a été calculé comme proposé par Ley *et al.* (12).

Les données évolutives pronostiques, incluant décès, transplantation pulmonaire, déclin fonctionnel, hospitalisation, ont aussi été recueillies à partir des dossiers médicaux informatisés de l'hôpital et vérifiées par appel du médecin traitant à la date de fin d'analyse (avril 2019). Des données évolutives ont été obtenues pour tous les patients. Il n'y avait pas de patients perdus de vu.

### Évaluation radiologique.

Le scanner thoracique initial de chaque patient a été analysé par 2 observateurs indépendants (T.D et L.S, avec 5 et 24 ans d'expérience respectivement), en aveugle des données cliniques et histologiques. Les discordances entre observateurs ont été revues par un 3<sup>ème</sup> observateur (M.L, avec 15 ans d'expérience) et un consensus était obtenu entre les 3 observateurs. Les scanners étaient reclassés dans la catégorie « PIC probable » ou « indéterminée pour une PIC » sur la base des nouvelles recommandations internationales (7). La catégorie « PIC probable » était définie des réticulations avec bronchectasies de traction (BT) périphériques (i.e., sous pleurales) à prédominance sous pleurale et basale. Du verre dépoli peu étendu pouvait être

présent. La catégorie « indéterminée pour une PIC » était définie par des réticulations à prédominance sous pleurale et basale ou par des signes de fibrose pulmonaire sans orientation diagnostique (7). L'étendue totale des lésions interstitielles TDM, estimée à 5% près, a été calculée pour chaque patient (13). La présence de BT périphériques et de six lésions élémentaires (i.e., réticulations, verre dépoli, rayon de miel, condensations, trappage aérique et emphysème), basée sur le glossaire de la Fleischner Society (14), était évaluée de façon qualitative (absence/présence) pour chaque patient.

#### **Analyse statistique.**

Les variables quantitatives ont été décrites de la manière suivante : N, moyenne  $\pm$  écart-type, minimum – Q1 – médiane – Q3 – maximum. Les groupes ont été comparés par un test paramétrique de Student ou non paramétrique de Mann-Whitney Wilcoxon. Pour les variables qualitatives, l'effectif (N) et le pourcentage (%) ont été présentés pour chaque modalité. Les groupes ont été comparés par un test paramétrique du  $\chi^2$  ou non paramétrique de Fisher.

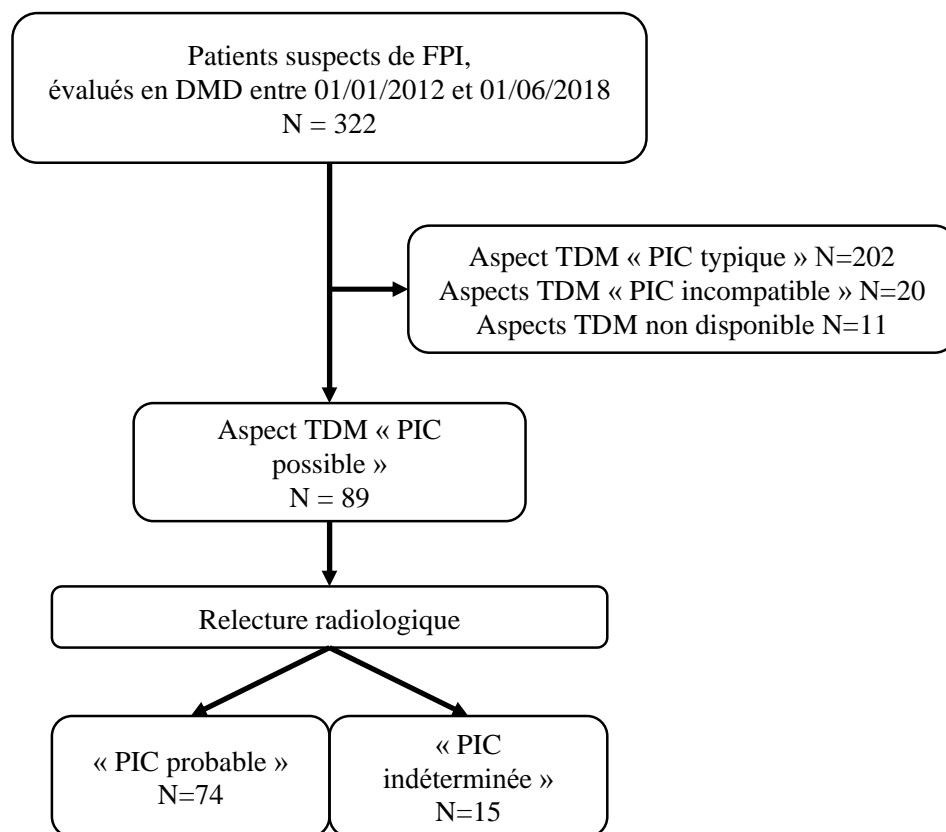
Une analyse de survie utilisant un critère de composite défini comme le temps écoulé entre l'évaluation initiale en DMD et la première survenue d'un décès toute cause, d'une transplantation pulmonaire, d'un déclin  $\geq 10\%$  de la capacité vitale forcée (CVF) en valeur absolue, ou d'une hospitalisation toute cause a été réalisée (15–17). Les patients n'ayant pas présenté d'évènements ont été censurés à la date de fin d'analyse (30 avril 2019). Chaque composante individuelle du critère de risque composite a été évaluée indépendamment en utilisant le nombre total d'évènements observés durant le suivi. Les courbes de Kaplan-Meier ont été représentées et comparées par un test du log-rank. Une analyse de survie univariée a été réalisée par un modèle de Cox. Les variables avec un  $p < 0.20$  ont été incluses dans un modèle multivarié et une sélection descendante pas à pas a ensuite été réalisée. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux, avec une valeur  $p < 0.05$  indiquant une significativité statistique. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS, version 9.4.

## Résultats

### Population de l'étude.

Au final, 89 patients (âge moyen  $72.8 \pm 8.2$  ans ; 72 [80.9%] hommes) ont été inclus (figure 1). Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 1

Figure 1. Flow chart



FPI, fibrose pulmonaire idiopathique ; DMD, discussion multidisciplinaire ; TDM, tomодensitométrie ; PIC, pneumonie interstitielle commune



**Tableau 1. Caractéristiques des patients à la prise en charge initiale**

Caractéristiques	Population totale (PIC possible) N= 89	PIC probable N=74	PIC indéterminée N= 15	p
Age (années)	72.8 ± 8.2	73.3 ± 8.3	70.2 ± 6.9	0.178
Sexe (homme)	72 (80.9%)	59 (79.7%)	13 (86.7%)	0.726
Tabac	51 (58.6%)	38 (52.8%)	13 (86.7%)	0.015
Score de Charlson				0.465
0	40 (44.9%)	33 (44.6%)	7 (46.7%)	
1	26 (29.2%)	23 (31.1%)	3 (20.0%)	
2	15 (16.9%)	10 (13.5%)	5 (33.3%)	
3	6 (6.7%)	6 (8.1%)	0 (0.0%)	
4	1 (1.1%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	
5	1 (1.1%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	
Biopsie pulmonaire réalisée	41 (46.1%)	34 (45.9%)	7 (46.7%)	0.959
PIC histologique/Biopsie pulmonaire	36/41 (87.8%)	31/34 (91.2%)	5/7 (71.4%)	0.196
Dyspnée (stade NYHA)	2.0 ± 1.2	2.2 ± 1.1	1.1 ± 1.0	<0.001
CVF % pred	88.2 ± 18.7	85.2 ± 17.3	103.7 ± 18.6	<0.001
DLCO % pred	52.6 ± 16.7	50.3 ± 16.3	65.0 ± 14.0	0.003
Score GAP	3.6 ± 1.4	3.7 ± 1.4	2.9 ± 0.9	0.041
Extension totale TDM	42.2 ± 19.9	44.8 ± 19.2	29.7 ± 18.9	0.006
Lésions élémentaires TDM				
BT périphériques	81 (91.0%)	74 (100.0%)	7 (46.7%)	<0.001
Réticulations	89 (100.0%)	74 (100.0%)	15 (100.0%)	NA
Verre dépoli	77 (86.5%)	66 (89.2%)	11 (73.3%)	0.113
Rayon de miel	0	0	0	NA
Condensations	5 (5.6%)	5 (6.8%)	0 (0.0%)	0.584
Atténuation en mosaïque	9 (10.1%)	8 (10.8%)	1 (6.7%)	1.000
Emphysème	19 (21.3%)	13 (17.6%)	6 (40.0%)	0.034

PIC, pneumonie interstitielle commune ; NYHA, New York Heart Association ; CVF, capacité vitale forcée ; % pred, % de la valeur prédite ; DLCO, diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone ; Score GAP, score Gender Age Physiology ; TDM, tomodensitométrie ; BT, bronchectasies de traction ; NA, non applicable.

Variables qualitatives : nombre (%). Variables quantitatives : moyenne ± écart-type

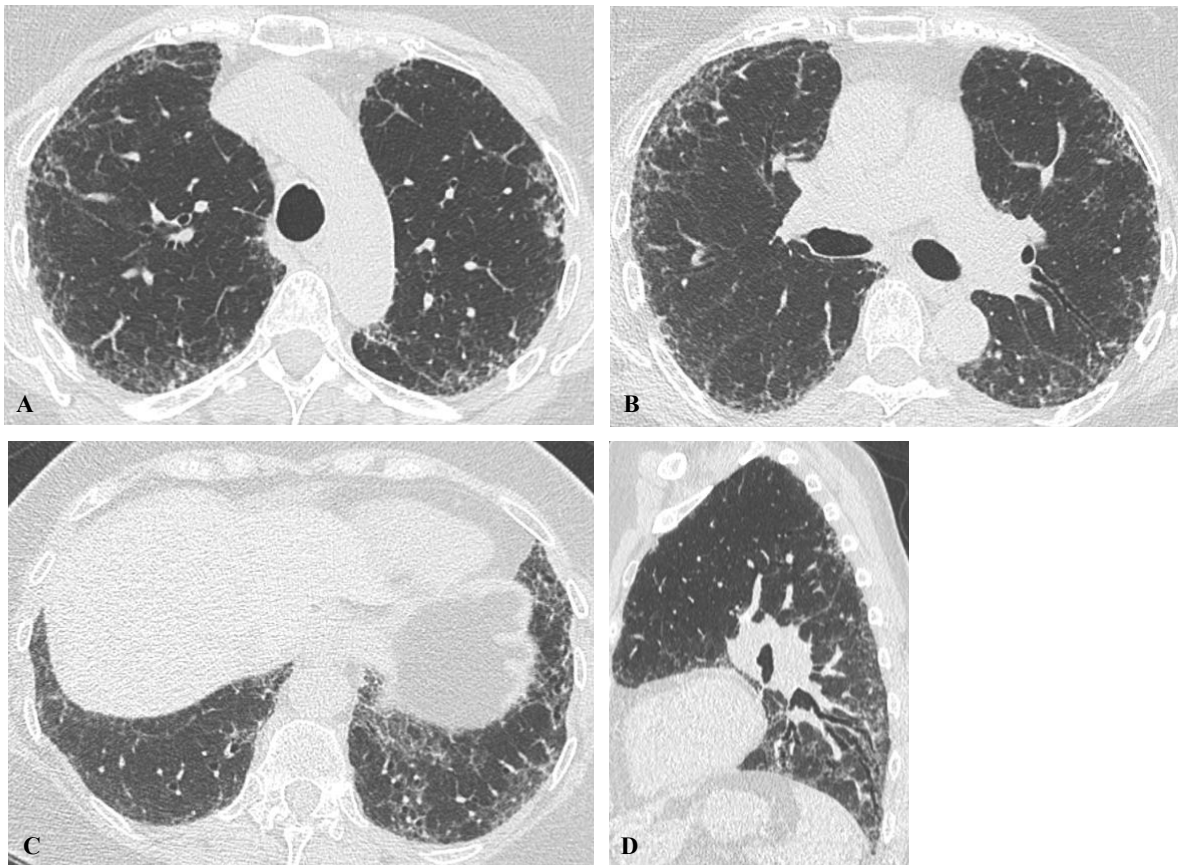
Données manquantes : Tabac, n=2 ; Dyspnée, n=5 ; CVF, n=1 ; DLCO, n=4 ; score GAP, n=4

### Caractéristiques TDM

Sur ces 89 patients, 74 (83%) avaient un aspect de « PIC probable » sur le scanner thoracique initial (groupe « PIC probable »), et 15 (17%) un aspect « indéterminé pour une PIC » (groupe « PIC indéterminée ») (tableau 1, figures 2-4). L'extension totale des lésions étaient plus importante et les BT périphériques étaient plus fréquentes dans le groupe « PIC probable » :  $44.8 \pm 19.2\%$  vs.  $29.7 \pm 18.9\%$ ,  $p=0.01$  ; et  $74/74 [100.0\%]$  vs.  $7/15 [46.7\%]$ ,  $p<0.001$  respectivement. Des lésions d'emphysème étaient plus souvent présentes dans le groupe « PIC indéterminée » ( $p=0.03$ ).

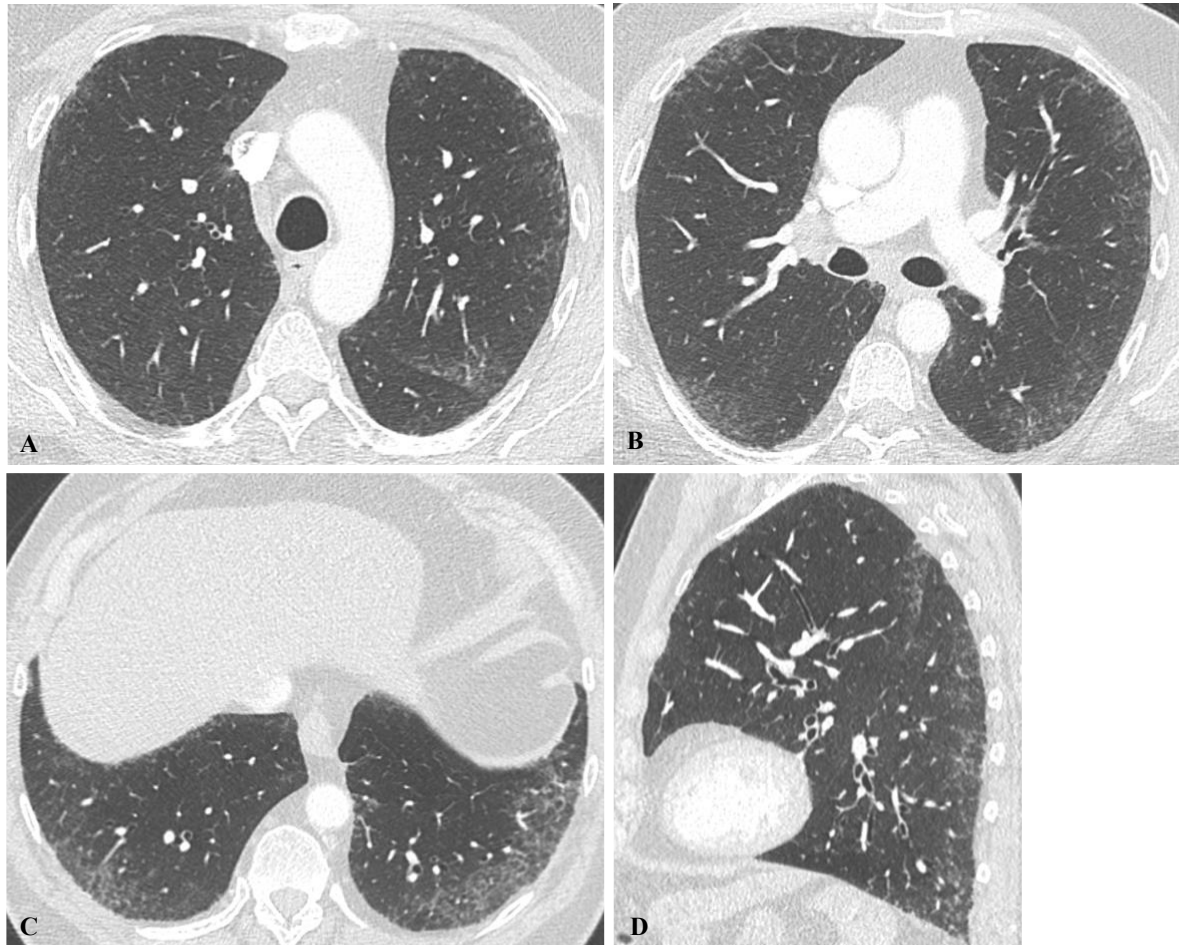
### Figure 2. Tomodensitométrie (TDM) « PIC possible » reclassée dans la catégorie « pneumonie interstitielle commune (PIC) probable ».

(A-C) Multiples coupes axiales natives et (D) reconstruction dans le plan sagittal, montrant des réticulations avec des bronchiolectasies de traction périphériques avec une prédominance sous pleurale et basale. Du verre dépoli peu étendu est également présent en région sous pleurale et basale. Une PIC a été confirmée sur la biopsie pulmonaire chirurgicale. Le patient est décédé 30.5 mois après le diagnostic.



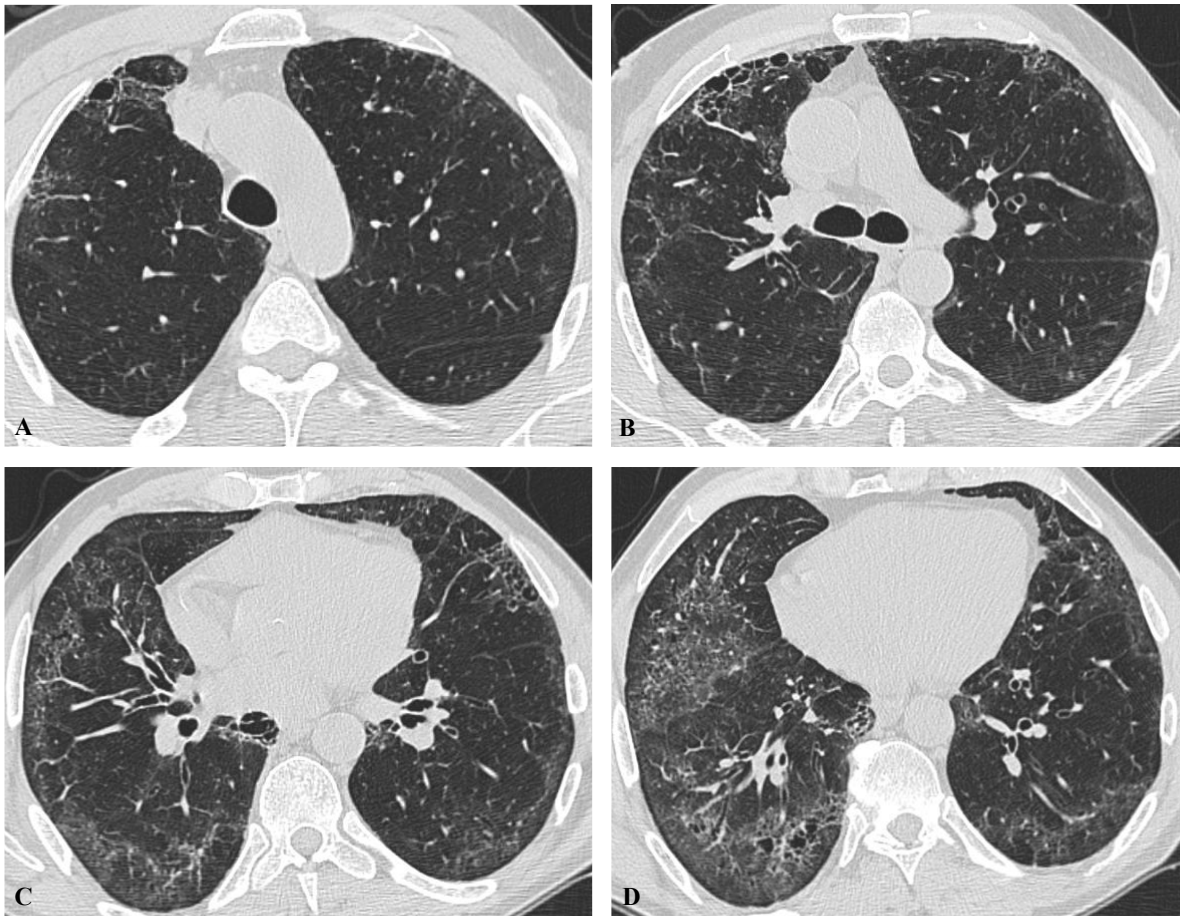
**Figure 3. Tomodensitométrie (TDM) « PIC possible » reclassée dans la catégorie « indéterminée pour une pneumonie interstitielle commune (PIC) ».**

(A-C) Multiples coupes axiales natives et (D) reconstruction dans le plan sagittal, montrant des réticulations avec du verre dépoli peu étendu en région sous pleurale et basale, sans bronchiolectasies de traction périphériques. Une PIC a été confirmée sur la biopsie pulmonaire chirurgicale. Le patient est toujours en vie, 47 mois après le diagnostic, sans déclin de la capacité vitale forcée (CVF) ni hospitalisation.



**Figure 4. Tomodensitométrie (TDM) « PIC possible » reclassée dans la catégorie « indéterminée pour une pneumonie interstitielle commune (PIC) »**

(A-D) Multiples coupes axiales natives montrant une fibrose pulmonaire légère à modérée avec verre dépoli légèrement plus étendu que les réticulations. La présence de kystes aériques de taille variable, en clusters, avec un respect de certaines zones sous-pleurales, et peu de distorsion architecturale, suggère à posteriori un aspect de « Smoking-Related Interstitial Fibrosis/Airspace Enlargement with fibrosis » (SRIF/AEF). Il n'a pas été réalisé de biopsie pulmonaire chirurgicale. Le patient est décédé 58.5 mois après le diagnostic ; l'évolution a été lentement progressive.



### **Caractéristiques démographiques, cliniques et fonctionnelles**

Il n'y avait pas de différence d'âge, de sexe, ou de score de comorbidité de Charlson entre les groupes (tableau 1). Il y avait plus de patients fumeurs ( $p=0.015$ ) dans le groupe « PIC indéterminée ». En histopathologie, la proportion de PIC typique ou probable était de 91% ( $n=31/34$ ) chez les patients « PIC probables » contre 71% ( $n=5/7$ ) chez les patients « PIC indéterminée » ( $p=0.128$ ). Les diagnostics histologiques alternatifs ont été PIC possible ( $n=1$ ), pneumopathie d'hypersensibilité ( $n=2$ ), et pneumonie organisée ( $n=2$ ). L'altération fonctionnelle respiratoire était plus sévère chez les patients « PIC probable » que les patients « PIC indéterminée » avec une dyspnée NYHA plus importante ( $2.2 \pm 1.1$  vs.  $1.1 \pm 1.0$ ,  $p<0.001$ ), une CVF plus basse ( $85.2 \pm 17.3\%$  vs.  $103.7 \pm 18.6\%$ ,  $p<0.001$ ), une diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) plus réduite ( $50.3 \pm 16.3\%$  vs.  $65.0 \pm 14.0\%$ ,  $p=0.01$ ) et un score GAP plus élevé ( $3.7 \pm 1.4$  vs.  $2.9 \pm 0.9$ ,  $p=0.04$ ).

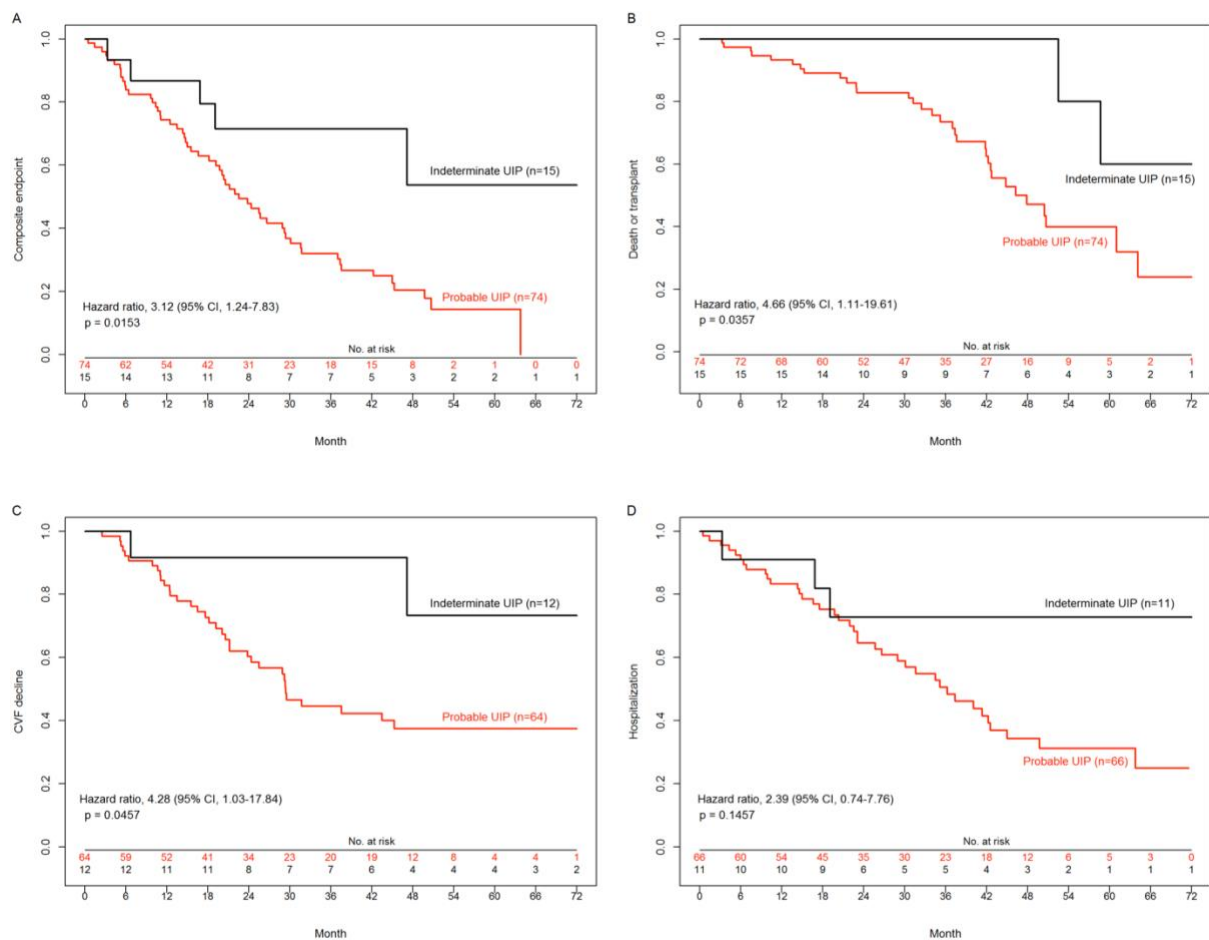
### **Caractéristiques évolutives**

La période moyenne de suivi était de  $23.7 \pm 15.8$  mois dans le groupe « PIC probable » et de  $32.3 \pm 20.5$  mois dans le groupe « PIC indéterminée » ( $p=0.071$ ).

A la date de fin d'analyse, la médiane de survie pour le critère composite dans le groupe « PIC probable » était de 22.5 mois tandis que celle des patients du groupe « PIC indéterminée » n'était pas atteinte : 56/74 (75.7%) patients du groupe « PIC probable » et 5/15 (33%) du groupe « PIC indéterminée » avaient rencontré au moins un des événements du critère composite (HR [IC 95%] = 3.12 [1.24 ; 7.83],  $p=0.015$ ) (figure 5A).

Il y avait significativement plus de décès ou transplantation pulmonaire dans le groupe « PIC probable » que dans le groupe « PIC indéterminée » (32/74 [43.2%] versus 2/15 [13.3%], HR [IC 95%] = 4.66 [1.11 ; 19.61],  $p=0.035$ ). La médiane de décès ou transplantation pulmonaire était de 46.2 mois dans le groupe « PIC probable » et n'était pas atteinte dans le groupe « PIC indéterminée » (figure 5B). Il y avait aussi significativement plus de déclin de la CVF  $\geq 10\%$  dans le groupe « PIC probable » que dans le groupe « PIC indéterminée » (35/64 [54.7%] versus 2/12 [16.7%], HR [IC 95%] = 4.28 [1.03 ; 17.84],  $p=0.045$ ). La médiane de déclin de la CVF était de 29.4 mois dans le groupe « PIC probable » et n'a pas été atteinte dans le groupe « PIC indéterminée » (figure 5C). Il n'a pas été observé de différence significative en terme d'hospitalisation entre les groupes (38/66 [57.6%] versus 3/11 [27.3%], HR [IC 95%] = 2.39 [0.74 ; 7.76],  $p=0.145$ ) (figure 5D).

**Figure 5. Courbes de survie de Kaplan-Meier pour le critère composite (A) et ces composantes (décès ou transplantation pulmonaire [B], déclin de la CVF  $\geq 10\%$  [C], hospitalisation [D]), selon l'aspect TDM « PIC probable » ou « indéterminé pour une PIC ».**



TDM, tomodensitométrie ; PIC, pneumonie interstitielle commune ; CVF, capacité vitale forcée

En analyse univariée, les paramètres suivants étaient significativement associés au critère composite : CVF %-valeur prédite ( $p=0.001$ ), DLCO %-valeur prédite ( $p<0.0001$ ), score GAP ( $p=0.01$ ), aspect TDM « PIC probable » ( $p=0.015$ ), extension totale des lésions TDM ( $p=0.004$ ) (tableau 2).

Après ajustement multivarié, seuls la DLCO et l'aspect TDM « PIC probable » étaient significativement associés au critère composite (HR [IC 95%] = 0.97 [0.95 ; 0.99],  $p < 0.001$ ) et (HR [IC 95%] = 2.85 [1.00 ; 8.10],  $p=0.049$ ) respectivement (tableau 2).

**Tableau 2. Analyse de survie univariée et multivariée pour le critère composite**

Variables	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR [IC 95%]	p	HR [IC 95%]	p
Age (pour 1 année)	0.98 [0.95 ; 1.01]	0.277		
Sexe masculin	1.12 [0.58 ; 2.17]	0.728		
Tabac	1.07 [0.64 ; 1.77]	0.798		
Score de Charlson,		0.054		
0	1			
1	2.00 [1.07 ; 3.72]			
≥2	1.82 [0.98 ; 3.38]			
CVF % pred (pour 10%)	0.79 [0.68 ; 0.91]	0.001		
DLCO % pred (pour 10%)	0.69 [0.58 ; 0.83]	< 0.001	0.97 [0.95 ; 0.99]	<0.001
Score GAP (pour 1 point)	1.26 [1.06 ; 1.50]	0.01		
Aspect TDM de PIC probable	3.12 [1.24 ; 7.83]	0.015	2.85 [1.00 ; 8.10]	0.049
Extension totale TDM (pour 10%)	1.22 [1.06 ; 1.41]	0.004		
Lésions élémentaires TDM				
BT périphériques	1.27 [0.39 ; 4.10]	0.687		
Verre dépoli	2.68 [0.97 ; 7.40]	0.057		
Condensations	1.08 [0.39 ; 2.98]	0.882		
Atténuation en mosaïque	0.80 [0.34 ; 1.87]	0.606		
Emphysème	1.21 [0.66 ; 2.20]	0.542		

HR : hazard ratio ; CVF, capacité vitale forcée ; % pred, % de la valeur prédite ; DLCO, diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone ; Score GAP, score Gender Age Physiology ; TDM, tomodensitométrie ; PIC, pneumonie interstitielle commune ; BT, bronchectasies de traction.

Les variables suivantes ont été incluses dans l'analyse multivariée : score de comorbidité de Charlson, CVF % pred, DLCO % pred, aspect TDM de PIC probable, extension totale TDM. Puis une sélection descendante a été réalisée.

Données manquantes : Tabac, n=2 ; CVF, n=1 ; DLCO, n=4 ; score GAP, n=4

## Discussion

Dans notre étude, 83% des patients suspects de FPI avec un aspect TDM initial de « PIC possible » (recommandations internationales 2011) ont été reclassés dans la catégorie « PIC probable » (recommandations internationales 2018), et 17% des patients ont été reclassés dans la catégorie « indéterminée pour une PIC » (recommandations internationales 2018). L'aspect TDM « PIC probable » était associé à une altération fonctionnelle plus sévère au diagnostic et à un risque augmenté de décès, de transplantation pulmonaire, et de déclin fonctionnel au cours du suivi comparés aux critères « indéterminés pour une PIC ». Avec une médiane de décès ou transplantation pulmonaire de 46.2 mois, le profil évolutif de ces patients « PIC probable » semble proche de celui des « PIC typiques » (18).

Nos résultats sont concordants avec ceux de Putman *et al.* qui ont récemment observé que les aspects TDM « PIC typique » et « PIC probable » étaient associés à une augmentation du risque de décès comparé à l'aspect « indéterminé pour une PIC » (8).

Les nouvelles recommandations internationales 2018 pour le diagnostic TDM de PIC ont été élaborées à partir de plusieurs études prenant en compte la valeur diagnostique et pronostique des BT (19–22), ainsi que la présence de certains signes qui peuvent rendre difficile le classement de la PID, tels que l'hétérogénéité de l'atteinte fibrosante et l'absence de prédominance topographique (23). Cependant, ni la proportion, ni le pronostic respectif des aspects « PIC probable » et « indéterminé pour une PIC » n'étaient évalués dans ces études.

Nous avons trouvé une prévalence de PIC histologique de 91% pour l'aspect TDM « PIC probable » vs. 71% pour l'aspect TDM « indéterminé pour une PIC ». L'absence de différence statistiquement significative pourrait être expliquée par le faible effectif de patients biopsiés. Néanmoins ces résultats sont en accord avec les études précédentes. Chung *et al.* ont trouvé une valeur prédictive de PIC histologique de 82% pour l'aspect « PIC probable » et de 54% pour l'aspect « indéterminé pour une PIC » (21). Brownell *et al.* ont montré que la probabilité de PIC histologique était de 95-97% en présence BT sévères et étendues sur le scanner thoracique (22).

L'aspect « PIC probable » était associé par définition à la présence de BT périphériques, mais aussi à une extension importante des lésions interstitielles sur le scanner thoracique, deux facteurs pronostiques bien reconnus (19,20). L'aspect « indéterminée pour une PIC » pouvait aussi inclure la présence de BT périphériques lorsque le scanner thoracique montrait des signes de fibroses pulmonaires sans orientation diagnostique spécifique (7).



Nous avons aussi identifié significativement plus de patients fumeurs avec lésions TDM d'emphysème pulmonaire dans le groupe « PIC indéterminée ». Certains scanners reclassés « indéterminés pour une PIC » avec lésions d'emphysème, correspondaient possiblement à posteriori à la nouvelle entité « Smoking-Related Interstitial Fibrosis/Airspace Enlargement with fibrosis » (SRIF/AEF) (figure 4) (24,25), qui est associée à une évolution clinique plus lente que celle de la PIC (26). Nous n'avons pas catégorisé cette entité car ces critères diagnostiques ne sont pas encore suffisamment validés. Les critères « indéterminés pour une PIC » restent flous et incluent potentiellement tous les patients qui ne répondent pas aux 3 autres catégories « PIC typique », « PIC probable », et « Autre diagnostic », raison pour laquelle ces critères recouvrent des lésions de SRIF/AEF. Cependant, malgré une plus grande proportion de patients avec lésions d'emphysème pulmonaire dans le groupe « PIC indéterminée », l'altération fonctionnelle respiratoire plus importante dans le groupe « PIC probable » que dans le groupe « PIC indéterminée » est un élément qui vient accréditer cette distinction nosologique et renforcer la valeur de ces nouvelles recommandations (7).

Notre étude comporte des limites. Le recueil rétrospectif des données a pu induire un biais de classement, avec des données manquantes dans le renseignement de la CVF et des hospitalisations au cours du suivi des patients. En raison d'un manque de données, l'influence des traitements antifibrosants sur le critère composite n'a pas été évaluée.

## **Conclusion**

Nous avons montré que la majorité des « PIC possibles » correspond à des « PIC probables » tandis qu'une minorité correspond à des « indéterminés pour une PIC » dont le pronostic est significativement meilleur. L'aspect TDM « PIC probable » se révèle être un puissant marqueur pronostique lorsque le diagnostic de FPI est suspecté. Ces données sont une contribution supplémentaire visant à donner du sens aux nouvelles recommandations internationales en confirmant l'intérêt de séparer ces deux entités TDM « PIC probable » et « indéterminée pour une PIC » (7). Il est cependant nécessaire de poursuivre les efforts pour stratifier toujours plus finement et de façon non invasive les patients suspects de FPI.

## Bibliographie

1. Cottin V, Crestani B, Cadranel J, Cordier J-F, Marchand-Adam S, Prévot G, et al. [French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis. 2017 update. Full-length update]. *Rev Mal Respir.* 2017 Sep 21;
2. King TE, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Lond Engl.* 2011 Dec 3;378(9807):1949–61.
3. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014 May 29;370(22):2083–92.
4. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014 May 29;370(22):2071–82.
5. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Mar 15;183(6):788–824.
6. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):138–53.
7. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Sep 1;198(5):e44–68.
8. Putman RK, Gudmundsson G, Axelsson GT, Hida T, Honda O, Araki T, et al. Imaging Patterns Are Associated with Interstitial Lung Abnormality Progression and Mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Jul 15;200(2):175–83.
9. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.
10. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005 Aug;26(2):319–38.
11. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2005 Oct;26(4):720–35.

12. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med.* 2012 May 15;156(10):684–91.
13. Ley B, Elicker BM, Hartman TE, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: CT and risk of death. *Radiology.* 2014 Nov;273(2):570–9.
14. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008 Mar;246(3):697–722.
15. Raghu G, Collard HR, Anstrom KJ, Flaherty KR, Fleming TR, King TE, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinically meaningful primary endpoints in phase 3 clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 May 15;185(10):1044–8.
16. Schmidt SL, Tayob N, Han MK, Zappala C, Kervitsky D, Murray S, et al. Predicting pulmonary fibrosis disease course from past trends in pulmonary function. *Chest.* 2014 Mar 1;145(3):579–85.
17. Durham MT, Collard HR, Roberts RS, Brown KK, Flaherty KR, King TE, et al. Association of hospital admission and forced vital capacity endpoints with survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of a pooled cohort from three clinical trials. *Lancet Respir Med.* 2015 May;3(5):388–96.
18. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Feb 15;183(4):431–40.
19. Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Ichikado K, Suga M, Taniguchi H, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Feb 15;177(4):433–9.
20. Edey AJ, Devaraj AA, Barker RP, Nicholson AG, Wells AU, Hansell DM. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: HRCT findings that predict mortality. *Eur Radiol.* 2011 Aug;21(8):1586–93.
21. Chung JH, Chawla A, Peljto AL, Cool CD, Groshong SD, Talbert JL, et al. CT Scan Findings of Probable Usual Interstitial Pneumonitis Have a High Predictive Value for Histologic Usual Interstitial Pneumonitis. *Chest.* 2015 Feb;147(2):450–9.
22. Brownell R, Moua T, Henry TS, Elicker BM, White D, Vittinghoff E, et al. The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Thorax.* 2017 May;72(5):424–9.
23. Gruden JF. CT in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Beyond. *AJR Am J Roentgenol.* 2016 Mar;206(3):495–507.

24. Watanabe Y, Kawabata Y, Kanauchi T, Hoshi E, Kurashima K, Koyama S, et al. Multiple, thin-walled cysts are one of the HRCT features of airspace enlargement with fibrosis. *Eur J Radiol.* 2015 May;84(5):986–92.
25. Chae KJ, Jin GY, Jung HN, Kwon KS, Choi H, Lee YC, et al. Differentiating Smoking-Related Interstitial Fibrosis (SRIF) from Usual Interstitial Pneumonia (UIP) with Emphysema Using CT Features Based on Pathologically Proven Cases. *PloS One.* 2016;11(9):e0162231.
26. Otani H, Tanaka T, Murata K, Fukuoka J, Nitta N, Nagatani Y, et al. Smoking-related interstitial fibrosis combined with pulmonary emphysema: computed tomography-pathologic correlative study using lobectomy specimens. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:1521–32.

## Annexes

### Annexe 1. Recommandations internationales 2011 pour le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique

#### American Thoracic Society Documents

#### An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management

2011

TABLE 4. HIGH-RESOLUTION COMPUTED TOMOGRAPHY CRITERIA FOR UIP PATTERN

UIP Pattern (All Four Features)	Possible UIP Pattern (All Three Features)	Inconsistent with UIP Pattern (Any of the Seven Features)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Subpleural, basal predominance</li> <li>Reticular abnormality</li> <li>Honeycombing with or without traction bronchiectasis</li> <li>Absence of features listed as inconsistent with UIP pattern (see third column)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Subpleural, basal predominance</li> <li>Reticular abnormality</li> <li>Absence of features listed as inconsistent with UIP pattern (see third column)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Upper or mid-lung predominance</li> <li>Peribronchovascular predominance</li> <li>Extensive ground glass abnormality (extent &gt; reticular abnormality)</li> <li>Profuse micronodules (bilateral, predominantly upper lobes)</li> <li>Discrete cysts (multiple, bilateral, away from areas of honeycombing)</li> <li>Diffuse mosaic attenuation/air-trapping (bilateral, in three or more lobes)</li> <li>Consolidation in bronchopulmonary segment(s)/lobe(s)</li> </ul>

Definition of abbreviation: UIP = usual interstitial pneumonia.

>95% PIC histo : Pas de biopsie

Biopsie à discuter en DMD

Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(6):788-824

### Annexe 2. White Paper de la Fleischner Society pour le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique

#### Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper

2018

David A Lynch, Nicola Sverzellati, William D Travis, Kevin K Brown, Thomas V Colby, Jeffrey R Galvin, Jonathan G Goldin, David M Hansell, Yoshikazu Inoue, Takeshi Johkoh, Andrew G Nicholson, Shandra I Knight, Suhail Raoof, Luca Richeldi, Christopher J Ryerson, Jay H Ryu, Athol U Wells

	Typical UIP CT pattern	Probable UIP CT pattern	CT pattern indeterminate for UIP	CT features most consistent with non-IPF diagnosis
Distribution	Basal predominant (occasionally diffuse), and subpleural predominant; distribution is often heterogeneous	Basal and subpleural predominant; distribution is often heterogeneous	Variable or diffuse	Upper-lung or mid-lung predominant fibrosis; peribronchovascular predominance with subpleural sparing
Features	Honeycombing; reticular pattern with peripheral traction bronchiectasis or bronchiolectasis*; absence of features to suggest an alternative diagnosis	Reticular pattern with peripheral traction bronchiectasis or bronchiolectasis*; honeycombing is absent; absence of features to suggest an alternative diagnosis	Evidence of fibrosis with some inconspicuous features suggestive of non-UIP pattern	Any of the following: predominant consolidation, extensive pure ground glass opacity (without acute exacerbation), extensive mosaic attenuation with extensive sharply defined lobular air trapping on expiration, diffuse nodules or cysts

UIP—usual interstitial pneumonia. IPF—idiopathic pulmonary fibrosis. \*Reticular pattern is superimposed on ground glass opacity, and in these cases it is usually fibrotic. Pure ground glass opacity, however, would be against the diagnosis of UIP or IPF and would suggest acute exacerbation, hypersensitivity pneumonitis, or other conditions.

Table 1: Diagnostic categories of UIP based on CT patterns

#### Signes de fibrose

- Rayon de miel
- Bronchectasies de traction
- Réticulations irrégulières
- Perte de volume

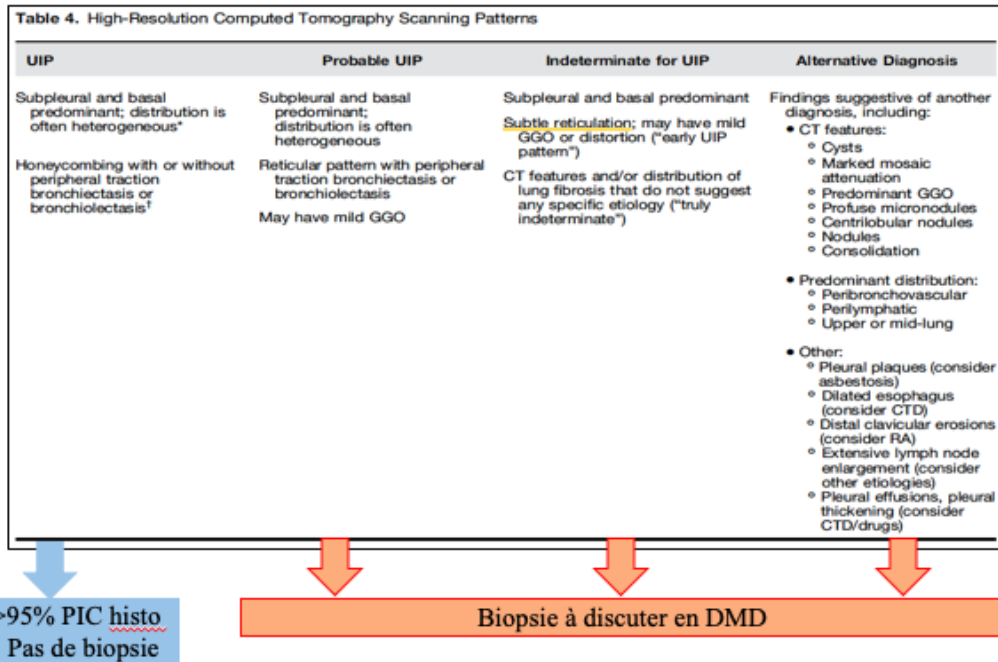
Lynch DA et al. Lancet Respir Med. 2018;6(2):138-53

Annexe 3. Recommandations internationales 2018 pour le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique

AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis  
An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline

2018

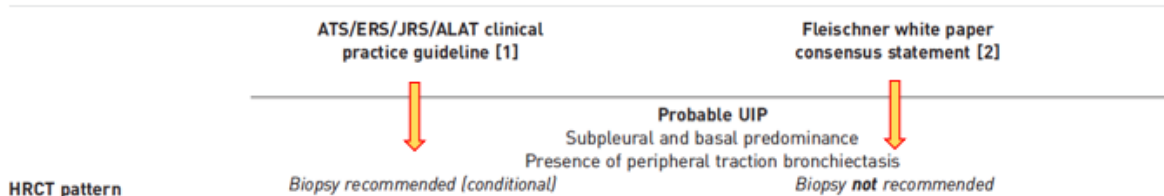


Raghu G, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2018 ;198(5):e44-68

Annexe 4. Indication de la biopsie pulmonaire selon les recommandations 2018

Diagnosing idiopathic pulmonary fibrosis in 2018: bridging recommendations made by experts serving different societies

EDITORIAL  
IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS



The guideline panel conclude that biopsy is appropriate for a majority of patients, but may not be appropriate for a sizeable minority of patients (up to 49%); in other words, the guidelines indicate that there is a clinical equipoise when deciding whether or not to biopsy a patient with a probable UIP pattern on HRCT

Richeldi L et al. Eur Respir J. 2018;52(3).

Annexe 5. Score de comorbidité de Charlson

A NEW METHOD OF CLASSIFYING PROGNOSTIC COMORBIDITY IN LONGITUDINAL STUDIES: DEVELOPMENT AND VALIDATION

MARY E. CHARLSON,\* PETER POMPEI, KATHY L. ALES and C. RONALD MACKENZIE

Table 3. Weighted index of comorbidity

Assigned weights for diseases	Conditions
1	Myocardial infarct
	Congestive heart failure
	Peripheral vascular disease
	Cerebrovascular disease
	Dementia
	Chronic pulmonary disease
	Connective tissue disease
	Ulcer disease
	Mild liver disease
	Diabetes
	Hemiplegia
2	Moderate or severe renal disease
	Diabetes with end organ damage
	Any tumor
3	Leukemia
	Lymphoma
6	Moderate or severe liver disease
	Metastatic solid tumor
	AIDS

Assigned weights for each condition that a patient has. The total equals the score. Example: chronic pulmonary (1) and lymphoma (2) = total score (3).

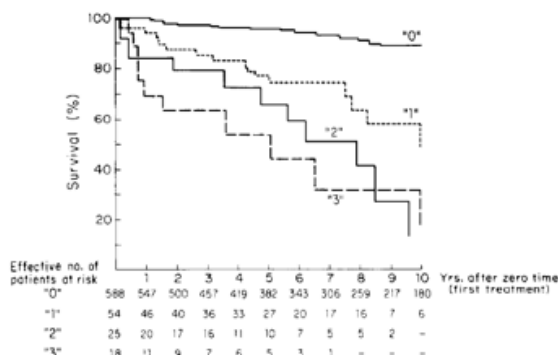


Fig. 1. Cumulative survival according to weighted index of comorbidity for patients in the validation study. Proportional hazards:  $\chi^2 = 165.71$ ;  $df = 2$ ;  $p < 0.0001$ ;  $R = 0.406$ ;  $\log (h_i/h_o) = 0.836 (\pm 0.103)$  comorbidity score +  $0.862 (\pm 0.096)$  age in decades.

Charlson ME et al. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83

Annexe 6. Score pronostique Gender Age Physiology (GAP)

Figure 2. The GAP index and staging system.

	Predictor	Points		
G	Gender			
	Female	0		
	Male	1		
A	Age, y			
	≤60	0		
	61-65	1		
	>65	2		
P	Physiology			
	FVC, % predicted			
	>75	0		
	50-75	1		
	<50	2		
	D <sub>o</sub> co, % predicted			
	>55	0		
36-55	1			
≤35	2			
	Cannot perform	3		
Total Possible Points		8		
Stage	I	II	III	
Points	0-3	4-5	6-8	
Mortality	1-y	5.6	16.2	39.2
	2-y	10.9	29.9	62.1
	3-y	16.3	42.1	76.8

Ley B, et al. Ann Intern Med. 2012 May 15;156(10):684-91.



U.F.R. DE MEDECINE DE RENNES

N°

---

**DIRIDOLLOU, Thomas. - Fibrose pulmonaire idiopathique : signification de l'aspect tomодensitométrique de pneumonie interstitielle commune (PIC) possible à la lumière des nouvelles recommandations internationales**

32 feuilles, 5 figures, 2 tableaux, 30 cm.- Thèse : Médecine ; Rennes 1; 2019 ; N° .

---

**Introduction.** Les nouvelles recommandations internationales 2018 pour le diagnostic tomодensitométrique (TDM) de pneumonie interstitielle commune (PIC)/fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) ont démembré l'ancien aspect de « PIC possible » (recommandations 2011) en 2 nouveaux aspects : « PIC probable » et « indéterminé pour une PIC » (recommandations 2018). Cependant, la proportion et le pronostic respectif de ces deux nouveaux aspects TDM sont peu connus. Nous avons rétrospectivement étudié une population de patients diagnostiqués « PIC possibles » et analysé les différences pronostiques entre les patients reclassés « PIC probable » et « indéterminés pour une PIC ».

**Méthodes.** Trois cent vingt-deux patients ont été évalués en discussion multidisciplinaire (DMD) pour suspicion de FPI au CHU de Rennes (Centre de Compétence Maladies Pulmonaires Rares) entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 1<sup>er</sup> juin 2018. Tous les patients avec un diagnostic TDM initial de « PIC possible » étaient inclus. Les scanners thoraciques étaient ensuite analysés et reclassés en « PIC probable » ou « indéterminé pour une PIC » par 3 observateurs. Une analyse de survie avec une analyse de régression multivariée utilisant un critère composite de décès, transplantation pulmonaire, déclin de la capacité vitale forcée (CVF)  $\geq 10\%$ , ou hospitalisation, a été réalisée.

**Résultats.** Quarante-vingt-neuf patients « PIC possibles » ont été inclus : 74 (83%) ont été reclassés dans la catégorie « PIC probable » et 15 (17%) dans la catégorie « indéterminée pour une PIC ». La médiane de survie était de 22.5 mois dans le groupe « PIC probable » et n'a pas été atteinte dans le groupe « PIC indéterminée » (56/74 (75.7%) vs. 5/15 (33%), HR [IC 95%] = 3.12 [1.24 ; 7.83],  $p=0.015$ ). Après ajustement multivarié, l'aspect « PIC probable » était associé à un pronostic plus sombre sur le critère composite : HR [IC 95%] = 2.85 [1.00 ; 8.10],  $p=0.049$ .

**Conclusion.** La grande majorité des « PIC possibles » correspond à des « PIC probables », dont le pronostic est significativement plus sévère que l'aspect TDM « indéterminé pour une PIC ». Cette étude donne du sens aux nouvelles recommandations internationales pour le diagnostic de FPI en confirmant l'intérêt de séparer ces deux entités TDM.

---

Rubrique de classement : PNEUMOLOGIE

---

Mots-clés : Fibrose pulmonaire idiopathique, pneumonie interstitielle commune, tomодensitométrie, pronostic

---

Mots-clés anglais MeSH : Idiopathic pulmonary fibrosis, interstitial lung disease, computed tomography, prognostic factors

---

JURY : Président : Monsieur Benoît DESRUES

Assesseurs : M. Laurent SOHIER [directeur de thèse]  
M. Stéphane JOUNEAU  
M. Mathieu LEDERLIN  
Mme. Catherine MEUNIER

---