

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Camille TRAVERT

le 24 mai 2019

TITRE

COMPARAISON DE LA CRYOBIOPSIE TRANSBRONCHIQUE ET DE LA BIOPSIE PULMONAIRE CHIRURGICALE EN REUNION DE DISCUSSION MULTIDISCIPLINAIRE DANS LES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES.

Directeur de thèse : Pr Arnaud BOURDIN

JURY

Président : Pr Jean-Louis PUJOL

Assesseurs :

Pr Arnaud BOURDIN

Pr Valérie RIGAU

Dr Anne-Sophie GAMEZ

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Camille TRAVERT

le 24 mai 2019

TITRE

COMPARAISON DE LA CRYOBIOPSIE TRANSBRONCHIQUE ET DE LA BIOPSIE PULMONAIRE CHIRURGICALE EN REUNION DE DISCUSSION MULTIDISCIPLINAIRE DANS LES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES.

Directeur de thèse : Pr Arnaud BOURDIN

JURY

Président : Pr Jean-Louis PUJOL

Assesseurs :

Pr Arnaud BOURDIN

Pr Valérie RIGAU

Dr Anne-Sophie GAMEZ

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves	DUBOIS Jean Bernard	MION Charles
ALRIC Robert	DUMAS Robert	MION Henri
ARNAUD Bernard	DUMAZER Romain	MIRO Luis
ASTRUC Jacques	ECHENNE Bernard	NAVARRO Maurice
AUSSILLOUX Charles	FABRE Serge	NAVRATIL Henri
AVEROUS Michel	FREREBEAU Philippe	OTHONIEL Jacques
AYRAL Guy	GALIFER René Benoît	PAGES Michel
BAILLAT Xavier	GODLEWSKI Guilhem	PEGURET Claude
BALDET Pierre	GRASSET Daniel	PELISSIER Jacques
BALDY-MOULINIER Michel	GROLLEAU-RAOUX Robert	POUGET Régis
BALMES Jean-Louis	GUILHOU Jean-Jacques	PUECH Paul
BALMES Pierre	HERTAULT Jean	PUJOL Henri
BANSARD Nicole	HUMEAU Claude	PUJOL Rémy
BAYLET René	JAFFIOL Claude	RABISCHONG Pierre
BILLIARD Michel	JANBON Charles	RAMUZ Michel
BLARD Jean-Marie	JANBON François	RIEU Daniel
BLAYAC Jean Pierre	JARRY Daniel	RIOUX Jean-Antoine
BLOTMAN Francis	JOYEUX Henri	ROCHFORT Henri
BONNEL François	LAFFARGUE François	ROSSI Michel
BOUDET Charles	LALLEMANT Jean Gabriel	ROUANET DE VIGNE
BOURGEOIS Jean- Marie	LAMARQUE Jean-Louis	LAVIT Jean Pierre
BRUEL Jean Michel	LAPEYRIE Henri	SAINT AUBERT Bernard
		SANCHO-GARNIER Hélène

BUREAU Jean-Paul	LESBROS Daniel	SANY Jacques
BRUNEL Michel	LOPEZ François Michel	SEGNARBIEUX François
CALLIS Albert	LORIOT Jean	SENAC Jean-Paul
CANAUD Bernard	LOUBATIERES Marie	SERRE Arlette
CASTELNAU Didier	Madeleine	SIMON Lucien
CHAPTAL Paul-André	MAGNAN DE BORNIER	SOLASSOL Claude
CIURANA Albert-Jean	Bernard	THEVENET André
CLOT Jacques	MARY Henri	VIDAL Jacques
D'ATHIS Françoise	MATHIEU-DAUDE	VISIER Jean Pierre
DEMAILLE Jacques	Pierre	
DESCOMPS Bernard	MEYNADIER Jean	
DIMEGLIO Alain	MICHEL François-	
	Bernard	
	MICHEL Henri	

Professeurs Émérites

ARTUS Jean-Claude	PREFAUT Christian
BLANC François	PUJOL Rémy
BOULENGER Jean-Philippe	SULTAN Charles
BOURREL Gérard	TOUCHON Jacques
BRINGER Jacques	VOISIN Michel
CLAUSTRES Mireille	ZANCA Michel
DAURES Jean-Pierre	
DAUZAT Michel	
DEDET Jean-Pierre	
ELEDJAM Jean-Jacques	
GUERRIER Bernard	
JOURDAN Jacques	
MARES Pierre	
MAURY Michèle	
MILLAT Bertrand	
MAUDELONDE Thierry	
MONNIER Louis	

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation
COLSON Pascal – Anesthésie-réanimation
COMBE Bernard - Rhumatologie
COSTA Pierre - Urologie
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile
COUBES Philippe – Neurochirurgie
COURTET Philippe – Psychiatrie d’adultes, addictologie
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire
DAVY Jean Marc - Cardiologie
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal – Pneumologie, addictologie
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
ELIAOU Jean François - Immunologie
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale
FRAPIER Jean-Marc – Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques - Physiologie
MESSNER Patrick – Cardiologie
MONDAIN Michel – Oto-rhino-laryngologie
PELISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie
SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion
AVIGNON Antoine-Nutrition
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie

BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive
BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles -Pédiatrie
CAMU William-Neurologie
CANOVAS François-Anatomie
CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion
CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CHANQUES Gérald – Anesthésie-réanimation
CORBEAU Pierre-Immunologie
COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation
DAUVILLIERS Yves-Physiologie
DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier-Dermatologie – vénéréologie
DE VOS John – Cytologie et histologie
DROUPY Stéphane -Urologie
DUCROS Anne-Neurologie
GARREL Renaud – Oto-rhino-laryngologie
HAYOT Maurice - Physiologie
KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence
KOENIG Michel-Génétique moléculaire
LABAUGE Pierre- Neurologie
LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie
LAVIGNE Jean-Philippe – Bactériologie – virologie, hygiène hospitalière
LECLERCQ Florence-Cardiologie

LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire
LE MOING Vincent – Maladies infectieuses, maladies tropicales
LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan -Physiologie
MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques - Rhumatologie
MORIN Denis-Pédiatrie
NAVARRO Francis-Chirurgie générale
PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale,
addictologie
PRUDHOMME Michel - Anatomie
PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie
PUJOL Pascal-Biologie cellulaire
PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie
QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TOUITOU Isabelle-Génétique
TRAN Tu-Anh-Pédiatrie
VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie
CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CAPTIER Guillaume-Anatomie
CAYLA Guillaume-Cardiologie
COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale
COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique

CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation
DAIEN Vincent-Ophtalmologie
DORANDEU Anne-Médecine légale -
DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation
FAILLIE Jean-Luc – Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie
GENEVIEVE David-Génétique
GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -
GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale
HERLIN Christian – Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence
KALFA Nicolas-Chirurgie infantile
KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC Moglie - Néphrologie
LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas - Neurologie
LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric-Rhumatologie
MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier-Néphrologie
NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NOCCA David-Chirurgie digestive
PANARO Fabrizio-Chirurgie générale

PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie

PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie

POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques

RIVIER François-Pédiatrie

ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques

ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion

ROUBILLE François-Cardiologie

SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation

SIRVENT Nicolas-Pédiatrie

SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire

STOEBNER Pierre – Dermato-vénérologie

SULTAN Ariane-Nutrition

THOUVENOT Éric-Neurologie

THURET Rodolphe-Urologie

VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie

VILLAIN Max-Ophtalmologie

VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

VINCENT Thierry-Immunologie

WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIÉ Laurent - Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie

MEUNIER Isabelle – Ophtalmologie

MULLER Laurent – Anesthésiologie-réanimation

PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BOULLE Nathalie – Biologie cellulaire

CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique

CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale-Épidémiologie, économie de la santé et prévention

HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

GIANSILY-BLAIZOT Muriel – Hématologie, transfusion

PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie

PUJOL Joseph-Anatomie

RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie

RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie

SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire
BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline -Hématologie biologique
COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire
GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie
GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier – Médecine et santé au travail
MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie
MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie
TUAILLON Édouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BERTRAND Martin-Anatomie
DE JONG Audrey – Anesthésie-réanimation
DU THANH Aurélie-Dermato-vénérologie
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire
GOUZI Farès-Physiologie
HERRERO Astrid – Chirurgie générale
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie

PANTEL Alix – Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie – Thérapeutique, addictologie
SABLEWSKI Vanessa – Anatomie et cytologie pathologiques
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale

Maîtres de conférence de 1^{ère} classe

COSTA David

Maîtres de conférence de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE-ENGBERINK Agnès

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

GARCIA Marc

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Éric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine - Neurosciences

BERNEX Florence - Physiologie

CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé

CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire

DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire

GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences
MOUTOT Gilles - Philosophie
PASSERIEUX Émilie - Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie
BASTIDE Sophie-Épidémiologie, économie de la santé et prévention
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis – Chirurgie générale
TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

REMERCIEMENTS :

Monsieur le Pr Pujol, merci de me faire l'honneur de présider ce jury. J'ai beaucoup appris à vos côtés, tout au long de cet internat et sur une grande variété de plans. J'espère être à la hauteur de votre confiance dans ces projets communs à moyen terme.

Monsieur le Pr Bourdin, merci de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. Merci de m'avoir fait confiance pour mener ce projet à bien. Merci d'être la personne que vous êtes, d'avoir été à l'écoute et disponible quand j'en avais besoin, d'aiguiser notre niveau de réflexion en permanence et de nous avoir appris à désapprendre.

Madame le Pr Rigau, merci d'avoir accepté de participer à ce jury et d'y apporter un point de vue différent.

Madame le Dr Gamez, Anne-So, merci d'avoir fait partie de ce jury, merci pour l'aide que tu m'as apportée dans ce projet. J'admire ta sérénité, ton professionnalisme, l'ampleur de tes connaissances, ta tolérance et ta douceur. Travailler et apprendre avec toi est un bonheur.

Aux autres membres participants à ce projet :

Aux **Pr Carette**, **Pr Crestani**, **Dr Borie**, **Dr Debray**, **Dr Naccache** et **Dr Parrot**, merci d'avoir accepté de participer à cette étude et de m'avoir accueillie bras ouverts dans vos centres respectifs. Je ne pouvais pas espérer meilleur déroulement pour ces DMD qui ont été très instructives.

A Mmes **Du Besset**, **Laurenson** et **Schmitt** pour avoir permis une parfaite organisation de ces réunions.

A **Daniel**, pour avoir été entièrement disponible pour graver (et regraver) tous ces scanners.

Aux **Pr Molinari**, **Dr Carey Suehs** et **Dr Isabelle Vachier** pour leur aide dans la construction de ce projet et dans l'analyse de ses résultats.

A mes séniors :

Paul, Merci.

...je sais que cette place ne te laissera pas indifférent ^^ . Merci pour tes histoires à dormir debout, tes love-story dignes de séries TV, ces soirées endiablées, ces fou-rires, volontaires ou non, mais aussi pour ton soutien et ton amitié tout au long de ces années, qui ne sont le début que de longues décennies à venir je l'espère.

Stefan, merci pour ton humanité et ta gentillesse qui dépassent l'entendement, pour tes compétences et ton professionnalisme, pour ces « C » à l'internat ou ailleurs, pour tes galères qui n'arrivent qu'à toi seul, pour ta mauvaise humeur épisodique, et pour nous avoir fait rencontrer **Lauriane**, perle, avec qui je ne te souhaite que des très belles choses à venir.

Jonathan, merci d'avoir été un grand frère idéal. Merci pour ce rire, ces mains sur ce front quand les choses se corsent, pour ces exploits en cours de DES... mais aussi pour tout le reste à côté. Je vous souhaite plein de bonheur avec **Zulay** et **Malo** <3

Clément, des mots seuls ne peuvent pas traduire tout ce que je pense. Merci d'être aussi humain, aussi toi-même, aussi présent, aussi courageux, aussi positif, aussi soutenant, aussi compétent.

Merci de m'avoir tant appris pendant ces années, autant sur le plan scientifique que sur le plan humain. Tu resteras pour moi un modèle.

Et merci à tous les autres, qui à leur façon, ont contribué chaque jour à construire petit à petit le médecin que je serai demain, que ce soit grâce à leurs compétences, leur savoir, leur humour, leur gentillesse, leur patience. Merci **Jérémy**, pour ta compétence et ta disponibilité, ta discrétion et ton courage, tellement loin les repas de cheveux ^^, **Romain**, pour ces 6 mois en HDJ et ta constante bonne humeur sans râler un seconde, mais aussi pour l'ancien co-interne qui nous a tellement bien accueillies étant bébé, **Benoit**, pour ton soutien dans tous ces nouveaux projets qui j'espère verront le jour, **Jean-Pierre**, pour cette gentillesse associée à une grande expérience, **Xavier**, notamment pour m'avoir soutenue et fait confiance dans mes projets, mais aussi pour tes marmonnements à 2h du matin, et ces blagues que l'on comprend à demi, **Matthieu**, pour toute l'aide que tu m'as apportée quand j'étais bébé-interne, et pour ce côté lourd dingue propre à toi...**Marine**, pour ton tempérament et tes avis bien trempés, pour ta soif de nouvelles expériences jamais assouvie, **Benjamin, Svetlana**.

Mais aussi l'équipe de pneumologie de Nîmes avec **Patrice, Vincent, Cécile** ; de l'ICM avec notamment **Maryline** et **Virginie**, et toute l'équipe de réanimation médicale de Lapeyronie avec notamment **Pr Jung, Philippe, Corinne, Valérie, Delphine** et **Noémie**.

A mes co-internes et amis :

Anaïs, pour toutes ces années d'internat, pour cette entraide dans les débuts difficiles, mais encore aussi ce semestre, pour ces soirées mémorables, pour ces fous rires, pour ces débats philosophiques sur la vie, pour ta soif de voyage, et pour cette petite « Clémence » à venir, je vous souhaite plein de bonheur à trois avec **Manu**. Content de pouvoir suivre l'affaire de près à Lyon et j'espère pouvoir la suivre encore longtemps

Mathilde, ma Mathou, une de mes plus belles rencontres de l'internat. Sérieuse et travailleuse, amie fidèle, galères du début traversées ensemble, galères de milieu et de fin tout autant ^^ . Pas de mots pouvant évoquer toutes ces aventures (surtout nocturnes) partagées. J'espère en avoir encore plein d'autres à vivre avec toi.

Agathe, pour ton calme, ta diplomatie, ton humour un peu pince sans-rire, pour tes graines et tes paniers bio, pour ton cœur sur la main.

Et à tous les autres avec lesquels nous avons partagé toutes ces années plus ou moins drôles de travail, mais aussi de joie, de rires et de conn****, et merci pour votre aide, surtout en cette fin d'internat : **Engie**, dont le parcours force déjà le respect, **Elodie**, avec qui j'espère pouvoir à nouveau travailler bientôt..., **Tiana**, pour ton rire et tes coups de gueule, et pour ton adresse mail, **Juliette** pour ta simplicité, ton humour, ta bonne humeur et ta compagnie tellement appréciables ! J'espère pouvoir en profiter encore un moment ! **Arthur**, pour ton déhancher, **Anouchka, Maëlle, Flora, Marion, Quentin, Zélie, Laure** et **Zach**, dont j'espère pouvoir encore suivre les aventures et les avancées.

A la grande famille de la Pneumologie... :

A **Nathalie**, pour toute ton aide et ton soutien, ton efficacité et tes mails le mercredi midi ^^

A **Annie**, pour ton aide et ton professionnalisme tout au long de ces cinq ans.

Aux équipes paramédicales de tous les services avec une mention spéciale pour **Flore, Anne-Sophie, Radost, Claire, et Romane**, alias mes sirènes blondes de pneumo B présentes depuis le début, et leur acolyte aux lunettes improbables **Yannick**, à toute l'équipe de pneumo A qui a suivi mes débuts plus ou moins faciles, à l'équipe de l'USIP, et aussi à l'équipe de l'HDJ dont **Cyril, Aurore, Magalie et Catherine**, pour leur travail et leurs capacités à dealer avec des internes plus ou moins surmenés ^^ . Sans oublier les autres, **Florence, Laurence, Cécile, Roselyne, Caroline**, qui m'ont beaucoup appris chacune dans leur domaine.

A l'équipe de l'IRCM :

A **Antonio** pour m'avoir acceptée pendant un an dans son équipe, m'avoir aidée dans le financement de cette année avec **Emilie** et pour m'avoir fait confiance ; à **Sara** pour cette belle rencontre pendant cette année de Master, tu es une personne brillante et tellement courageuse, j'ai confiance en l'avenir et je t'envoie toutes mes meilleures ondes.

A ma famille :

Maman, un immense merci pour tout, depuis toujours... Merci de t'être donnée corps et âme pour nous, quitte à t'en oublier. Merci des valeurs que tu m'as appris à partager. Merci pour ta présence tout le long de notre enfance. Merci pour ton soutien tout le long de mes études. Merci de m'aider à relativiser. Merci pour ton amour. Merci d'avoir en partie rendu tout cela possible.

Papa, merci pour ton soutien, dès le début, depuis toujours. Merci pour ta confiance qui n'a jamais été entachée. Merci de t'inquiéter toujours autant pour nous, et sous couvert de discrétion, d'être toujours aussi présent. Merci de m'avoir appris à quel point s'occuper des gens qu'on aime est important, comme tu le fais si bien pour mamie et pour nous trois. Je n'en serais jamais arrivée là sans toi.

Lucie, ma Lulu, Poupette Poupi.... Depuis plus de 25 ans maintenant je commence à te connaître un peu ^^ . Merci pour cette enfance géniale et de tous ces moments partagés. Je suis fière de la femme que tu es devenue. Et suis heureuse de voir que l'on continue à se rapprocher, malgré les années, malgré la distance, en partageant et en traversant ensemble les moments de joie comme les moments de peine. « Pas touche à ma Lucetron », sauf si c'est en bien ^^ . Je t'aime petite sœur.

Jules, Roulio, Djoudjou. Merci de nous avoir appris à jouer aux barbies autrement, et d'avoir apporté un peu de testostérone dans notre monde de fille. Merci d'avoir été un petit frère si mignon, même si t'étais parfois un peu relou. Et surtout merci d'être devenu l'homme que tu es devenu, et dont je suis fière : aimant, présent, drôle, intelligent, fidèle, mâturé...et BG. Et merci pour cette contribution de data scientist, même si tout n'est pas devenu limpide... Love you Bro

Mamie, pour ton soutien depuis toujours, ta discrétion, ta sagesse, ton expérience et ta force.

Pamino, pour ces moments d'enfance à jamais gravés, ce partage de la musique, ces conseils.

Laurence, Lolotte, marraine Lolo, merci pour la personne magnifique tu étais. Ta polyvalence a toujours été un modèle, tu es la femme la plus forte, courageuse et positive que j'ai jamais rencontrée. J'applaudis la juge, j'admire la femme, je vénère la mère. Tu es un exemple que j'essaierai de suivre toute ma vie.

A mes cousins, **Julien, Martin et Thibault**, pour leur force devant toutes ces épreuves que la vie leur a imposées. J'ai hâte de rencontrer les mini-vous, et j'embrasse fort **Julie et Alice**.

Et à aussi tout le reste de ma famille, notamment **Henri**, pour avoir été un parrain génial toute mon enfance ; et à ma belle-famille pour ces belles rencontres : **Jean-Luc, Evelyne, Charlotte, Morgan et Jules**.

A mes amis de toujours :

Anne, impossible de décrire complètement notre relation avec des mots. Ma Pépé Loutre, toujours aussi présente et à l'écoute depuis plus de 16 ans... C'est en grande partie grâce à toi que j'en suis arrivée là aujourd'hui et je ne pourrai jamais assez te remercier pour cela. Merci d'avoir été un soutien infailible, une amie grandiose, une sœur, une mère, même parfois. Tous nos souvenirs ensemble resteront jamais gravés dans ma mémoire. Tu me manques souvent, et parfois j'ose rêver qu'un jour nous nous retrouvons à habiter de nouveau au même endroit. Tu es ma perle (sans jeu de mot^^), je t'aime pour toujours.

Mathilde, depuis plus de 15 ans maintenant, ça en fait du chemin, et quel chemin ! J'apprécie tellement pouvoir te voir ou te parler, à chaque fois comme si l'on s'était quittées la veille, alors que cela fait des mois. Merci pour ton amitié aussi solide depuis tout ce temps. Merci pour ces fous rires dont mes abdos se souviendront toujours. Merci pour m'avoir montré le chemin quand tout n'était plus si clair. Merci de me faire l'immense honneur de t'accompagner dans cette aventure magnifique avec **Julien**, que j'embrasse au passage, en tant que témoin. Et merci pour ta relecture... Hâte d'être au 29 juin pour t'en dire encore plus et vivre ce jour aussi important à tes côtés.

A la Tante Odile Crew car elle a fait partie de ma vie pendant des années cruciales. Cassedédi à **Nour, Eloi, Quentin** qui sont toujours quelque part dans mon cœur.

Elise, même si le temps nous sépare, tu as contribué en partie à ce que je suis devenue et je pense à toi souvent. J'espère que tu as trouvé ce qui t'épanouit.

Aux Belles Gosses du 14 :

A cette incroyable et formidable équipe qui dure qui dure et qui dure encore ! Car vous avez chacune contribué au médecin que je serai demain, et c'est en partie grâce à vous que ce moment est finalement arrivé.

Pour toutes ces années de BU, pour ces litres de Grim et de Long Islands, pour ces points de vie perdus, pour ces fous rires, pour votre amitié profonde et sincère, et pour toutes ces années qui nous restent à vivre encore ensemble <3

Esther, pour ta grandeur, ton amitié infailible, ta beauté intérieure, ton grand cœur, ta descente, tes oreilles et tes histoires à dormir debout. Tu seras une tante parfaite.

Annabelle, pour ton amitié et ta présence indéfectibles, dans les pires moments comme dans les meilleurs, pour ton côté girly, pour ton sosie de Clémence Poésy, pour cette sincérité. Une grosse bise à **Clément**.

Margaux, pour ton soutien, pour cette amitié magnifique, pour tous ces moments partagés ensemble, les beaux, les moins beaux, ces larmes de joie, ou de moins de joie, pour cette profondeur, pour cette gentillesse, pour cette énergie.

Manon, pour cette amitié inamovible, pour cette douceur, pour cette candeur parfois, pour cette fraîcheur, pour ces rires, pour ces sourires, merci d'être là.

Charlotte, pour ta joie, tes besoins d'aventure, ta fraîcheur, ta sensibilité, ton énergie... une bise à **Alex**

Clara, pour cette beauté tout simplement, de cœur, d'âme, d'esprit. Plein de bonheur et de courage pour la suite

Claire, pour cette pêche, cette volonté de fer, ce courage, cette bonne humeur et cette grâce.

Julie, pour ce pétitement, cette joie de vivre, cette énergie débordante, cette malice et ces commérages. Et ce Gougoune !

Clémence, pour ces coups de gueule, ce caractère bien trempé, ces soirées, ces déguisements...

Claire, pour ces missions impossibles que tu t'envoies régulièrement à venir pour 24 heures, pour ces fêtes endiablées, pour cette bonne humeur. J'espère te voir plus souvent à Marseille.

Roxane, pour cette droiture mêlée à cette folie, ces débats interminables, cet exemple, et tout ce chemin parcouru

Aux caennais :

Akwel, pour ta droiture et ta fidélité, **Simon**, pour ce mélange excessif d'intelligence, de sensibilité artistique et de fêtes, **Vaness**, pour tes excès en tous genres, vestimentaires, professionnels, liquides... Tellement hâte de rencontrer ce mini vous <3, **Jade**, pour ton atypie, ton goût, ta beauté et la relativité que tu portes sur les choses, **Jerem**, pour ton humour pas toujours drôle et cette profonde gentillesse, et surtout pour cette petite perle qu'est **Mia**, **Jamie**, pour ta folie et **Caly**, pour ta folie aussi, j'espère pouvoir bientôt voir ce petit **Siméon**.

Merci de m'avoir initiée au Sémaphore du lundi soir, merci de m'avoir appris que « trop » n'existe pas, et surtout merci d'être toujours, et encore un peu plus chaque jour, mes amis depuis maintenant, un très long moment.

A **Malou**, pour ta sincérité, ta profondeur, ton atypie, ta sérénité. Je te souhaite plein d'épanouissement dans tes nouveaux projets.

Aux Montpelliérains :

Camille, une rencontre magnifique pour laquelle je bénis les dieux d'avoir inventé l'internet. C'est un bonheur que de pouvoir partager avec toi les mêmes points de vue, centres d'intérêt, discussion-débat sans fin, valeurs... mais aussi goûts pour la bière, le vin, le rhum, le gin... Et j'espère pouvoir les partager encore longtemps, avec **Louis** à tes côtés, qui est une des personnes les plus douces, sincères, franches et ouvertes d'esprit que je connaisse.

Lisa, une de mes plus belles rencontres de l'internet. Merci pour ces soirées endiablées, ces déguisements, mais aussi cette présence réconfortante tout au long de ces années, pour ton soutien, pour ton écoute. Il y a peu de gens avec qui l'on peut être sincèrement soi-même et compris, et j'ai la chance que tu fasses partie des personnes avec qui je peux partager cela. Plein de bonheur avec **Pamela**, que je suis ravie d'avoir rencontrée grâce à toi.

Mais aussi à **Morgan**, pour toutes nos discussions pro, de love et générales, **Léo**, pour ta folie, ton atypie, ta franchise, ta force incroyable, **Eva**, pour tes convictions et engagements, ton honnêteté, **Pauline**, pour ton caractère bien trempé derrière cette voix fluette, **Lionel**, pour ta curiosité, ta gentillesse, et ton goût pour le rhum, **Antonia**, pour ce sérieux entre-mêlé de j'en

foufouisme, pour cette soif de découvertes, pour cette force tranquille, **Chloé**, pour cette belle polyvalence que tu réalises chaque jour entre la danse et ton métier.

Merci aussi aux « Biterrois » : **Côme**, que j'ai appris à mieux connaître ici malgré nos années normandes communes et à qui je souhaite énormément de bonheur avec **Sarah**, que j'embrasse, **Renaud**, dont l'esprit tordu aux mille questionnements me surprendra toujours, **Mélanie**, que je suis très contente d'avoir rencontrée, **Fanny**, drôle et bienveillante, **Johnny**, dont je salue le courage d'avoir entrepris ce projet professionnel qui va j'espère continuer à cartonner, **Sarah**, pour tes capacités d'écoute comme festives, **Simon**, pour ta folie et tes prestations de kiwi, **Pierre**, pour cette admirable persévérance mélangée à ce petit côté beauf, une bise à **Julia**, **Jess**, pour ta bonne humeur, ton rire, ta grande gueule, mais aussi ton grand cœur, **Adrien**, pour feu cette barbe extraordinaire, mais aussi ta gentillesse, **Antonia**, pour ta boboitude magnifique qui te fait défendre beaucoup de valeurs que je partage, **Adil**, pour cette joie de vivre et cet esprit positif, **Florianne**, merci de ne mâcher aucun mot et d'être aussi nature, plein de bonheur avec **Hugo** et **Victoire**, **Manon**, **Marco**.

Mais aussi **Hélène** et **Romain**, et le petit **Mathi**, qui malheureusement nous quittent (saleté de Bretons), mais avec qui j'espère partager régulièrement des galettes saucisses, **Marich**, pour ta constante bonne humeur et ton rire, grand plaisir de te connaître, **Sof** et **Elo**, avec encore mes félicitations et hâte d'être avec vous fin août, **Guigui** et **Marie**, un couple tranx (et non pas trans) qui fait rêver, et que j'ai hâte d'aller visiter, **William**, parce qu'il faut bien accorder une petite place aux chirurgiens, **Thibault**, pour toutes ces soirées d'externat, d'internat... et de post-internat ^^, **Hedi**, BG au grand cœur que j'ai toujours beaucoup de plaisir à retrouver, **Hugo**, pour tes vanes et tes déguisements, même si c'est trop réducteur d'une aussi riche personnalité que la tienne, **D'Arcy**, pour avoir fait d'Arnaud un homme plus mature en faisant toujours peser la balance du côté du Fizz, mais aussi pour le plaisir de te croiser régulièrement au boulot.

Sylvain, pour cette heure chaque semaine qui permet de ne penser à rien d'autre et qui m'apporte réconfort, apaisement, émotions et joie. Grâce à toi j'ai envie de poursuivre tout cela éternellement, et de faire de mon mieux pour jouer un millionième de fois aussi bien que toi.

Et enfin, à **Arnaud**, mon pilier, mon socle, mon roc. Merci de m'avoir relevée tant de fois, merci pour ton soutien indéfectible, continu, pour ta confiance, en moi et en nous. Merci de faire de moi chaque jour quelqu'un de meilleur. Merci de m'avoir permis d'en arriver jusque-là. Merci pour ta tendresse, ta justesse, mais aussi de savoir me dire stop. Merci pour ton amour, que je ressens chaque jour et qui me fait tenir, avancer, grandir, m'épanouir. Tu es la personne la plus formidable que j'ai jamais rencontrée, la personne qui m'a rendue la plus heureuse. Je n'ai plus peur de l'avenir car je sais qu'il se fera avec toi, ensemble. Tu es mon coéquipier, mon bras droit, mon meilleur ami, mon âme-soeur. J'ai hâte de surmonter encore de nouvelles difficultés avec toi, car c'est peut-être là-dedans qu'on est les meilleurs. Je t'aime, et t'aime encore un peu plus chaque jour.

SOMMAIRE :

1. INTRODUCTION:	22
2. METHOD:	25
2.1. Population:	25
2.2. Study design:	25
2.3. Histopathological analysis:	26
2.4. Ethical data:	26
2.5. Statistical analysis:	26
3. RESULTS:	28
3.1. MDD progression:	28
3.2. Population:	28
3.3. Concordance in obtaining a diagnosis:	29
3.3.1. Primary outcome: SLB and TBLC MDA2 versus MDA3 diagnoses:	29
3.3.2. Concordance between MDA2 diagnoses:	31
3.4. Concordance in therapeutic decision:	32
3.5. Diagnosis changes thanks to biopsies:.....	35
3.5.1. Center A:	35
3.5.2. Center B:	37
3.5.3. MDA1 vs MDA2:.....	38
3.6. Performing biopsies:	38
4. DISCUSSION:	40
5. CONCLUSION:	44

1. INTRODUCTION:

Diffuse Interstitial Lung Diseases (ILD) stay nowadays not well understood and represent a large various group of diseases. First of all, their diagnosis can be quite complicated (1). Diagnostic criteria for Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) were validated in the last decade, mostly relying on high-resolution computed tomography (HRCT) scanning with Usual Interstitial Pneumonia (UIP) patterns and histopathological UIP patterns, leading to improvement in patients' care and access to a specific treatment (2). But numerous cases stay non typical and thus a diagnosis is more difficult to reach (3).

For other ILD, criteria standardization are being evaluated, as for Chronic Hypersensitivity Pneumonia (CHP) (4,5), for connective tissue disease-related ILD, especially in systemic sclerosis (6), or for Non Specific Interstitial Pneumonia (NSIP) (7).

This diagnosis difficulty led to affirm two important realities.

First is that pulmonary biopsies for pathological analysis bring a crucial help: Bronchio-Alveolar Lavage (BAL) could be helpful (8) but is often insufficient. Thus, the evaluation of lung biopsy methods represents an important cause for concern in the current ILD field. In one over two cases, HRCT is not sufficient for the diagnosis of an ILD (9) and current guidelines recommend to perform a Surgical Lung Biopsy (SLB) in order to distinguish UIP from other ILD (2,10) mostly because it has therapeutic involvements as anti-fibrotic treatments are now available (11,12). Finally histology is the information that impacts the most the MultiDisciplinary Discussion (MDD) final decision, especially for non-IPF ILD (13).

Second a multidisciplinary approach (MDA) improves diagnostic approach, but interMDD agreement on diagnosis was reported to be quite low (14).

Standards remain SLB (2,10), with diagnostic yield higher than 90% (9), but with a quite high morbidity (16,17), even if it depends a lot on the volume of procedures performed annually (18). Blatantly, the main reason for finding alternatives to SLB are clinical situations where a diagnostic looks critical for eliciting a potentially harmful treatment but contraindications exist and limit these possibilities.

This is probably why the advent of endoscopic TransBronchial Lung Cryobiopsies (TBLC) had led to numerous publications these past five years. But the latest statements did not validate any place for TBLC yet (2).

TBLC diagnostic yield seems to be passable, with a rate ranging between 75 and 87% (19), especially after discussion of the histopathologic results in MDD (20), and is largely better than simple trans-bronchial biopsies (TBB) (15), but it stays variable in the literature (21).

Inter-observer concordance is acceptable in the literature, between pathologists, or radiologists, or clinicians, or in MDD, especially for UIP pattern with a Kappa coefficient of 0.83 in one study (22) but it falls out since UIP are now mostly recognized at HRCT.

The CryoPID study (24) is the unique worldwide study to date assessing, anonymized, the histopathological concordance between SLB and TBLC, in the same patient, at the same time, in the same lobes, during the same procedure. Kappa concordance coefficient was low (0,22), but pathologist analysis was artificial as he was blinded of clinical and radiological data to keep slides anonymous. Currently, we know the importance of a collegial discussion, because an ILD is part of a context and not only a HRCT pattern, with history of exposure, clinical data, functional data... (4). Our patients' cohort comes from this study.

Moreover, the a priori better tolerance, by this less-invasive method, has still to be demonstrated, with mortality rates ranging between 0.33 and 6.7% and a rate of pneumothorax or bleeding estimated around 9.5% and 4.5% respectively (9). On another side, cost-effectiveness is interesting with a difference of around 1000 euros between the two methods according to one study (23).

Histopathological (25) or radiological (26) inter-observer concordance are weak. MDD improve inter-observer agreement and diagnostic confidence (13), and change or propose other diagnosis in 42% of cases (27). Diagnostic improvement via MDD is more important for some ILD than others, for instance in NSIP (1). But the composition and way of working of these discussions are still really heterogenous, notably concerning the type and number of attending specialists (clinicians, pathologist, radiologist, surgeon or others) (28). A higher agreement on the diagnosis was found between academic observers (radiologists, pathologists, physicians) than between community ones (29).

Moreover, inter-MDD concordance on diagnostic decisions is not always good, and differs regarding the ILD. Indeed, agreement is good for IPF or connective tissue disease-related ILD, but worse for other ILD such as NSIP, or even worse, for CHP (14).

This heterogeneity in MDD agreement mostly depends on which gold standard is chosen. After all the most clinically relevant remains the diagnosis kept after some time of follow-up.

The concordance between TBLC and SLB after reintegrating the pathological reports into a MDD is still unknown. We thus performed this study in a way to evaluate this question.

The 16 French patients enrolled in the CryoPID study were included. Each case was presented in MDD in two different reference centers for the management of ILD. Only one of the two histologic results obtained through SLB or TBLC was exposed randomly.

The primary objective of this study was to evaluate the concordance between:

- the final diagnosis retained in our center after one year of follow-up and the proposed diagnosis held in the two different centers after reporting the histology obtained either by SLB or TBLC.

The secondary objectives were to evaluate the concordance between:

- the final diagnosis and the final therapeutic decision proposed in MDD, depending on the way the samples were obtained (SLB versus TBLC).
- the most likely diagnosis, or working diagnosis, offered before obtaining the samples, and the diagnosis made after, in each center respectively.

This is the only study proposing to evaluate diagnostic accuracy of TBLC versus SLB in a more routine process including MDD.

2. METHOD:

2.1. Population:

All the 16 French patients of the CryoPID study were included (**Table S1**). Inclusions were spread between January 2016 and March 2018. They all underwent a SLB and TBLC in the upper and lower homolateral lobes (except P01 because of a moderate bleeding), at the same time, selected after review of the chest HRCT by the primary investigator. Median number of TBLC per lobe was 5 (range 2-6). The largest cryoprobe size was used (2.4mm) to maximize the sample sizes. For more details, cf *Romagnoli and al* (24). Patients' characteristics are presented in **Table S2**.

2.2. Study design:

Clinical cases were presented in two ILD reference centers: Tenon Hospital and Bichat Hospital, both members of Assistance Publique des Hôpitaux de Paris. Each MDD was formed by two physicians and one radiologist, all internationally recognized experts in ILD.

In both MDD, the 16 cases were exposed thanks to a power-point presentation, in the same order, in the same conditions. Data exposed during MDD included: age, gender, smoking status, environmental exposures, past medical history, current treatments, physical examination, biological results including auto-immune blood tests, pulmonary function values at rest and during exercise when available (6 minutes-walk test or ergometry test), cardiologic assessment, response to a corticosteroid treatment when it had been done and bronchoscopy results including BAL when available (**Table S2**). Clinical, functional, biological and morphological data set out were those available in Montpellier before performing the biopsies.

MultiDisciplinary Approach meeting (MDA) 1, or working diagnosis, corresponded to the first most likely stated diagnosis before obtaining a histology. It also included the indication to obtain a lung sample, according to each center. In case it was not retained, the pathological report was nonetheless provided and the rest of the study was the same for each patient.

MDA2 corresponded to diagnosis conclusion and therapeutic proposition, after the pathological report was provided. Only one type of biopsies (randomly chosen as SLB and TBLC) was provided to each MDD. Original histological reports were slightly modified in a way to maintain both teams as blinded as possible to the kind of assessed sample.

MDA3 corresponded to the final diagnosis retained in our center after one year of follow-up considered as the Gold Standard in the present study.

Our center's conclusions were not communicated. All the participants of the MDDs in both centers had no idea about the CryoPID study and this study took place before the release of the published paper of *Romagnoli and al* (**Figure 1**).

2.3. Histopathological analysis:

Single not blind analysis of the two samples, SLB and TBLC, were performed at the same time by the referent pathologist in the CHU of Montpellier. All the clinical data were provided.

Original histological reports were slightly modified so as to maintain as much as possible both teams blinded to the kind of sample provided. Sizes and macroscopic analyses were removed. Description of proximal bronchi when they were present were also deleted, as they were too strongly indicative of a TBLC report. These modified reports were revised by two clinicians involved in the CryoPID study and by the referent routine pathologist.

2.4. Ethical data:

The study was approved by the local independent ethics committee (Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée), reference number 15 98. Each patient signed a written consent after a clear oral explanation of the goals and the risks of the study.

2.5. Statistical analysis:

We evaluated the Cohen Kappa concordance coefficient between:

- the final diagnosis retained in our center after one year of follow-up (MDA3) and the proposed diagnosis held in the two different centers after exposing the pathological report (MDA2 diagnosis)

- the final diagnosis proposed for each patient between the 2 centers (MDA2 diagnoses), thus, the concordance between SLB and TBLC to obtain a diagnosis

- the proposed therapeutic decision for each patient between the 2 centers (MDA2 treatments), thus, the concordance between SLB and TBLC to make a treatment decision
- the most likely diagnosis, or working diagnosis, offered before obtaining the samples (MDA1), and the diagnosis made after (MDA2), in each center respectively.

The SLB or TBLC samples were randomly assigned to one or the other center using the R programming environment with the *sample* function of the basic package.

All the statistical analyses were also performed on the R software, using Cohen Kappa function with the package *psych*. We selected only unweighted coefficients.

3. RESULTS:

3.1. MDD progression:

The MDD took place exactly as it was described in *Method*. They lasted respectively 3 hours and a half and 2 hours and a half. They both included 2 clinicians and one radiologist.

3.2. Population:

Flow chart is represented in **Figure 1**. There were 11 females over 16 patients (68.75%), median age was 64 (26-71) years old. There were 2 current smokers, 7 former smokers and 7 never-smokers. Median Forced Vital Capacity (FVC) was 84,5% (40%-105%), and median Diffusing Capacity for Carbon Monoxide (DLCO) was 53% (unable-90%). Patients characteristics are summarized in **Table S2**.

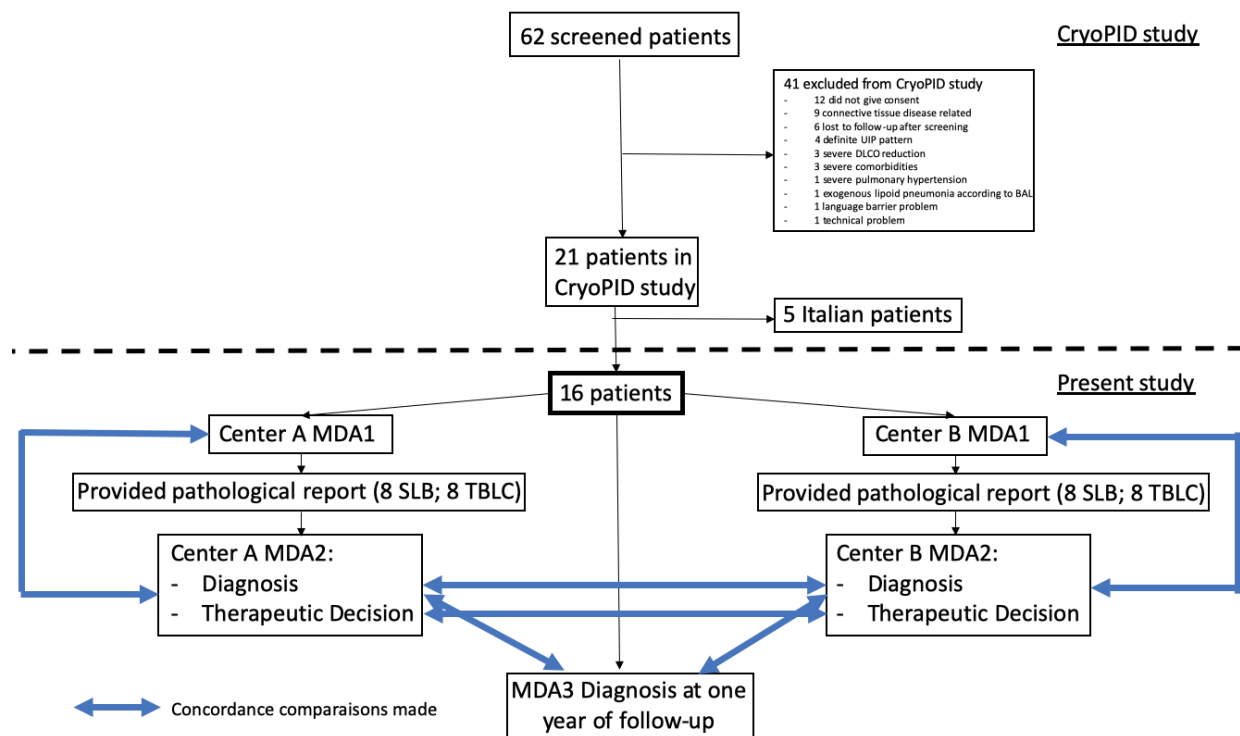


Figure 1. Flow chart.

(BAL: Bronchio-Alveolar Lavage, DLCO: Diffusing Capacity for Carbon Monoxide, MDA: MultiDisciplinary Approach meeting, SLB: Surgical Lung Biopsy, TBLC: Trans-Bronchial Lung Cryobiopsy, UIP: Usual Interstitial Pneumonia)

3.3. Concordance in obtaining a diagnosis:

3.3.1. Primary outcome: SLB and TBLC MDA2 versus MDA3 diagnoses:

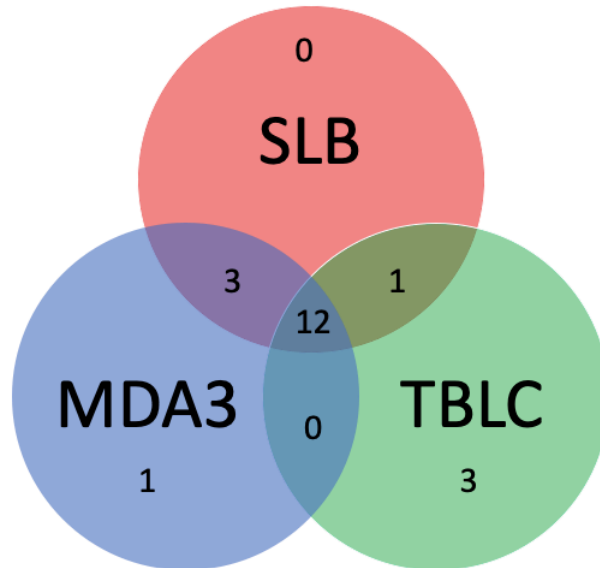


Figure 2. Concordance between MDA2 diagnosis by SLB and TBLC, and MDA3 diagnosis.

(MDA: MultiDisciplinary Approach, SLB: Surgical Lung Biopsy, TBLC: Trans Bronchial Lung Cryobiopsy)

SLB led to the same diagnosis as the one held after one year of follow-up (MDA3), considered as the Gold Standard, in 15 cases over 16 (93.75%), with a Cohen unweighted Kappa concordance coefficient of 0.91 (0.75-1).

TBLC led to the same diagnosis in 12 cases over 16 (75%), with a Cohen unweighted Kappa concordance coefficient of 0.67 (0.39-0.95) (**Table 1, Figure 2**). Even though the number of patients is too small, leading to a non-significance by lack of power, there is a tendency in favor of SLB versus TBLC ($p = 0.32$).

	<u>SLB MDA2</u>	<u>TBLC MDA2</u>	<u>MDA3</u>
P01	NSIP	NSIP	NSIP
P02	UIP	UIP	UIP
P03	UIP	UIP	CHP
P04	Histiocytosis	Histiocytosis	Histiocytosis
P05	UIP	UIP	UIP
P06	UIP	UIP	UIP
P07	unclassifiable	NSIP	unclassifiable
P08	RBILD	RBILD	RBILD
P09	UIP	NSIP	UIP
P10	UIP	UIP	UIP
P11	unclassifiable	unclassifiable	unclassifiable
P12	UIP	UIP	UIP
P13	unclassifiable	unclassifiable	unclassifiable
P14	GLILD	GLILD	GLILD
P15	NSIP	NSIP	NSIP
P16	UIP	unclassifiable	UIP

Table 1. MDA2 diagnosis by SLB and TBLC, and MDA3 diagnosis.

(CHP: Chronic Hypersensitivity Pneumonia, GLILD: Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease, MDA: MultiDisciplinary Approach, NSIP: Non Specific Interstitial Pneumonia, SLB: Surgical Lung Biopsy, RBILD: Respiratory Bronchiolitis associated Interstitial Lung Disease, TBLC: Trans Bronchial Lung Cryobiopsy, UIP: Usual Interstitial Pneumonia)

In other words, SLB was superior to TBLC in retaining a diagnosis in only 3 cases over 16 (18.75%), which were the most atypical and difficult cases.

3.3.2. Concordance between MDA2 diagnoses:

<u>MDA2 Diagnosis</u>		<u>MDD Center A</u>							<u>DISCORDANT</u>
<u>MDD</u>		unclassifiable	NSIP	UIP	histiocytosis	GLILD	RBILD		
Center B		2	4	7	1	1	1		
unclassifiable	4	2						2	
NSIP	2		2					0	
UIP	7			6				1	
histiocytosis	1				1			0	
GLILD	1					1		0	
RBILD	1						1	0	
								13	
<u>DISCORDANT</u>		0	2	1	0	0	0		

Table 2. MDA2 diagnosis depending on the center.

(GLILD: Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease, MDA: MultiDisciplinary Approach, MDD: MultiDisciplinary Discussion, NSIP: Non Specific Interstitial Pneumonia, RBILD: Respiratory Bronchiolitis associated Interstitial Lung Disease, UIP: Usual Interstitial Pneumonia)

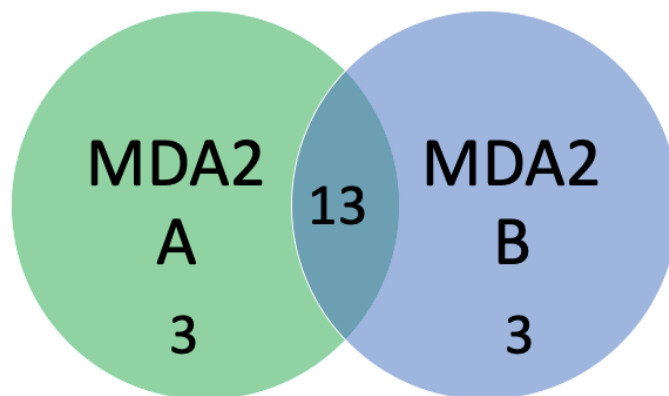


Figure 3. Concordance between MDA2 diagnosis in center A and in center B.

(MDA: MultiDisciplinary Approach)

Proposed diagnosis in MDA2 was concordant for both centers in 13 cases over 16 (81.25%) (**Table 1 and 2, Figure 3**) with a Cohen unweighted Kappa concordance coefficient of 0.74 (0,49-1). This involves a good diagnosis concordance, whatever the samples were obtained by SLB or TBLC, when clinical, functional and morphological data were considered.

Good concordance in MDA2 was found for unclassifiable ILD, NSIP and UIP respectively (**Figure S1**).

3.4. Concordance in therapeutic decision:

Proposed treatment in MDA2 was concordant for both centers in 12 cases over 16 (75%) (**Table 3 and 4, Figure 4**) with a Cohen unweighted Kappa concordance coefficient of 0.64 (0.36-0.92). This involves a good therapeutic decision concordance, whatever the samples were obtained by SLB or TBLC, when clinical, functional and morphological data were considered.

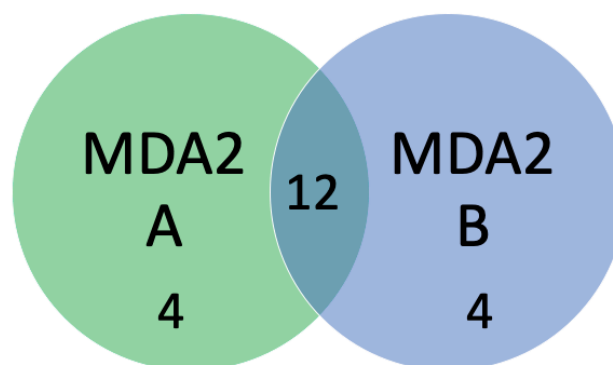


Figure 4. Concordance between MDA2 therapeutic decision in center A and in center B.

(MDA: MultiDisciplinary Approach)

<u>MDA2 Treatment</u>		<u>MDD Center A</u>					Association GCS and anti- fibrotics	<u>DISCORDANT</u>
MDD Center B	GCS	smoking cessation	anti- fibrotic	therapeutic abstention	Association GCS and IS	0		
		6	2	7	1	0	0	
GCS	2	2					0	
smoking cessation	2		2				0	
anti-fibrotic	9			7			2	
therapeutic abstention	1				1		0	
Association GCS and IS	1					0	1	
Association GCS and anti- fibrotic	1						0	
							12	
<u>DISCORDANT</u>		4	0	0	0	0	0	

Table 3. MDA2 treatment depending on the center.

(GCS: Gluco-Cortico Steroids, IS: Immuno-suppressor, MDA: MultiDisciplinary Approach, MDD: MultiDisciplinary Discussion)

<u>Patients</u>	<u>SLB</u>	<u>TBLC</u>
P01	GCS	GCS
P02	Anti-fibrotic	Anti-fibrotic
P03	Anti-fibrotic	Anti-fibrotic
P04	Smoking cessation	Smoking cessation
P05	Anti-fibrotic	Anti-fibrotic
P06	Anti-fibrotic	Anti-fibrotic
P07	Anti-fibrotic	GCS
P08	Smoking cessation	Smoking cessation
P09	Anti-fibrotic	GCS
P10	Anti-fibrotic	Anti-fibrotic
P11	GCS + anti-fibrotic	GCS + IS
P12	Anti-fibrotic	Anti-fibrotic
P13	Therapeutic abstention	Therapeutic abstention
P14	GCS	GCS
P15	GCS + IS	GCS
P16	Anti-fibrotic	Anti-fibrotic

Table 4. MDA2 treatment depending on the samples.

(GCS: Gluco-Cortico Steroids, IS: Immuno-suppressor, SLB: Surgical Lung Biopsy, TBLC: Trans Bronchial Lung Cryobiopsy)

3.5. Diagnosis changes thanks to biopsies:

3.5.1. Center A:

	<u>Histology claimed</u>	<u>Sample type</u>	<u>Routine pathologist report</u>	<u>MDA1 Working diagnosis</u>	<u>MDA2 Diagnosis</u>	<u>MDA2 Treatment</u>	<u>MDA3</u>	<u>MDA2 Diagnosis between centers</u>
P01	NO	SLB	NSIP or CHP	NSIP	NSIP	GCS	NSIP	CONCORDANT
P02	YES	TBLC	UIP	UIP	UIP	Anti-fibrotic	UIP	CONCORDANT
P03	YES	SLB	UIP	NSIP	UIP	Anti-fibrotic	CHP	CONCORDANT
P04	NO	TBLC	Histiocytosis	Histiocytosis	Histiocytosis	Smoking cessation	Histiocytosis	DISCORDANT
P05	NO	SLB	UIP	Cordarone ILD	NSIP	Anti-fibrotic	UIP	CONCORDANT
P06	NO	SLB	UIP or unclassifiable	UIP	UIP	Anti-fibrotic	UIP	CONCORDANT
P07	NO	TBLC	Unclassifiable	NSIP	NSIP	GCS	Unclassifiable	DISCORDANT
P08	YES	TBLC	RBILD	RBILD	RBILD	Smoking cessation	RBILD	CONCORDANT
P09	YES	TBLC	Unclassifiable	NSIP	NSIP	GCS	UIP	DISCORDANT
P10	NO	TBLC	Unclassifiable	UIP	UIP	Anti-fibrotic	UIP	CONCORDANT
P11	NO	TBLC	Unclassifiable or UIP	NSIP	Unclassifiable	GCS and IS	Unclassifiable	CONCORDANT
P12	YES	SLB	UIP	UIP	UIP	Anti-fibrotic	UIP	CONCORDANT
P13	YES	SLB	Normal	COP	Unclassifiable	Therapeutic abstention	Unclassifiable	CONCORDANT
P14	NO	SLB	Lymphoid process	GLILD	GLILD	GCS	GLILD	CONCORDANT
P15	NO	TBLC	Unclassifiable or possible UIP	NSIP	NSIP	GCS	NSIP	CONCORDANT
P16	YES	SLB	UIP	UIP	UIP	Anti-fibrotic	UIP	DISCORDANT

Table 5. MDA1 and MDA2 decisions during center A MDD.

(CHP: Chronic Hypersensitivity Pneumonia, COP: Cryptogenic Organized Pneumonia, GCS: Gluco-Cortico Steroids, GLILD: Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease, IS: Immuno-Suppressor, MDA: MultiDisciplinary Approach, NSIP: Non Specific Interstitial Pneumonia, SLB: Surgical Lung Biopsy, RBILD: Respiratory Bronchiolitis associated Interstitial Lung Disease, TBLC: Trans Bronchial Lung Cryobiopsy, UIP: Usual Interstitial Pneumonia)

In center A (MDD A), histology changed the diagnosis in 4 cases over 16 (25%). It was calculated comparing MDA1 and MDA2 diagnosis in the same center, with a Cohen unweighted Kappa concordance coefficient of 0.67 (0.40-0.93) between MDA1 and MDA2 (**Table 5** and **Figure 6**).

Among these 4 cases, 2 of them would not have a histology claimed during MDA1. Among these 4 cases, 3 samples were obtained by SLB and 1 by TBLC.

MDA2 diagnosis proposed thanks to TBLC was concordant with MDA3 diagnosis (100%). 2 over the 3 (66.67%) SLB were concordant with MDA3 diagnosis.

Histology changed the therapeutic decision in 3 over 16 cases (18.75%); among them, there were 3 SLB.

3.5.2. Center B:

	<u>Histology claimed</u>	<u>Sample type</u>	<u>Routine pathologist report</u>	<u>MDA1 Working diagnosis</u>	<u>MDA2 Diagnosis</u>	<u>MDA2 Treatment</u>	<u>MDA3</u>	<u>MDA2 Diagnosis between centers</u>
P01	YES	TBLC	NSIP or CHP	UIP	NSIP	GCS	NSIP	CONCORDANT
P02	NO	SLB	UIP	UIP	UIP	Anti-fibrotic	UIP	CONCORDANT
P03	YES	TBLC	UIP or CHP	NSIP	UIP	Anti-fibrotic	CHP	CONCORDANT
P04	YES	SLB	Histiocytosis	Histiocytosis	Histiocytosis	Smoking cessation	Histiocytosis	DISCORDANT
P05	YES	TBLC	UIP	UIP	UIP	Anti-fibrotic	UIP	CONCORDANT
P06	NO	TBLC	UIP	UIP	UIP	Anti-fibrotic	UIP	CONCORDANT
P07	YES	SLB	Unclassifiable	Sarcoidosis	UIP	Anti-fibrotic	Unclassifiable	DISCORDANT
P08	YES	SLB	RBILD	RBILD	RBILD	Smoking cessation	RBILD	CONCORDANT
P09	YES	SLB	UIP	NSIP	UIP	Anti-fibrotic	UIP	DISCORDANT
P10	NO	SLB	UIP	UIP	UIP	Anti-fibrotic	UIP	CONCORDANT
P11	YES	SLB	Unclassifiable	NSIP	Unclassifiable	GCS + Anti-fibrotic	Unclassifiable	CONCORDANT
P12	NO	TBLC	UIP	UIP	UIP	Anti-fibrotic	UIP	CONCORDANT
P13	YES	TBLC	Alveolar oedema	COP	UIP	Anti-fibrotic	Unclassifiable	CONCORDANT
P14	NO	TBLC	Lymphoid process	GLILD	GLILD	GCS	GLILD	CONCORDANT
P15	YES	SLB	NSIP	NSIP	NSIP	GCS + IS	NSIP	CONCORDANT
P16	YES	TBLC	Unclassifiable	UIP	Unclassifiable	Anti-fibrotic	UIP	DISCORDANT

Table 6. MDA1 and MDA2 decisions during center B MDD.

(CHP: Chronic Hypersensitivity Pneumonia, COP: Cryptogenic Organized Pneumonia, GCS: Gluco-Cortico Steroids, GLILD: Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease, IS: Immuno-Suppressor, MDA: MultiDisciplinary Approach, NSIP: Non Specific Interstitial Pneumonia, SLB: Surgical Lung Biopsy, RBILD: Respiratory Bronchiolitis associated Interstitial Lung Disease, TBLC: Trans Bronchial Lung Cryobiopsy, UIP: Usual Interstitial Pneumonia)

In center B (MDD B), histology changed the diagnosis in 7 cases over 16 (43.75%), with a Cohen unweighted Kappa concordance coefficient of 0.38 (0.042-0.73) between MDA1 and MDA2 (Table 6 and Figure 6).

Among these 7 cases, all of them would have a histology claimed during MDA1 (100%).

Among these 7 cases, 3 samples were obtained by SLB and 4 by TBLC. MDA2 diagnosis proposed thanks to the TBLC were concordant with MDA3 diagnosis in 3 over the 4 cases (75%).

3 over the 3 (100%) SLB were concordant with MDA3 diagnosis.

Histology changed the therapeutic decision in 6 over 16 cases (37.5%); among them, there were 3 SLB and 3 TBLC.

3.5.3. MDA1 vs MDA2:

There were only 11 cases over the 32 (16 SLB and 16 TBLC) for which the biopsy changes the diagnosis. TBLC and SLB were respectively concerned in 5 and 6 cases. So there was no difference between the two methods.

Moreover, there was a good concordance in MDA1 working diagnosis between the two centers, with only 3 patients with a MDA1 different between the two (**Figure S2**).

3.6. Performing biopsies:

There were only 5 cases over 16 (31.25%) for which both MDDs chose to obtain a histological sample (**Table S3, Figure S3**), with a Cohen unweighted Kappa concordance coefficient of 0.45 (-0.38-0.47).

Center A asked for a histological sample in 7 cases. Over the 9 residual cases, a third was not asked for safety reasons and not because of absence of indication.

Center B asked for a histological sample in 11 cases. Over the 5 residual cases, none was not asked for safety reason.

Main results are summarized in **Table 7**.

<u>Comparisons</u>	<u>Agreement Ratio (%)</u>	<u>Cohen unweighted Kappa concordance coefficient (95% CI)</u>
SLB MDA2 vs MDA3	15/16 (93.75%)	0.91 (0.75-1)
TBLC MDA2 vs MDA3	12/16 (75%)	0.67 (0.39-0.95)
SLB vs TBLC for MDA2 Diagnosis	13/16 (81.25%)	0.74 (0.49-1)
SLB vs TLBC for MDA2 Therapeutic Decision	12/16 (75%)	0.64 (0.36-0.92)

Table 7. Main results of concordance between TBLC and SLB.

(CI: Confidence Interval, MDA: MultiDisciplinary Approach, SLB: Surgical Lung Biopsy, TBLC: Trans-Bronchial Lung Cryobiopsy)

4. DISCUSSION:

Concordance Kappa coefficient tended to be higher for SLB than TBLC when we compared MDA2 diagnosis and MDA3 diagnosis after one year of follow-up (0.91 (0.75-1) vs 0.67 (0.39-0.95)), even though the difference was not significant ($p=0.34$).

MDA2 diagnosis and therapeutic decisions were concordant in both centers (13/16 and 12/16 cases), with respectively good Cohen unweighted Kappa concordance coefficients of 0.74 (0.49-1) and 0.64 (0.36-0.92) when TBLC was compared to SLB.

This study presents several limits.

First of all, our number of patients is low, but stays in the range of the size of prospective population in the TBLC literature. Inclusions in the CryoPID study were quite difficult, in regards of the number of patients excluded (**Figure S1**); the main reason was that patients had to undergo both techniques at the same time (24). Moreover, this protocol could raise the numbers of histology indications proposed in our center, partly explaining why centers A and B asked for a biopsy in fewer cases.

ILD cases for which a histological sample is discussed are the more difficult and atypical ones. Thus, it does not represent the best cohort to validate an agreement between two methods. Even though, some really atypical and difficult cases were concordant in our study between the two centers. Therefore, we can suppose that our results would be higher in a more general cohort.

But on another hand, this way is the best and the closest to real-life to evaluate TBLC and SLB agreement: it becomes a strength of our study. Moreover, this study was performed in a validated cohort from a prospective study and thus, eliminates bias linked to retrospective procedures. The highest difficulty in ILD field is the absence of consensus regarding the really atypical cases, and it is well represented in our study, as the most difficult cases benefited from three different diagnoses in three different centers. The 4 discordant cases between TBLC MDA2 diagnosis and MDA3 diagnosis represents very atypical cases, including one who benefited from an extra assessment in a 4th center, asked by the patient herself, which proposed a 4th different diagnosis. That perfectly highlights the difficulty of ILD diagnosis regarding these atypical cases.

As TBLC are more proximal biopsies than SLB, this concordance could be good because of diffuse ILD HRCT scan pattern for concordant cases, and only peripheric lesions for discordant cases. But this was not the case as shown with the well-balanced concordant cases with 6 cases with a peripheric pattern and 7 cases with a diffuse pattern.

The concordance between TBLC and SLB MDA2 diagnosis was good, independently of ILD types and was the same for unclassifiable ILD, NSIP and UIP. Thus, our results do not depend on ILD types and TBLC would have a good diagnostic accuracy in any ILD.

Another limit is the way histology results were exposed. We exposed only the written reports, but not directly the slides. Furthermore, the reports were slightly modified to prevent teams from distinguishing between TBLC, which are proximal biopsies, and SLB, more peripheric, but in 7 cases over the 16, MDD participants discovered the nature of the biopsy (without confirmation), mostly because of the size of the report. This could constitute a bias in their decision. Moreover, we transmitted the pathological report of our routine pathologist, and not a blinded, internationally recognized pathologist.

On another hand, this can also be regarded as a strength: as we explained before, diagnosis algorithm of ILD needs to integrate all the clinical, functional and morphological data and an informed pathologist can have positive consequences on the histology conclusions. Indeed, *Flaherty and al* well described the weight of the context, evaluating diagnosis made thanks to CT and thanks to histology (13).

Besides, the way we exposed pathological reports is also a strength. Indeed, MDD participants were aware of the entire description and the negative findings played a role as important as positive ones in our study, which was not evaluated in the CryoPID study (24).

Third limit is the composition of the MDDs. Indeed, they were comparable in both centers, but they included only 2 physicians and 1 radiologist, which is few, compared to usual MDDs (28), and there was no pathologist attending in particular. MDA2 in center A and B could not be compared to Montpellier MDA2, as the MDD process was not the same in our center (no standardized presentation of the cases, not the same order, not the same day for all patients, and it included a clinician who had met the patient). This can also explain the differences found between MDA2 center A and B and MDA3, independently of the way of performing biopsy.

Fourth, we chose for our primary objective an arguable gold standard, the diagnosis retained in our center after one year of follow up. It still remains the most clinically meaningful in this ILD field where the right answer still stays uncertain. Indeed, one year of follow-up brought more understandings in patients' cases, and can lead to changes in diagnosis and therapeutics when the first choice did not allow a clinical benefit.

Another interesting result of this study, with this high agreement in MDA2 decisions, is that we found a high homogeneity in practice between centers. Even MDA1 concordance between centers was good, with only three discordant cases, when we considered the most probable diagnosis issued with a confidence equal or higher than 50%. Thus, this is a reassuring conclusion on how French centers are dealing with ILD.

For TBLC, a concordant diagnosis in 12 cases over 16 (75%) is approximately the range of diagnostic yield of TBLC in the literature, with 74% in *Kronborg-White and al* (30) study in 2017, and around 80% in the two most recent meta-analysis and review of the literature (9,19).

UIP represents nearly 50% of the cases in this cohort, which is a high rate (16), as in clinical practice, SLB leads to IPF diagnosis in only 34% of cases (31). This underlines the importance of obtaining a biopsy, as it often had therapeutic implications in our cohort. Conversely, diagnostic of IPF could be made less accurately by TBLC. These findings are quite concordant with the paper of *Tomassetti and al* (21), with 50% of IPF diagnosis with TBLC biopsies versus 39% with SLB.

There was a big discordance between centers in performing biopsies. But the less confident the MDD was in its diagnosis, the more it asked for biopsies. Indeed, center A performed the smallest number of biopsies, but it was the center with the best diagnosis agreement between MDA1 and MDA2. This is consistent with the paper of *Seth and al*, in 2017 (32), which found an agreement of 100% between simple TBB and SLB diagnosis when the MDD did not ask for a histology after TBB. Moreover, a third of the cases was not asked for safety reasons, and not because of a lack of interest in obtaining a biopsy. Furthermore, there was no case for which biopsy changed the diagnosis in a wrong way.

This highlighted the positive importance of obtaining a histological sample, always bringing supplemental data to improve diagnostic confidence (we presented only the diagnosis with the greatest given probability in MDA1, but other diagnoses were proposed), or to change the diagnosis, and to bring therapeutic implications (as for example, our case with the association of anti-fibrotic treatment and GCS, depending on inflammatory and fibrotic elements found on the biopsy).

Even though diagnosis changes were very low in Center A, which asked for fewer histology than the others centers, histology results could bring them more confidence in their diagnosis and thus, prevent them from changing their diagnostic in MDA2.

That leads to a more general question about the place of histology in ILD field. In this study, histology changed the diagnosis in only one third of the cases (11/32) and it mostly concerned NSIP patterns, and very few UIP patterns. This is consistent with the new guidelines (2), and with *Walsh and al* study (14). If non-invasive diagnostic criteria of NSIP would be improved, the place of SLB, and thus TBLC, could also change. Another interesting study would be the same as this one, but excluding probable UIP HRCT scan patterns.

It is known that inter-observer and inter-MDD agreement for diagnosis is low to moderate (14,29), except for IPF, as in *Thomeer and al* paper, where a high accuracy for clinical diagnosis was found, but with a low inter-observer agreement on HRCT scan (K 0.40) or histology (K 0.30) alone (33). Here, we had an excellent agreement for UIP diagnosis (100% for SLB and 5/7 for TBLC), which is even better than the Kappa of 0.71 in *Walsh and al* study (14). NSIP agreement was excellent too (100% for both method), which is better than described before. Bad agreement for CHP, but with only one case in our study, is also concordant with the literature. Thus, the high agreement found in our study in MDA2 decisions supports all the more the place of TBLC.

Thus, TBLC seems to have a place in the diagnosis algorithm of ILD, and could be helpful in choosing one of the two main therapeutic ways of acting: targeting the inflammatory or the fibrotic process. This could change if new therapeutics with different targets were to be developed. Meanwhile, performing biopsies is still needed, to make a diagnosis in most cases, but also to obtain available tissue in order to better understand these complicated diseases.

As of today, serum biomarkers do not have a place in the diagnosis algorithm of ILD (2), but the association of these biological data and TBLC data could be evaluated in other studies, to increase diagnostic confidence of TBLC. Similarly, molecular classifier could be integrated in ILD diagnosis field with samples obtained less invasively than TBLC, especially in UIP pattern (34).

After all, MDD approach is crucial in ILD diagnosis and TBLC contribution cannot be detached from it. This is one of the fields where medical expertise still makes sense, in its proper sense, unable to detach clinical, functional, biological, morphological and histologic data in order to move forward on a diagnosis.

5. CONCLUSION:

In conclusion, diagnostic agreement between TBLC and SLB is good to moderate when we reintegrate their results in a more routine process with a collegial discussion in MDD of clinical, functional and morphological data. This is the only study, to our knowledge, having evaluated TBLC performance in this context, closer to real-life one.

In contrary to our previous conclusions (24), there might still be a place for TBLC, especially if their lower morbidity is proven (21,30).

For really atypical cases, as unclassifiable ILD, SLB should stay the best option to obtain a histology as in 15 to 20% of ILD cases, SLB is still unable to provide a diagnosis (35).

BIBLIOGRAPHIE :

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Sep 15;188(6):733–48.
2. 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.
3. Ryerson CJ, Corte TJ, Lee JS, Richeldi L, Walsh SLF, Myers JL, et al. A Standardized Diagnostic Ontology for Fibrotic Interstitial Lung Disease. An International Working Group Perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Nov 15;196(10):1249–54.
4. Morisset J, Johansson KA, Jones KD, Wolters PJ, Collard HR, Walsh SLF, et al. Identification of Diagnostic Criteria for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. An International Modified Delphi Survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Apr 15;197(8):1036–44.
5. Soumagne T, Dalphin JC. Current and emerging techniques for the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Expert Rev Respir Med*. 2018 Jun;12(6):493–507.
6. Walkoff L, White DB, Chung JH, Asante D, Cox CW. The Four Corners Sign: A Specific Imaging Feature in Differentiating Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease From Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Thorac Imaging*. 2018 May;33(3):197–203.
7. Travis WD, Hunninghake G, King TE, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, et al. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia: Report of an American Thoracic Society Project. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun 15;177(12):1338–47.
8. Hodnett P, Naidich D. Reply: Surgical Lung Biopsy over Bronchoalveolar Lavage in Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Feb;189(3):372–372.
9. Iftikhar IH, Alghothani L, Sardi A, Berkowitz D, Musani AI. Transbronchial Lung Cryobiopsy and Video-assisted Thoracoscopic Lung Biopsy in the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Disease. A Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Jul;14(7):1197–211.
10. Hodnett PA, Naidich DP. Fibrosing Interstitial Lung Disease. A Practical High-Resolution Computed Tomography–based Approach to Diagnosis and Management and a Review of the Literature. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jul 15;188(2):141–9.
11. 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.

12. 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.

13. Flaherty KR, King TE, Raghu G, Lynch JP, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Oct 15;170(8):904–10.

14. Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Piciocchi S, Dubini A, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016 Jul;4(7):557–65.

15. Pajares V, Puzo C, Castillo D, Lerma E, Montero MA, Ramos-Barbón D, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial. *Respirol Carlton Vic*. 2014 Aug;19(6):900–6.

16. Han Q, Luo Q, Xie J-X, Wu L-L, Liao L-Y, Zhang X-X, et al. Diagnostic yield and postoperative mortality associated with surgical lung biopsy for evaluation of interstitial lung diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 May;149(5):1394-1401.e1.

17. Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, Hubbard RB. In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 May 15;193(10):1161–7.

18. Fisher JH, Shapera S, To T, Marras TK, Gershon A, Dell S. Procedure volume and mortality after surgical lung biopsy in interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2019 Feb;53(2).

19. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, Tomassetti S, Gurioli C, Piciocchi S, et al. Safety and Diagnostic Yield of Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Diseases: A Comparative Study versus Video-Assisted Thoracoscopic Lung Biopsy and a Systematic Review of the Literature. *Respiration*. 2016 Mar 1;91(3):215–27.

20. Johansson KA, Marcoux VS, Ronksley PE, Ryerson CJ. Diagnostic Yield and Complications of Transbronchial Lung Cryobiopsy for Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2016 Jul 28 [cited 2018 Nov 19]; Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.201606-461SR>

21. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al. Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Apr;193(7):745–52.

22. Casoni GL, Tomassetti S, Cavazza A, Colby TV, Dubini A, Ryu JH, et al. Transbronchial Lung

Cryobiopsy in the Diagnosis of Fibrotic Interstitial Lung Diseases. Kolb MRJ, editor. PLoS ONE. 2014 Feb 28;9(2):e86716.

23. Romagnoli M, Colby TV, Berthet J-P, Gamez AS, Mallet J-P, Serre I, et al. Poor Concordance between Sequential Transbronchial Lung Cryobiopsy and Surgical Lung Biopsy in the Diagnosis of Diffuse Interstitial Lung Diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Mar 13;

24. Hernández-González F, Lucena CM, Ramírez J, Sánchez M, Jimenez MJ, Xaubet A, et al. Cryobiopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease: yield and cost-effectiveness analysis. *Arch Bronconeumol*. 2015 Jun;51(6):261–7.

25. Nicholson AG. Inter-observer variation between pathologists in diffuse parenchymal lung disease. *Thorax*. 2004 Jun 1;59(6):500–5.

26. Aziz ZA. HRCT diagnosis of diffuse parenchymal lung disease: inter-observer variation. *Thorax*. 2004 Jun 1;59(6):506–11.

27. De Sadeleer LJ, Meert C, Yserbyt J, Slabbynck H, Verschakelen JA, Verbeken EK, et al. Diagnostic Ability of a Dynamic Multidisciplinary Discussion in Interstitial Lung Diseases: A Retrospective Observational Study of 938 Cases. *Chest*. 2018 Mar 30;

28. Jo HE, Corte TJ, Moodley Y, Levin K, Westall G, Hopkins P, et al. Evaluating the interstitial lung disease multidisciplinary meeting: a survey of expert centres. *BMC Pulm Med*. 2016 Feb 1;16:22.

29. Lewis KL. Idiopathic Interstitial Pneumonia: Do Community and Academic Physicians Agree on Diagnosis? *Yearb Pulm Dis*. 2008 Jan;2008:186–7.

30. Kronborg-White S, Folkersen B, Rasmussen TR, Voldby N, Madsen LB, Rasmussen F, et al. Introduction of cryobiopsies in the diagnostics of interstitial lung diseases – experiences in a referral center. *Eur Clin Respir J*. 2017 Jan;4(1):1274099.

31. Behr J, Kreuter M, Hoepfer MM, Wirtz H, Klotsche J, Koschel D, et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J*. 2015 Jul;46(1):186–96.

32. Sheth JS, Belperio JA, Fishbein MC, Kazerooni EA, Lagstein A, Murray S, et al. Utility of Transbronchial vs Surgical Lung Biopsy in the Diagnosis of Suspected Fibrotic Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2017 Feb;151(2):389–99.

33. Thomeer M, Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Flower CDR, et al. Multidisciplinary interobserver agreement in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2008 Mar 1;31(3):585–91.

34. Raghu G, Flaherty KR, Lederer DJ, Lynch DA, Colby TV, Myers JL, et al. Use of a molecular

classifier to identify usual interstitial pneumonia in conventional transbronchial lung biopsy samples: a prospective validation study. *Lancet Respir Med*. 2019 Apr 1;

35. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE, Lynch J, Hegele R, et al. Utility of a Lung Biopsy for the Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jul 15;164(2):193–6.

ANNEXES :

<u>Inclusion criteria</u>	<u>Exclusion criteria</u>
Forced Vital Capacity (CVF) > 55%	Forced Expiratory Volume in 1 second (FEV1) < 1L
Diffusing Capacity for Carbon Monoxide (DLCO) > 35%	Arterial blood Pressure for O2 < 55 mmHg
Pulmonary Systolic Arterial Pressure estimated by echocardiography < 40 mmHg	Diffuse bullous disease at HRCT scan
	Coagulopathy

Table S1. CryoPID inclusion and exclusion criteria.

<u>Patients</u>	<u>Sex</u>	<u>Age</u>	<u>Smoking status</u>	<u>Respiratory symptoms</u>	<u>Extra-respiratory symptoms</u>	<u>Auto-immune antibodies</u>	<u>FVC (%)</u>	<u>DLCO (%)</u>
P01	M	63	Fomer	MMRC3, cough	rhinitis	0	69	39
P02	M	65	Former	MMRC1, cough	0	ANACA 1/50	105	60
P03	F	71	Nerver	MMRC1, cough	Dry sd, Raynaud's sd	ANAs 1/100	77	40
P04	F	69	Current	MMRC2, cough	Dry sd, Raynaud's sd	ANAs 1/160	88	39
P05	F	61	Former	0	Fungoid mycosis	0	95	53
P06	M	65	Former	MMRC2	0	0	87	56
P07	F	31	Never	MMRC2, cough	GOR, dry sd	ANAs 1/160 antiDNA 40 UI	40	Unable
P08	F	33	Current	MMRC1, pneumothorax	0	0	101	57
P09	F	71	Never	cough	GOR, dry sd, arthritis	ANAs 1/160	100	47
P10	M	70	Former	MMRC1, cough	GOR	0	88	90
P11	F	38	Never	MMRC2	0	0	43	29
P12	M	65	Former	cough	0	ANCA 1/100	73	63

P13	F	61	Never	MMRC2, chestpain	0	0	82	82
P14	F	26	Never	MMRC2, cough	Rhinitis, arthritis	0	62	36
P15	F	60	Never	MMRC1, cough	0	ANAs 1/100	67	35
P16	F	65	Former	MMRC1	GOR, dry sd, arthritis	0	92	56

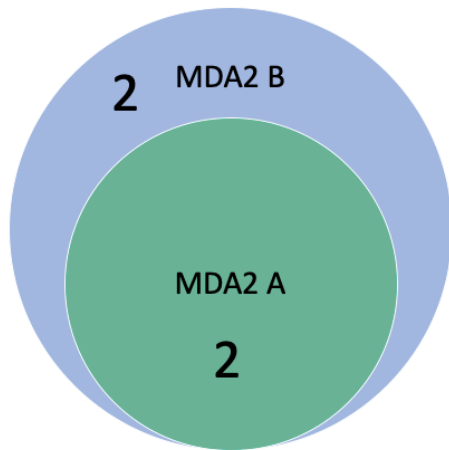
Table S2. Patients characteristics.

(ANAs: Antinuclear antibodies, ANCA: AntiNeutrophilic Cytoplasmic Antibodies, DLCO: Diffusing Capacity for Carbon Monoxide, F: Female, FVC: Forced Vital Capacity, GOR: Gastro Oesophageal Reflux, M: Male, MMRC: Modified Medical Research Council, sd: syndrome)

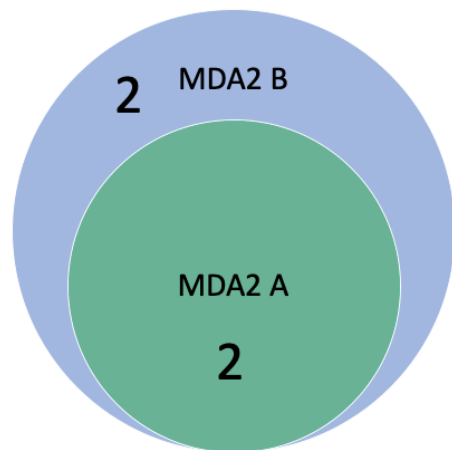
Required histology		MDD A	
		YES	NO
MDD B		7	9
YES	11	5	
NO	5		3
			8

Table S3. Required histology depending on the center.

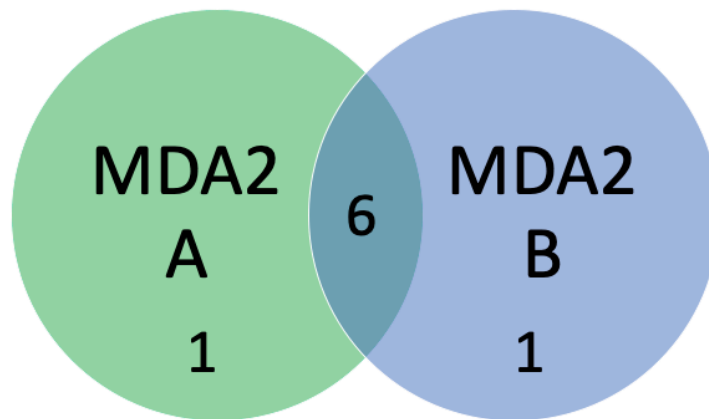
(MDD: MultiDisciplinary Discussion)



A. Unclassifiable



B. NSIP



C. UIP

Figure S1. Concordance between center A and B for MDA2 diagnosis of: A: unclassifiable ILD, B: NSIP, C: UIP.

(ILD: Interstitial Lung Disease, MDA: MultiDisciplinary Approach, NSIP: Non Specific Interstitial Pneumonia, UIP: Usual Interstitial Pneumonia)

MDA1 Diagnosis

MDA2 Diagnosis

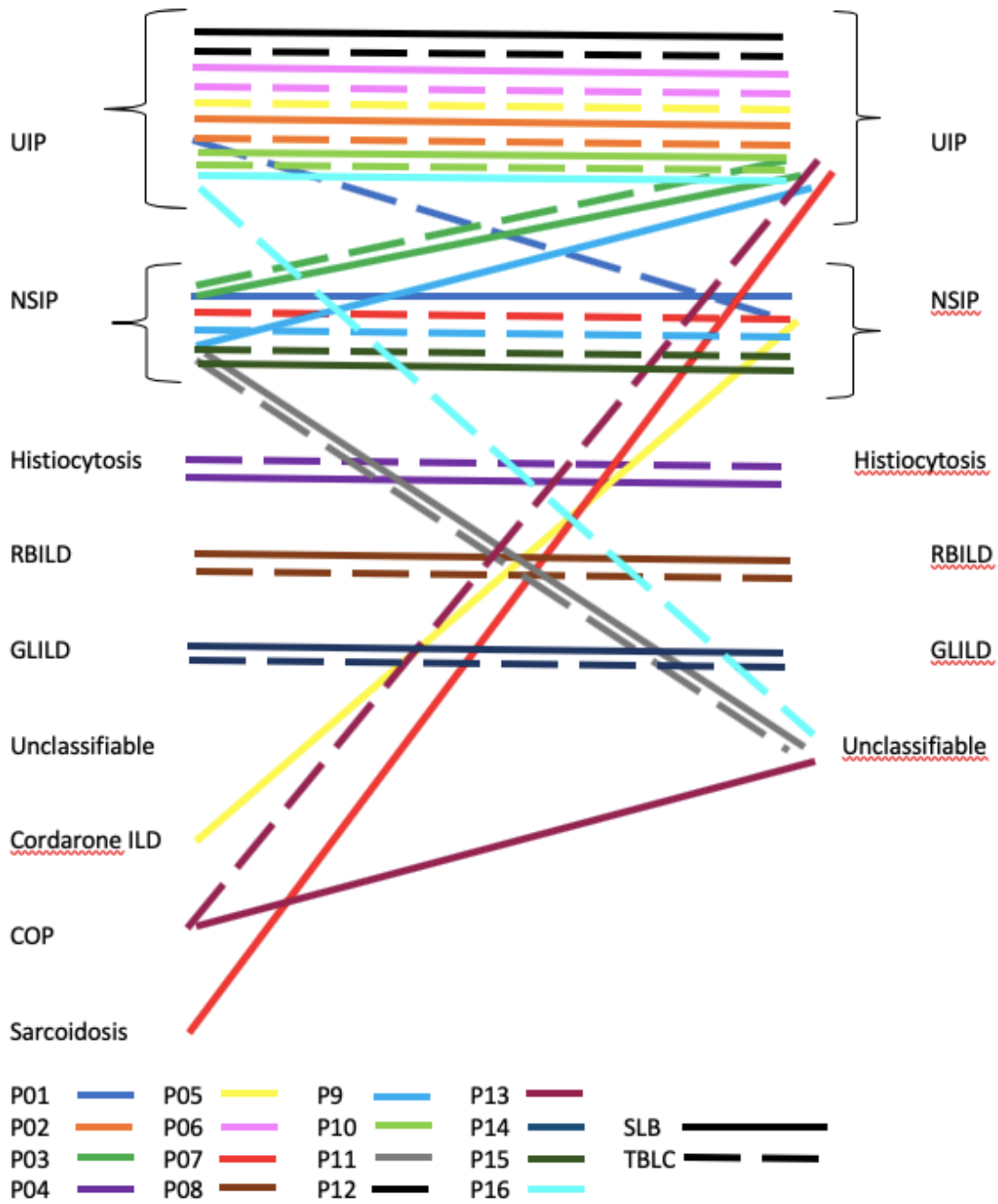


Figure S2. Changes between MDA1 and MDA2 diagnosis depending on biopsy method (SLB vs TBLC).

(MDA: MultiDisciplinary Approach, SLB: Surgical Lung Biopsy, TBLC: Trans Bronchial Lung Cryobiopsy)

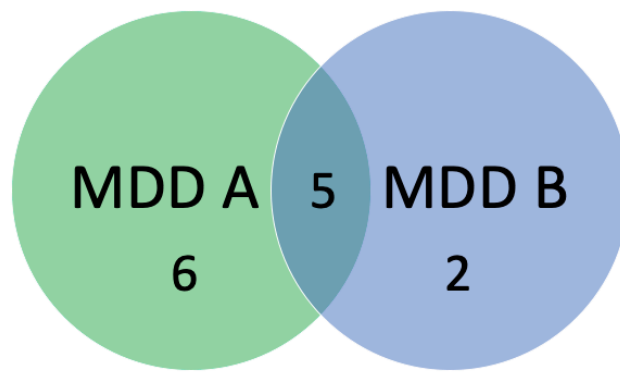


Figure S3. Required histology in center A and B respectively.

(MDD: MultiDisciplinary Discussion)

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

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

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

- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

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

Récemment, une mauvaise concordance entre cryobiopsie transbronchique (CBTB) et biopsie pulmonaire chirurgicale (BPC), actuel gold standard, a été rapportée dans la démarche diagnostique des Pneumopathies Interstitielles Diffuses (PID). Cependant, ces résultats étaient issus d'une analyse anatomopathologique aveugle du contexte clinique et morphologique.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la concordance diagnostique et de la décision thérapeutique entre CBTB et BPC, en réintégrant leurs résultats au sein d'une Discussion MultiDisciplinaire (DMD).

16 patients atteints de PID ont été présentés en DMD dans deux centres de compétence. Ils avaient encouru dans le même temps une CBTB et une BPC. Une des deux histologies (CBTB ou BPC), attribuée de manière randomisée, était présentée à l'une des DMD, l'autre DMD bénéficiant de l'histologie obtenue par l'autre méthode. Un diagnostic unique devait être émis (MDA2 Diagnostic) avec une décision thérapeutique (MDA2 traitement). Le coefficient de concordance Kappa a été évalué entre les MDA2 diagnostic et traitement des deux centres, ainsi qu'entre le MDA2 diagnostic, et celui retenu après un an de suivi.

Les Kappas pour les MDA2 diagnostic et traitement étaient bons, respectivement de 0,74 (0,49-1), et de 0,64 (0,36-0,92), selon que l'histologie ait été obtenue par CBTC ou BPC. Entre le diagnostic à un an et le MDA2 diagnostic, le Kappa était excellent, de 0,91 (0,75-1), pour les BPC, contre bon, de 0,67 (0,389-0,95), pour les CBTB.

La réintégration des données histologiques en DMD permet d'obtenir une meilleure concordance entre CBTB et BPC.

Recently, a poor concordance between transbronchial cryobiopsy (TBLC) and surgical lung biopsy (SLB), the current gold standard, has been reported in the diagnostic approach of diffuse Interstitial Lung Disease (ILD). However, in this study, pathological reports were analyzed by a pathologist blind from clinical and morphological data.

The objective of this study was to evaluate the diagnostic and therapeutic decision concordances between TBLC and SLB, by reintegrating their results into a MultiDisciplinary Discussion (MDD).

16 patients suffering from ILD were presented in MDD in two centers specialized in managing ILD. These patients underwent at the same time a TBLC and a SLB. One of the two pathological reports (TBLC or SLB), assigned randomly, was presented to one of the MDD, the other MDD benefiting from the histology obtained by the other method. A single diagnosis was proposed by each MDD (MDA2 Diagnosis) with a therapeutic decision (MDA2 treatment). Cohen Kappa concordance coefficient was evaluated between MDA2 diagnosis and treatment between TBLC and SLB, as well as between the MDA2 diagnosis and the diagnosis retained after one year of follow-up.

Kappa coefficients for MDA2 diagnosis and treatment were good, respectively 0.74 (0.49-1), and 0.64 (0.36-0.92), depending on whether the histology was obtained by TBLC or SLB. When one year of follow-up was the gold standard, Kappa for SLB tended to be higher than Kappa for TBLC (0.91 (0.75-1) vs 0.67 (0.389-0.95)).

The reintegration of pathological results in MDD lead to a better concordance between TBLC and SLB.

Mots clés :

Pneumopathies interstitielles diffuses ; Cryobiopsie ; Biopsie pulmonaire chirurgicale ; Réunion de discussion multi-disciplinaire ; Pneumopathie Interstitielle Commune ; Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique ; Endoscopie bronchique ; Tomographie à haute résolution
Interstitial Lung Diseases; Cryobiopsy ; Surgical lung biopsy; Multidisciplinary discussion; Usual Interstitial Pneumonia; Non Specific Interstitial Pneumonia; Bronchial endoscopy; High-Resolution Computed Tomography