



HAL
open science

Évaluation de la perfusion de premier passage pulmonaire en IRM chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique : étude pilote

Benjamin Langlet

► **To cite this version:**

Benjamin Langlet. Évaluation de la perfusion de premier passage pulmonaire en IRM chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique : étude pilote. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03012355

HAL Id: dumas-03012355

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03012355>

Submitted on 18 Nov 2020

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 pour l'obtention du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 27.10.2020

Par

Benjamin LANGLET

Né le 18.08.1990 à Bruges

**ÉVALUATION DE LA PERFUSION DE PREMIER PASSAGE
PULMONAIRE EN IRM CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE
FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE : ÉTUDE PILOTE.**

DIRECTEUR DE THÈSE
Docteur Gaël DOURNES

MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur François LAURENT	Président du jury
Madame le Professeur Chantal RAHERISON-SEMJEN	Juge
Monsieur le Professeur Patrick BERGER	Juge
Madame le Docteur Julie MACEY	Juge
Madame le Docteur Maeva ZYSMAN	Juge

RAPPORTEUR

Madame le Professeur Marie-Élise TRUCHETET

Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 27.10.2020

Par

Benjamin LANGLET

Né le 18.08.1990 à Bruges

**ÉVALUATION DE LA PERFUSION DE PREMIER PASSAGE
PULMONAIRE EN IRM CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE
FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE : ÉTUDE PILOTE.**

**DIRECTEUR DE THÈSE
Docteur Gaël DOURNES**

MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur François LAURENT	Président du jury
Madame le Professeur Chantal RAHERISON-SEMJEN	Juge
Monsieur le Professeur Patrick BERGER	Juge
Madame le Docteur Julie MACEY	Juge
Madame le Docteur Maeva ZYSMAN	Juge

RAPPORTEUR

Madame le Professeur Marie-Élise TRUCHETET

Remerciements

Au président du jury,

Monsieur le Professeur François LAURENT,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Chef du service de Radiologie diagnostique et interventionnelle, et de l'unité d'imagerie thoracique, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux.

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider cette thèse et de juger ce travail. J'ai eu le privilège d'être votre élève, et je voulais vous témoigner ma reconnaissance pour l'ensemble de vos conseils et pour avoir pu profiter de votre expertise. Je vous remercie de votre disponibilité tout au long du semestre que j'ai passé dans votre service. Veuillez trouver ici l'assurance de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

À mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Gaël DOURNES,

Maître de Conférence Universitaire, Praticien Hospitalier,

Service de Radiologie diagnostique et interventionnelle, unité d'imagerie thoracique, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux.

Je te remercie pour ta disponibilité, tout au long de ce travail, malgré la distance, tu as toujours su répondre à mes questions. Tu as éveillé ma curiosité scientifique sur ce projet dont tu es à l'origine. Merci d'avoir pris le temps lorsque j'avais besoin de ton aide malgré tes nombreux projets de recherche, et de m'avoir enseigné ta rigueur scientifique. Sois assuré de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

Aux membres du jury,

Madame le Professeur Chantal RAHERISON-SEMJEN,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Service de Pneumologie, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie de votre disponibilité. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Patrick BERGER,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Service d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie de votre disponibilité. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Julie MACEY,

Praticien Hospitalier,
Service de Pneumologie, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie de votre disponibilité. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Maeva ZYSMAN,

Maître de Conférence Universitaire, Praticien Hospitalier,
Service de Pneumologie, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie de votre disponibilité. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Au rapporteur de thèse,

Madame le Professeur Marie-Élise TRUCHETET,
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Service de Rhumatologie, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux.

Tu m'as fait l'honneur de relire et rapporter ce travail. Je te remercie également pour ton accueil et ta disponibilité lors de mon passage dans le service de rhumatologie, j'en garde un excellent souvenir. Sois assurée de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

À Carole,

Ma moitié, la plus belle personne que je connaisse. T'avoir rencontrée est la meilleure chose qui me soit arrivée.

À Marin,

Mon petit Soleil, depuis que tu es arrivé, le temps passe si vite ! Prends ton temps pour grandir, et profite de chaque instant, la vie est belle.

À toute ma famille,

Et particulièrement à mon père, ma sœur et Guillaume, vous êtes au top. Merci de toujours m'avoir soutenu dans ce long périple. Grâce à vous je n'en serai pas là. Merci à mes mamies qui comptent beaucoup pour moi.

À Hubert,

Merci de nous avoir beaucoup aidé avec Marin au cours des moments difficiles. Nous vous en sommes très reconnaissants.

À Ilyes,

Merci de m'avoir expliqué comment me servir d'Excel. Sans toi, je serais toujours en train de faire les calculs à la main.

À Nico et Val,

Mes potos de toujours. Je sais que je peux compter sur vous. Merci d'être toujours restés fidèles à vous-mêmes.

À Pierre, Olive et Mathieu,

Et à tous mes potes de Poitiers. Grâce à vous, j'ai eu l'occasion de passer des soirées mémorables, dont certaines resteront dans les esprits de chacun.

À Henry,

Mon pote consultant expert culinaire, lifestyle, géopolitique et en maladies bizarres. Nos brunchs vont me manquer.

À Yves-O et Alice,

Ma plus belle rencontre en ces terres sudistes. J'espère que la vie ne nous éloignera pas trop loin.

À toutes les belles personnes que j'ai rencontré pendant l'internat, au CHU ou ailleurs, à tous mes cointernes, vous allez me manquer, à tous les chefs/PH/PU qui m'ont aidé ou appris quelque chose un jour, aux manips qui ont accepté mes caprices protocolaires, à tous les radiologues qui n'oublient pas que derrière le pixel il y a un patient, aux radiopédiatres pour les leçons de vie, aux rhumatoses, aux saucisses de Bergonié, aux artistes de la Clinique du Sport, à l'équipe de médecine humanitaire de Libourne.

À mes potes du bicross,

Parce que même si au début c'était pour s'échauffer, ça finit toujours en Game of B.I.K.E. de l'extrême.

TITRE : Évaluation de la perfusion de premier passage pulmonaire en IRM chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique : étude pilote.

RÉSUMÉ :

CONTEXTE : La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la maladie interstitielle pulmonaire fibrosante la plus fréquente du sujet âgé, et son pronostic est péjoratif, en raison de l'absence de biomarqueur, conduisant souvent à un retard diagnostique. Une hypothèse physiopathologique est une atteinte vasculaire, avec une augmentation hétérogène de la densité capillaire pulmonaire.

OBJECTIFS: L'objectif principal de cette étude est de déterminer s'il existe une corrélation entre le débit sanguin pulmonaire (PBF) au sein du poumon périphérique, et un index de sévérité de la maladie, l'index composite physiologique (CPI) chez des patients FPI. Une comparaison du PBF et du rehaussement tardif a ensuite été réalisée entre des patients FPI et une population contrôle.

MÉTHODES : FPI et contrôles ont réalisé des imageries par résonance magnétique (IRM) thoraciques avec séquences de perfusion pulmonaire de premier passage, des séquences T1 réalisées sans et après injection, une tomodensitométrie pulmonaire et des épreuves fonctionnelles respiratoires. Une analyse semi-quantitative a été réalisée sur des cartographies de PBF, avec normalisation du signal sur celui de l'aorte ascendante. Un pourcentage de rehaussement a été calculé à partir des séquences T1. Les corrélations ont été calculées avec le test de Spearman.

RÉSULTATS : 15 FPI et 17 contrôles correspondaient aux critères de l'étude. Le PBF moyen normalisé était corrélé avec le CPI ($\rho=0.56$; $p=0.03$) et la TLCO ($\rho=-0.58$; $p=0.02$). Le PBF normalisé était significativement supérieur au sein du poumon périphérique des FPI par rapport aux contrôles ($p=0.02$) de même que le rehaussement tardif ($p=0.01$). Le PBF des zones de réticulation et de rayon de miel était significativement supérieur en comparaison du poumon périphérique des sujets contrôles. Les mesures réalisées entre les deux séries étaient reproductibles.

CONCLUSION: Le débit sanguin pulmonaire périphérique est mesurable de façon reproductible et est corrélé avec la sévérité de la FPI.

MOTS CLÉS: fibrose pulmonaire idiopathique – imagerie par résonance magnétique – perfusion de premier passage – vascularisation

TITLE: Assessment of magnetic resonance first-pass perfusion in idiopathic pulmonary fibrosis: a pilot study.

ABSTRACT:

BACKGROUND: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most frequent pulmonary interstitial and fibrosing disease in the elderly, with a poor prognosis. Recently, structural alterations of the lung vasculature have been pointed out in the peripheral lung of IPF patients, although their functional modifications remains unknown. Imaging tools enabling to assess the dynamics of the lung small vessels involvement in IPF are needed.

PURPOSE: The main endpoint was to demonstrate that the feasibility of quantifying the lung first-pass peripheral perfusion in IPF and to correlate it to severity indexes. Secondary endpoint was to compare both first-pass and late perfusion between IPF and controls.

METHODS: The retrospective pilot study was held between February 2017 and December 2018. All participants had to perform thoracic-MRI at 1.5 T, chest-CT and pulmonary function tests (PFT). Both first-pass and late perfusions were assessed after gadolinium chelate injection, with calculation of the normalized peripheral pulmonary blood flow (PBF) and T1-weighted late enhancement ($\Delta T1w$), respectively. IPF severity was assessed using the Composite Physiological Index (CPI) and Transfer Lung Carbon Monoxide (TLCO) at PFT. Correlations were assessed using Spearman's test, comparisons using Mann-Whitney test, and reproducibility using intraclass correlation coefficients (ICC) .

RESULTS: 15 FPI and 17 controls were included. PBF significantly correlated to CPI ($\rho=0.56$; $p=0.03$) and TLCO% ($\rho=-0.58$; $p=0.02$). Both PBF and $\Delta T1w$ were significantly higher in IPF than in controls ($p<0.05$). The reproducibility of assessment was very good (ICC=0.93).

CONCLUSION: This pilot study showed that dynamic quantification of first-pass peripheral lung perfusion is feasible, reproducible and correlate to the severity of IPF. MRI may allow to speed up researches enabling to better understand the functional vascular involvement of IPF and to quantitatively follow-up the process in longitudinal studies.

KEYWORDS: idiopathic pulmonary fibrosis – magnetic resonance imaging – first pass perfusion – dynamic contrast enhancement - vasculature

Table des matières

Index des figures	10
Index des tableaux	11
Abréviations	12
PARTIE I. FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE	15
I.1 Contexte général	16
I.2 Épidémiologie	16
I.3 Physiopathologie	18
I.3.1 Génétique.....	18
I.3.2 Facteurs environnementaux	21
I.3.3 Modifications épigénétiques	23
I.3.4 Acteurs cellulaires.....	24
I.3.5 Rôle de la vascularisation	26
I.4 Analyse clinique	28
I.4.1 Symptômes et signes de la fibrose pulmonaire idiopathique.....	28
I.4.2 Évolution	29
I.4.3 Complications	29
I.5 Anatomicopathologie	30
I.6 Explorations paracliniques	32
I.6.1 Explorations fonctionnelles respiratoires et gaz du sang.....	32
I.6.2 Lavage broncho-alvéolaire	33
I.6.3 Bilan biologique.....	33
I.6.4 Autres examens recommandés.....	34
I.7 Caractéristiques en imagerie	36
I.7.1 Radiographie standard.....	36
I.7.2 Tomodensitométrie thoracique	36
I.7.3 Imagerie par résonance magnétique.....	41
I.7.4 Médecine nucléaire	41
I.8 Démarche diagnostique	42
I.9 Critères pronostics	46
I.10 Principes thérapeutiques	46
I.10.1 Traitements à visée anti-fibrosante	46
I.10.2 Autres traitements possibles	48
PARTIE II. IMAGERIE PULMONAIRE PAR RESONANCE MAGNETIQUE	50
II.1 Principe général de l'imagerie par résonance magnétique	51
II.2 Imagerie morphologique	52
II.3 Technique des gaz hyperpolarisés inhalés	56
II.4 Utilisation des chélates de gadolinium	58
II.5 Imagerie de perfusion	61
II.5.1 Perfusion de premier passage.....	61
II.5.2 Technique par marquage de spins artériels (ASL)	68
II.5.3 Technique de perfusion à l'équilibre	69
II.6 Applications cliniques du rehaussement et des séquences de perfusion en IRM	69
II.7 Avantages, limites et contre-indications de l'IRM pulmonaire	72
PARTIE III. ÉTUDE : ÉVALUATION DE LA PERFUSION DE PREMIER PASSAGE PULMONAIRE EN IRM CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE : ÉTUDE PILOTE	74
III.1 Introduction	75

III.2 Matériels et méthodes.....	76
III.2.1 Patients	76
III.2.2 Protocole d'IRM pulmonaire.....	77
III.2.3 Protocole de TDM thoracique.....	78
III.2.4 Analyse et interprétation.....	78
III.2.5 Analyse statistique	82
III.3 Résultats	83
III.3.1 Caractéristiques des patients.....	83
III.3.2 Corrélation entre le PBF et les indices de sévérité de la FPI.....	84
III.3.3 Comparaison des données de perfusion de premier passage normalisée et données du rehaussement tardif entre groupes FPI et contrôles.....	85
III.3.4 Reproductibilité intra-observateur	88
III.4 Discussion	89
III.4.1 Modifications vasculaires dans la pathogénie de la FPI.....	89
III.4.2 Discussion des résultats de l'étude.....	89
III.4.3 Limites.....	97
III.5 Conclusion	98
Références.....	99
Annexes.....	110
SERMENT D'HIPPOCRATE	128

Index des figures

Figure 1 : Quatre variables d'une réponse pulmonaire à un agent inhalé.....	21
Figure 2 : Modèle cellulaire impliqué dans la pathogenèse de la fibrose pulmonaire idiopathique.....	25
Figure 3: Coupes histologiques de poumon préparées par hématoxyline et éosine.	31
Figure 4 : TDM thoraciques de patients avec caractéristiques de PIC.	37
Figure 5 : Corrélation TDM et histologie du rayon de miel.....	38
Figure 6 : TDM représentant des ossifications dendriformes chez un patient atteint de FPI.....	39
Figure 7 : TDM thoracique réalisée chez des patients en cours d'exacerbations aiguës.	40
Figure 8 : TEP-TDM au ¹⁸F-FDG chez un patient atteint de FPI.....	42
Figure 9 : Algorithme diagnostique de la fibrose pulmonaire idiopathique.....	44
Figure 10: Comparaison des séquences conventionnelles et des séquences à temps d'écho ultra court.....	53
Figure 11: Cartographies colorimétriques T1 chez des patients atteints d'emphysème et de fibrose pulmonaire.....	54
Figure 12: Images représentant les déterminants Jacobiens dans les axes x, y et z.	55
Figure 13: Principe de la spectroscopie par résonance magnétique.....	57
Figure 14: Corrélation des valeurs d'ADC aux lésions de fibrose chez un patient atteint de FPI.....	58
Figure 15: Effet de susceptibilité magnétique lié au chélate de gadolinium.	59
Figure 16: Effet de la concentration de gadolinium sur l'intensité du signal en pondération T1.	60
Figure 17: Courbe intensité de signal-temps théorique.	63
Figure 18: Effet de recirculation de l'agent de contraste.	64
Figure 19: Effet "réservoir" de l'agent de contraste dans l'interstitium.....	65
Figure 20: Modèle de perfusion pulmonaire.	66
Figure 21: Cartes paramétriques de perfusion pulmonaire chez un patient atteint de bronchopneumopathie chronique obstructive.....	68
Figure 22: Effet de l'injection de gadofosveset en IRM pulmonaire.	71
Figure 23: Perfusion native chez un patient FPI.	79
Figure 24 : Exemple de segmentation du poumon central et périphérique.....	80
Figure 25 : Exemple de segmentation d'une zone de rayon de miel.....	81
Figure 26: Exemple de segmentation d'une zone de réticulation.....	82
Figure 27: Diagrammes en boîtes représentant les différences entre le poumon périphérique chez les FPI et les témoins.....	86
Figure 28: Comparaison du débit sanguin pulmonaire (PBF) entre les zones de rayon de miel, de réticulation et de poumon périphérique visuellement sain.	88
Figure 29 : Comparaison des cartographies de PBF.....	92
Figure 30: Image de fusion entre la cartographie de PBF et la séquence T1 VIBE injectée chez un patient atteint de FPI.....	94
Figure 31: Comparaison des séquences T1 VIBE avant injection.....	96
Figure 32 : Comparaison des séquences T1 VIBE réalisées après injection de chélate de gadolinium.....	97

Index des tableaux

Tableau 1: Principaux gènes associés aux fibroses pulmonaires.	20
Tableau 2: Caractéristiques cliniques des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique.	28
Tableau 3: Patterns histopathologiques.	32
Tableau 4 : Patterns radiologiques de PIC.	41
Tableau 5 : Diagnostic de la FPI basé sur les patterns TDM et histo-pathologiques.	43
Tableau 6: Caractéristiques des patients.	84
Tableau 7 : Corrélation entre les données de perfusion de premier passage et les indices de sévérité de la FPI.	85
Tableau 8: Comparaison des paramètres de perfusion de premier passage et de rehaussement tardif entre FPI et contrôles.	87
Tableau 9. Comparaison des valeurs de perfusion non normalisées entre FPI et contrôles.	87
Tableau 10. Coefficient de corrélation intra-classe des mesures de PBF.	88

Abréviations

^{68}Ga -CBP8 : ^{68}Ga Gallium couplé à la protéine de liaison au collagène 8

ADC : coefficient apparent de diffusion

ADN : acide désoxyribonucléique

AEC1 : cellules épithéliales alvéolaires de type 1

AEC2 : cellules épithéliales alvéolaires de type 2

ARM : Angiographie par résonance magnétique

ARN : acide ribonucléique

ASL : technique par marquage de spins artériels

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

CCL2 : chémokine ligand 2

CD4 : cluster de différenciation 4

CD8 : cluster de différenciation 8

C/EBP β : CCAAT/protéines de liaison activatrice beta

CPI : index physiologique composite

CPT : capacité pulmonaire totale

CRP-score : score clinique, radiologique et physiologique

CTGF : facteur de croissance du tissu conjonctif

CV : capacité vitale

CVF : capacité vitale forcée

CXCL12 : C-X-C motif chémokine ligand 12

DMD : discussion multi-disciplinaire

EBV : virus d'Epstein-Barr

FGF : facteur de croissance des fibroblastes

FLASH : fast low angle shot

FPI : fibrose pulmonaire idiopathique

FPI-f : fibrose pulmonaire idiopathique familiale

FPI-s : fibrose pulmonaire idiopathique sporadique

GAP score : genre, âge, physiologie score

IRM : imagerie par résonance magnétique

kV : kilo Volt

LBA : lavage broncho-alvéolaire

MMP-x: métalloprotéinase matricielle de type x
mAs : milliampère-seconde
MinIP : intensité de projection minimale
MIP : intensité de projection maximale
mSv: millisievert
OR : odds-ratio
PBV : volume sanguin pulmonaire
PBF : débit sanguin pulmonaire
PDGF : facteur de croissance plaquette-dérivé
PETRA : pointwise encoding time reduction with radial acquisition
PIC : Pneumopathie interstitielle commune
ROI : région d'intérêt
SHH: sonic hedgehog
SSA : anticorps spécifique du Sjögren de type A
SSB : anticorps spécifique du Sjögren de type B
SSFP : steady-state free precession
SUV : standardized uptake value
 T_0 : temps d'arrivée du produit de contraste dans la coupe après injection
TDM : tomodensitométrie
TE : temps d'écho
TEP-TDM: tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie
TGF: facteur de croissance transformant
TI : temps d'inversion
TLCO : facteur de transfert du CO
TM6 : test de marche des 6 minutes
TNF : facteur de nécrose tumorale
TOF : temps-de-vol
TR : temps de répétition
TRICKS : imagerie temporelle en contraste cinétique
TTM : temps de transit moyen
TTP : temps jusqu'au pic perfusionnel
USPIO : ultra petites particules d'oxydes de fer
UTE : temps d'écho ultra court
VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

VIBE : volumetric interpolated breath-hold examination

VPP : valeur prédictive positive

PARTIE I. FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE

I.1 Contexte général

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie pulmonaire interstitielle chronique et progressive, dans laquelle l'interstitium, le tissu de soutien du poumon est primitivement atteint. Elle est ubiquitaire, mais serait plus présente en Europe et en Amérique du Nord. La FPI est définie par la présence de paramètres radiologiques et/ou anatomo-pathologiques, en l'absence d'étiologie alternative retrouvée.

Les anomalies débutent au niveau du poumon basal et périphérique et vont s'étendre progressivement à l'ensemble du parenchyme pulmonaire. Il n'y a pas d'atteinte extrapulmonaire connue à ce jour.

La maladie se présente sous forme sporadique ou plus rarement familiale, et se manifeste généralement sous forme de dyspnée et d'une toux, à l'origine d'une altération de la qualité de vie du patient. Compte-tenu de l'insuffisance respiratoire induite par la diminution de l'hématose sanguine, l'évolution est rapide et péjorative, avec engagement du pronostic vital. La standardisation des méthodes diagnostiques avec des critères cliniques, radiologiques et anatomo-pathologiques a permis un diagnostic plus précoce, et l'apparition de thérapeutiques médicamenteuses disponibles en soin courant de prévenir la dégradation de la qualité de vie.

I.2 Épidémiologie

La fibrose pulmonaire idiopathique est la pneumopathie interstitielle chronique la plus fréquente. Bien qu'elle soit considérée comme une maladie rare, son incidence serait équivalente à celles du cancer de l'estomac ou du testicule (1). Il s'agit d'une maladie ubiquitaire, mais qui serait plus présente en Europe et en Amérique du Nord (incidence évaluée à 3-9 cas pour 100 000 personnes-années), qu'en Amérique du Sud (0.4-1.2 pour 100 000 personnes-années) et en Asie de l'Est (1.2-3.8 pour 100 000 personnes-années)(1). Les données des autres continents sont, à ce jour, relativement limitées. La prévalence de la maladie est difficile à évaluer, elle est variable en fonction des sources mais également des critères de définition de la maladie utilisés. Les dernières recommandations émises en 2018 pour le diagnostic de FPI (2) devraient permettre d'uniformiser les pratiques mais il existe actuellement peu d'études épidémiologiques utilisant les nouveaux critères. Une étude réalisée sur la

population des plus de 65 ans aux États-Unis, sur une période de 10 ans (2001-2011), a estimé dans cette population une incidence de 93.7 cas pour 100 000 personnes-années (95% IC 91.9-95.4), avec une prévalence en augmentation, de l'ordre de 202.2 cas pour 100 000 personnes en 2001 contre 494.5 cas pour 100 000 personnes en 2011 (3). La précision récente des critères diagnostiques de la FPI et la généralisation de la réalisation d'examen tomodensitométriques chez les patients symptomatiques peuvent conduire à augmenter le nombre de diagnostics de FPI chez les plus de 65 ans.

Le plus important risque d'origine démographique est l'âge du patient (4). La maladie survient préférentiellement dans la sixième ou la septième décennie. Elle est très rare avant l'âge de 50 ans, et dans ce cas est le fait le plus souvent d'une forme familiale (5) ou doit alors faire reconsidérer le diagnostic. L'augmentation de l'incidence chez les plus de 65 ans serait contrebalancée par une diminution de l'incidence chez les 18-64 ans (6), ce qui est probablement en rapport avec l'amélioration des critères diagnostiques, permettant de réduire le nombre de patients jeunes souvent diagnostiqués à tort comme atteints de FPI.

La plupart des études s'accordent en faveur d'une prépondérance masculine de la maladie, de l'ordre de 73% d'hommes atteints (7). L'influence des facteurs ethniques et culturels dans le développement de la FPI n'est pas démontrée.

Le pronostic de la maladie est médiocre, avec une médiane de survie évaluée entre 3 et 5 ans en l'absence de traitement (8). Dans une méta-analyse sur des données internationales, le taux de mortalité brute varie de 3 à 9 pour 100 000 habitants, il serait plus bas en Nouvelle-Zélande, en Espagne et en Suède et plus élevé au Royaume-Uni et au Japon (9). Il serait de l'ordre de 5 à 8 pour 100 000 habitants aux États-Unis (1).

Les facteurs de mauvais pronostic sont l'âge avancé, le sexe masculin, la présence de comorbidités, notamment cardio-vasculaires et un index de masse musculaire bas. Les autres facteurs prédictifs de mortalité sont la dyspnée de repos, l'oxygénothérapie, la présence d'exacerbation aiguë de la maladie, l'altération des paramètres des épreuves fonctionnelles respiratoires (capacité pulmonaire totale, capacité vitale forcée, capacité de diffusion de l'oxygène) et du test de marche des 6 minutes (10).

I.3 Physiopathologie

Les poumons sont le siège d'agressions répétées au cours de leur histoire naturelle. En temps normal, une cascade de processus biologiques permet de s'affranchir de l'agression et de réparer la ou les anomalies. Cependant, des dommages de l'épithélium alvéolaire répétés chez des patients avec des susceptibilités génétiques individuelles et des recombinaisons épigénétiques stochastiques, peuvent être à l'origine d'une sénescence épithéliale cellulaire et de la production de médiateurs cellulaires pro-fibrotiques, l'activation de cellules mésenchymateuses induisant une réponse cellulaire inadaptée et conduisant éventuellement au développement d'une FPI.

Les dernières données de la littérature indiquent que la FPI prend son origine d'une activation aberrante de l'épithélium, qui produit des facteurs de croissance, de migration et de différenciation de fibroblastes en myofibroblastes actifs. Ces myofibroblastes sécrètent de façon dérégulée de la matrice extracellulaire, qui est à l'origine de la désorganisation architecturale.

Quelques facteurs de risque ont été identifiés dans la pathogénie de la FPI, notamment certaines expositions environnementales, le tabagisme, des infections virales chroniques et certaines comorbidités. Les cellules épithéliales alvéolaires, principalement de type 2 (AEC2) sont primitivement affectées. Ces cellules ont des rôles sécrétoires (surfactant), métaboliques et immunologiques, et sont des progéniteurs de cellules alvéolaires de type 1 (AEC1) responsables des échanges gazeux. Les AEC2 permettent donc le renouvellement de l'épithélium alvéolaire cellulaire. Chez les patients atteints de FPI, les AEC2 sont le siège d'une instabilité génomique, d'un raccourcissement des télomères, de changements épigénétiques, de perte de protéinases, de dérégulation des besoins cellulaires, de dysfonctions mitochondriales, de sénescence cellulaire et d'une altération de la communication cellulaire. La FPI est un désordre complexe dans laquelle chacun de ces facteurs est différemment mis en cause en fonction des individus, et dont les acteurs sont les cellules épithéliales alvéolaires, les cellules mésenchymateuses et la matrice extracellulaire (11–13).

I.3.1 Génétique

Le risque d'origine génétique apparaît comme le facteur majeur de développement d'une FPI, évalué à 1/3 de l'ensemble des risques individuels inhérents (14).

Les premières hypothèses d'une responsabilité génétique partielle dans la physiopathologie de la FPI ont émergé après plusieurs observations rapportées de développement de maladies fibrosantes pulmonaires apparaissant à l'âge adulte chez des patients atteints de dyskératose congénitale (15), une maladie congénitale liée à des mutations des télomérases, avec notamment une mise en cause des gènes *TERT* (16,17) et *TERC*(17).

Le terme de fibrose pulmonaire familiale est utilisé quand 2 membres d'une famille sont atteints. Les formes familiales de la maladie seraient moins fréquentes que les formes sporadiques. Une étude allemande rapporte 23% de cas familiaux sur l'ensemble des FPI (18). Cette étude qui comparait les caractéristiques cliniques des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique sporadique (FPI-s) et de fibrose pulmonaire idiopathique familiale (FPI-f) a mis en évidence un âge de diagnostic plus précoce des patients atteints de FPI-f (55,4 ans vs 63,2 ans; $p < 0,001$), et une tendance au déclin plus rapide de la fonction respiratoire (capacité vitale forcée diminuant en moyenne de 4,94% en 6 mois pour les FPI-f contre 2,48% pour les FPI-s ($p = 0,12$), avec des caractéristiques d'exposition tabagique ou d'exposition environnementale égales entre les groupes par ailleurs. Il existait également une tendance au décès plus précoce chez les patients FPI-f ($67,0 \pm 8$ ans vs $71,8 \pm 8$ ans ; $p = 0,059$).

Les principales mutations connues des formes familiales soulignent le rôle de l'épithélium cellulaire alvéolaire dans la genèse de la maladie. Quelques rares variants des gènes *TERT* (qui encode pour la télomérase transcriptase inverse) et *TERC* (qui encode pour des composants de l'ARN télomérase), ainsi que les gènes *DKC1*(19), *TINF2*(20), *RTEL1*(21), *PARN*(21), *NAFI*(22) (encodant pour les systèmes de maintenance des télomères) représentent environ 25% des cas de FPI familiales. La mutation de ces gènes est à l'origine de télomères plus courts en particulier au sein des AEC2. Ces télomères raccourcis se retrouvent également dans les cas de FPI sporadiques par rapport aux sujets contrôles du même âge, sans qu'aucune mutation actuellement connue ne soit retrouvée (23). Les cellules AEC2 peuvent également être atteintes au niveau de la chaîne de synthèse du surfactant, notamment en cas de mutation du gène *SFTPC*, exclusivement exprimé par les AEC2, codant pour la protéine C du surfactant. Cette mutation peut être à l'origine de dysrégulation protéasique, de stress réticulo-endoplasmique qui peuvent favoriser la dédifférenciation épithéliale (24).

En 2011, Seibold *et al* ont réalisé une large étude de séquençage génétique chez des patients atteints de FPI-s et FPI-f. Une seule variation nucléotidique (transversion G>T) du promoteur du gène codant pour la mucine 5B (variant rs35705950 du gène *MUC5B*) du chromosome 11 était présente dans 34% des FPI-f et 38% des FPI-s, contre 9% des contrôles ($p < 0.001$). Cette mutation serait donc impliquée à la fois dans le cadre des FPI sporadiques et des formes familiales (25). *MUC5B* joue un rôle important dans la clairance muco-ciliaire et dans la défense de l'hôte, son rôle n'est pas clairement défini dans la genèse de la FPI. Paradoxalement, les patients présentant ce variant de promoteur ont une survie égale à ceux ne présentant pas ce variant. D'autres mutations, comme les variants de *SFTPC*, *SFTPA2*, *SFTPB*, *ABCA3*, *ELMOD2*, *NF-1*, *NKX-2*, *HPS-1* à 8, *AP-3B1*, *FAM111B*, *TOLLIP*, *OBFC1*, *DSP*, et *DPP9* seraient également impliqués (26–28). Certaines de ces mutations sont résumées dans le **Tableau 1** (liste non exhaustive).

Tableau 1: Principaux gènes associés aux fibroses pulmonaires.

Gène	Fonction	Maladies associées à la fibrose pulmonaire idiopathique	Transmission
<i>TERT-TR-TINF2/DKCI</i>	Télomérase	Dyskératose congénitale, Téломéropathie	Autosomique dominant/récessif liée à l'X
<i>SFTPC-SFTPA2/SFTPB-ABCA3</i>	Surfactant	Cancer du poumon, Syndrome emphysème-fibrose	Autosomique dominant/récessif
<i>ELMOD2</i>	Réponse antivirale		Monogénique (mutation non identifiée)
<i>NF-1</i>	Suppresseur de tumeur	Neurofibromatose	Autosomique dominant
<i>NKX-2</i>	Facteur de transcription	Neuropathie, Hypothyroïdie	Autosomique dominant
<i>HPS-1</i> à 8/ <i>AP-3B1</i> <i>FAM111B</i>	Lysosomes Inconnu	Hermansky-Pudlak, Myopathie, poïkilodermie	Autosomique récessif/ Autosomique dominant

D'après : *Familial pulmonary fibrosis*, Borie R. (28)

Certaines équipes recommandent de rechercher ces variants chez les patients atteints de pneumopathies interstitielles idiopathiques familiales ou en cas de suspicion de syndrome des télomères courts (29). Dans le cas de la FPI, en l'absence d'historique familial suspect, la recherche de ces mutations n'est pas recommandée.

I.3.2 Facteurs environnementaux

Certains facteurs environnementaux peuvent être agressifs sur l'épithélium cellulaire, et pourraient générer un rôle dans le développement d'une FPI. Une exposition environnementale persistante et prolongée, pourrait être à l'origine d'une réponse biochimique et immunologique inadaptée, qui, en cas de prédisposition génétique, pourrait conduire à une réaction fibrosante disproportionnée (**Figure 1**).

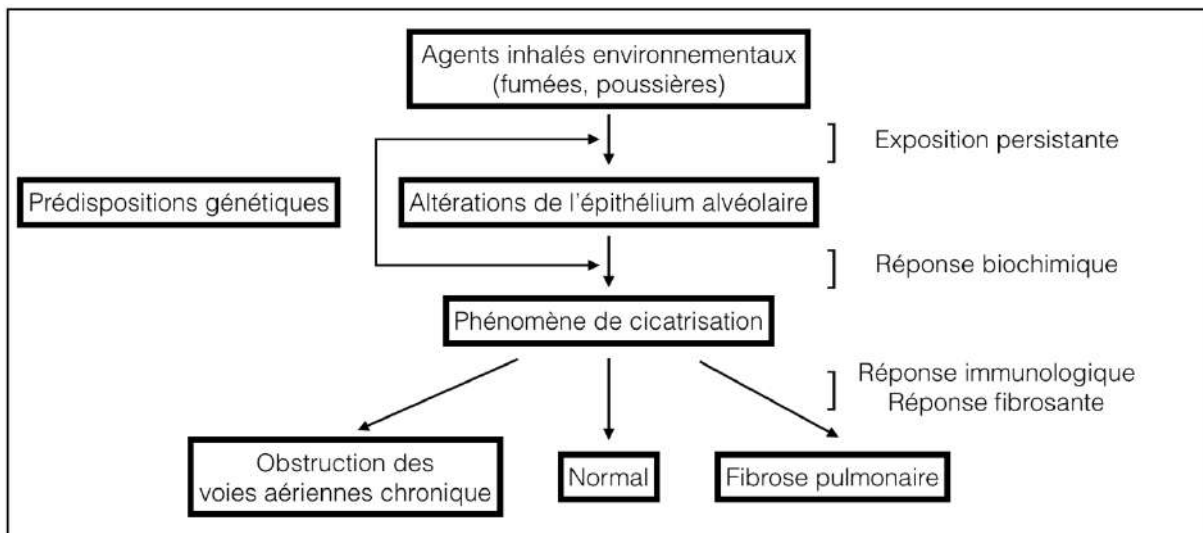


Figure 1 : Quatre variables d'une réponse pulmonaire à un agent inhalé : (1) type d'agent inhalé et persistance, (2) réponse biochimique, (3) réponse immunologique, (4) réponse fibrosante.

D'après : *Is Idiopathic Pulmonary Fibrosis an Environmental Disease? Taskar VS.(30)*

Le cas du tabagisme est le plus marquant, avec un risque d'incidence de la FPI plus élevé que ce soit pour les formes sporadiques ou les formes familiales (OR : odds-ratio : 1,58 [1,27-1,97] chez les patients aux antécédents de tabagisme actif ou en cours) (30). Le poumon du fumeur pourrait évoluer sur une forme emphysémateuse (bronchopneumopathie chronique obstructive BPCO), ou bien fibrosante (FPI), en fonction des variants géniques, des micro-ARN ou des méthylations de l'ADN présentés par l'individu. Par exemple, les voies WNT- β -caténine, Notch, sonic hedgehog-facteur de croissance transformant β 1 (SHH-TGF β 1) sont surexprimées dans le cas de la FPI, inhibées dans le cas de la BPCO. Pour certains auteurs, les

variants géniques orientant vers une évolution fibrosante seraient même protecteurs du développement de l'emphysème (31). Bien que l'évolution du poumon du fumeur sous la forme d'un emphysème centrolobulaire soit nettement plus fréquente que la FPI (prévalence de la BPCO estimée à 7.6% (IC95 6-9.5) (32)), certains variants géniques orienteraient plus vers une orientation fibrosante. Cependant ces phénomènes sont complexes et l'architecture génétique d'un individu peut partager des gènes de susceptibilité pour la FPI et pour la BPCO, et les deux pathologies peuvent être exprimées chez un même individu.

Sous réserve que les méta-analyses ne portent que sur des études cas-témoins, d'autres facteurs environnementaux semblent également jouer un rôle :

- travail en milieu agricole (OR 1,65 [1,20-2,26]),
- exposition au bétail (OR 2,17 [1,28-3,68]),
- exposition aux poussières de bois (OR 1,94 [1,34-2,81]),
- exposition aux poussières de métal (OR 2.44 [1,74-3,40]),
- exposition aux poussières de pierre et à la silice (OR 1,97 [1,09-3,55]) (30).

De nombreuses séries de cas ont évoqué le développement de FPI en lien avec des expositions à des poussières ou des fumées, notamment les travailleurs dans l'industrie du diamant, du lavage automobile, des exploitations laitières, des ateliers de soudure, de l'extraction d'or, cependant aucune étude n'a permis à ce jour de confirmer ou d'infirmer ces hypothèses.

Quelques études ont évoqué une possible imputabilité des micro-organismes dans le développement des FPI. Ainsi, le virus d'Epstein-Barr (EBV) a été détecté dans l'épithélium alvéolaire de patients atteints de FPI (33). Certains herpes virus latents comme le cytomegalovirus, l'EBV ou l'herpès virus associé au sarcome de Kaposi, ont été observés au sein des cellules AEC2, et seraient associés à des marqueurs de stress du réticulum endoplasmique et d'une réponse cellulaire inadaptée dans le cadre de la FPI (34).

Par ailleurs, la flore microbienne pulmonaire dans le cas de la FPI diffère de celle des patients contrôles, avec une charge bactérienne globale plus élevée et des différences en terme de composition. Il existait effectivement une prévalence plus élevée de *Haemophilus* sp., *Neisseria* sp., *Streptococcus* sp. et *Veillonella* sp (35). Leur présence serait associée aux marqueurs cliniques de progression de la maladie, et la flore microbienne pourrait induire une

réponse fibroblastique pro-fibrosante (36). Une étude contrôlée, randomisée, multicentrique est en cours de réalisation, afin de déterminer s'il existe un bénéfice à traiter par antibiotiques (cotrimoxazole ou doxycycline) au long cours, les patients atteints de FPI (37).

Enfin, le reflux gastro-œsophagien serait un facteur pathogène pour l'épithélium alvéolaire cellulaire, par phénomènes d'inhalations chroniques de liquide gastrique, ce d'autant plus que la prévalence du reflux gastro-œsophagien est élevée dans la FPI, et qu'il est le plus souvent cliniquement occulte. Une étude a démontré que 87% des patients FPI ayant réalisé une pH-métrie étaient positifs et que seulement 47% des patients FPI avaient des symptômes de reflux gastro-œsophagien (38).

L'ensemble de ces facteurs est reconnu comme responsable d'agressions chroniques sur l'épithélium alvéolaire, mais il n'a pas été mis en évidence de lien de causalité formel entre ces facteurs et l'apparition ou la progression de la maladie.

I.3.3 Modifications épigénétiques

L'épigénétique permet de moduler de façon réversible l'expression du génome d'un individu, en activant ou au contraire en diminuant la production de protéines codées par le gène concerné. Les changements épigénétiques n'altèrent pas la séquence des gènes, mais peuvent entraîner une activation anormale ou une inhibition de certains gènes. Sous l'influence de l'environnement cellulaire et avec l'âge, de nombreuses modifications épigénétiques apparaissent, avec notamment des méthylations de l'acide désoxyribonucléique (ADN), des pertes d'histones et une dérégulation des micro acide ribonucléiques (microARN) (39).

Ces changements sont de nature stochastique et apparaissent imprévisibles, à l'origine de différences de méthylomes entre les individus. Selon certaines études, les modifications épigénétiques pourraient avoir un rôle majeur dans le développement d'une FPI, avec mise « sous silence » de gènes anti-fibrotiques. De la même façon, des modifications épigénétiques peuvent induire une diminution de l'expression de Fas, récepteur de surface membranaire à l'origine de la mort cellulaire, ce qui va entraîner une résistance à l'apoptose des fibroblastes (40–42).

I.3.4 Acteurs cellulaires

Au cours de la genèse de la FPI, il existe des modifications des populations cellulaires au sein du tissu atteint, avec raréfaction des cellules épithéliales et majoration des populations de fibroblastes et myofibroblastes. Les cellules AEC2 sénescents s'accumulent de façon anormale, à l'origine de sécrétions de multiples médiateurs cellulaires et facteurs de croissance, qui vont interagir avec l'environnement cellulaire. Physiologiquement, l'épithélium pulmonaire est le siège d'un renouvellement cellulaire constant, alternant division / croissance / sénescence / apoptose.

Un modèle en 2 phases a été proposé par Hoare et al (43) :

- La première phase est une activation pro-fibrosante et pro-sénescence des fibroblastes et cellules épithéliales, avec activation de la voie TGF β -NOTCH1, qui régule négativement l'expression de cytokines pro-inflammatoires et des métalloprotéinases.
- La seconde phase est pro-inflammatoire, à l'origine d'une dégradation de la matrice extracellulaire et d'un épurement des cellules sénescents, en lien avec l'implication des facteurs de transcription des protéines de la famille CCAAT/protéines de liaison activatrice beta (C/EBP β).

Dans le cas de la FPI, pour des raisons non élucidées, la deuxième phase est altérée, avec persistance d'un état pro-fibrotique inadapté.

De façon simplifiée, les AEC2 expriment et sécrètent de façon aberrante les facteurs de croissance et les chemokines responsables de la prolifération, de la migration et de l'activation des fibroblastes, ainsi que d'un remodelage de la matrice extracellulaire (44). De nombreux médiateurs sont impliqués, comme le TGF β , le TNF (facteur de nécrose tumorale), des facteurs de croissance (PDGF :facteur de croissance de plaquette dérivé, CTGF : facteur de croissance du tissu conjonctif), des métalloprotéinases (métalloprotéinases matricielles de type x (MMP-x) MMP-1, MMP-7, MMP-19) et des chémokines (CCL2 : chémokine ligand 2, CXCL12 : C-X-C motif chémokine ligand 12). Ces facteurs, sécrétés par les cellules épithéliales, vont entraîner un processus complexe et dynamique caractérisé par la migration et la différenciation de fibroblastes en myofibroblastes, eux-mêmes responsables d'une accumulation de matrice extracellulaire. Dans le même temps, les cellules AEC2 présentent une activation de leur apoptose dans les zones de fibrose, laissant leur place aux myofibroblastes, cellules ayant une activité pro-fibrosante. Dans les zones de poumon atteint, les fibroblastes se différencient en

myofibroblastes contractiles qui deviennent résistants à l'apoptose, ce qui favorise l'accumulation de composants de la matrice extracellulaire (tels que des protéoglycanes, des fibres de collagènes et de la fibronectine) (**Figure 2**). A noter que les péricytes, cellules de la lame basale de l'endothélium des capillaires, impliqués dans l'angiogenèse, seraient des précurseurs des myofibroblastes. Ces péricytes seraient nettement augmentés en nombre dans le poumon de patient FPI (45). Des facteurs de coagulation peuvent être impliqués dans la fibrogénèse, comme le facteur tissulaire (facteur III), le facteur VIIa, le facteur X et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1).

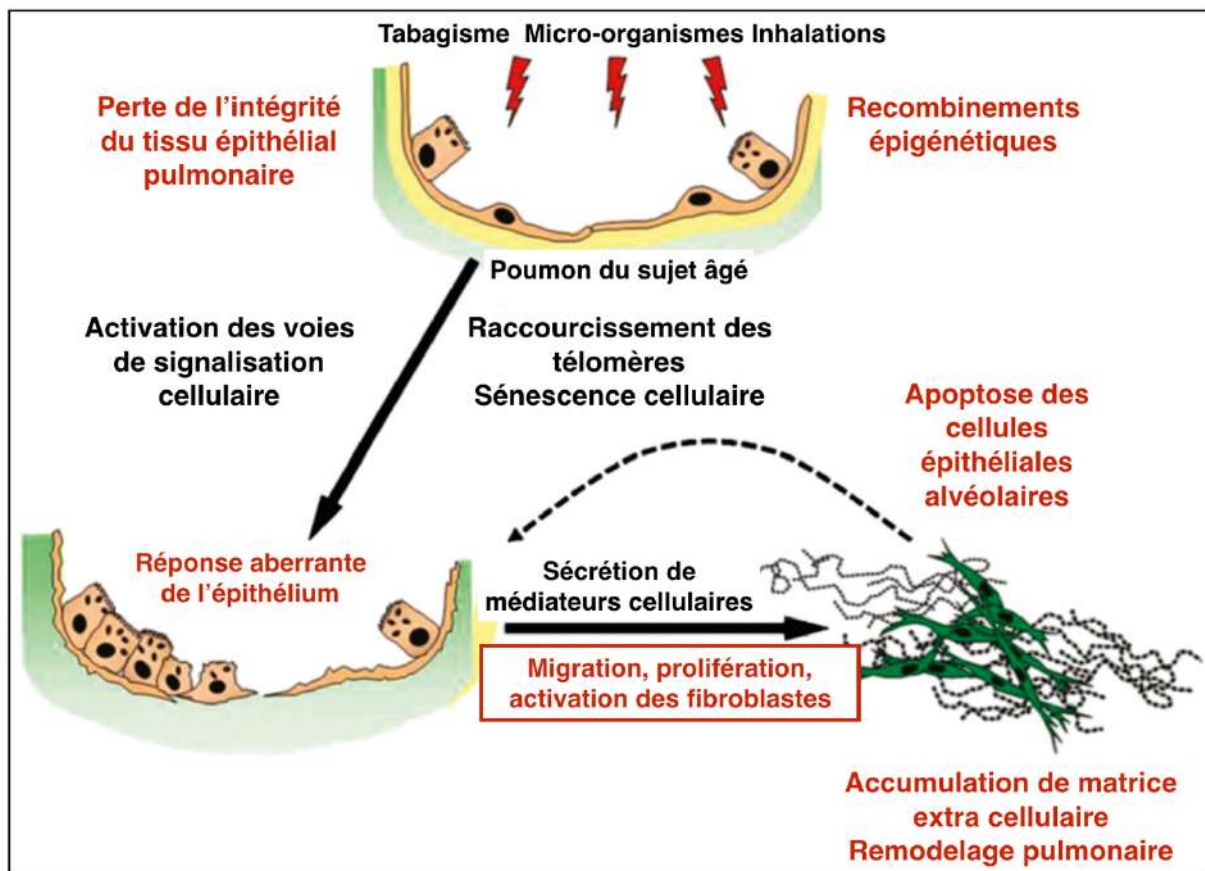


Figure 2 : Modèle cellulaire impliqué dans la pathogénèse de la fibrose pulmonaire idiopathique.

Proposé par : *Revealing the Pathogenic and Aging-related Mechanisms of the Enigmatic Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Integral Model. Selman M, Pardo (45).*

La matrice extracellulaire joue également un rôle dans la pathogénie de la FPI : une étude a démontré une augmentation de la rigidité (module de Young) de la matrice extracellulaire épaissie des poumons atteints de FPI au microscope électronique par rapport aux sujets contrôles (46). Cette matrice extracellulaire aberrante entraîne une boucle de rétrocontrôle positif sur la différenciation des myofibroblastes. La matrice extracellulaire fibrotique est donc

à la fois une cause et une conséquence de l'activation fibroblastique (47).

L'épaississement de la matrice extracellulaire entraîne une diminution des échanges gazeux (hématose) et une diminution de la compliance pulmonaire.

I.3.5 Rôle de la vascularisation

L'implication de troubles de vascularisation dans la pathogénie de la FPI est peu décrite dans la littérature, et est probablement sous-estimée. Certaines études anatomo-pathologiques ont démontré la présence de remaniements vasculaires dans le poumon FPI, s'approchant de ceux retrouvés dans la maladie veino-occlusive pulmonaire ou l'hémangiomatose capillaire pulmonaire. Les lésions retrouvées sont une augmentation de la densité capillaire au sein des septas pulmonaires et une fragmentation des vaisseaux lymphatiques, réduisant ainsi la clairance de l'interstitium. Ces anomalies seraient principalement retrouvées en périphérie des zones fibrosées, tandis que le tissu fibrotique présenterait une réduction du nombre de vaisseaux. En cas d'exacerbation aiguë, il existerait une augmentation considérable de la densité capillaire et de la dilatation de ceux-ci, à l'origine d'un excès de perméabilité capillaire délétère, et d'une persistance au sein de l'interstitium de facteurs pro-inflammatoires (48).

Certains auteurs ont avancé l'hypothèse que l'atteinte vasculaire serait la lésion première, et par des mécanismes physiopathologiques encore non élucidés, à l'origine de la fibrogenèse (49). Des études sur des modèles animaux ont démontré que l'administration de VEGF diminuait la sévérité de l'hypertension pulmonaire mais entraînait une majoration de la fibrose pulmonaire (50). L'administration d'endostatine, un inhibiteur du récepteur du VEGF, entraînerait une protection contre l'évolution de la fibrose pulmonaire induite par la bléomycine, probablement par réduction de l'angiogenèse aberrante et en réduisant l'apoptose de l'épithélium alvéolaire (51). Dans une autre étude sur des modèles de fibrose pulmonaire, l'administration de nintedanib, un traitement validé dans la FPI, a entraîné une nette réduction de la néoangiogenèse, effet qui surpasserait l'effet anti-inflammatoire et l'effet sur la fonction respiratoire (52). Selon ces mêmes auteurs, l'angiogenèse serait une réponse adaptative à l'augmentation du débit sanguin pulmonaire. Une étude observationnelle réalisée sur des examens tomodensitométriques a démontré que la quantité de vaisseaux mesurée dans le parenchyme serait prédictive du taux de décès et du déclin de la capacité vitale forcée à 12 mois (53).

Il faut cependant noter que l'observation d'une augmentation de la densité vasculaire en périphérie de zones de fibrose est souvent retrouvée en histologie dans le cas de fibroses pulmonaires, et que ces modifications vasculaires pourraient être secondaires au processus de fibrose lui-même. Actuellement, le rôle de la prolifération vasculaire est débattu, et pourrait correspondre à une réponse compensatoire à la fibrose pulmonaire sous-jacente, contribuer à la fibrogenèse, être une combinaison de ces deux phénomènes ou être un épiphénomène du processus de fibrose (49).

Points clés : physiopathologie

- **La fibrose pulmonaire idiopathique présente une origine complexe, faisant intervenir :**
 - Une susceptibilité génétique et épigénétique,
 - Des facteurs environnementaux comme évènements déclencheurs,
 - Une dysrégulation de la médiation cellulaire.

- **La conjonction de ces paramètres aboutit à une raréfaction des cellules épithéliales alvéolaire, à une augmentation de la densité de fibroblastes et myofibroblastes, à une augmentation de production de la matrice extracellulaire et de l'épaisseur de celle-ci.**

- **L'hypothèse d'une origine vasculaire à la fibrogenèse est débattue. Il existe néanmoins des altérations de l'architecture microvasculaire qui joueraient un rôle dans le processus inflammatoire.**

- **Les modifications structurales et architecturales pulmonaires entraînent une diminution des échanges gazeux, et une diminution de la compliance pulmonaire.**

I.4 Analyse clinique

I.4.1 Symptômes et signes de la fibrose pulmonaire idiopathique

La fibrose pulmonaire idiopathique est une maladie interstitielle fibrosante, chronique, progressive, limitée au parenchyme pulmonaire (hormis certaines formes génétiques). Les principales caractéristiques cliniques des patients atteints de FPI sont résumées dans le **Tableau 2**.

Tableau 2: Caractéristiques cliniques des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique.

Terrain	Signes généraux	Signes fonctionnels	Signes physiques
Homme Âge > 50 ans Antécédent de tabagisme	Asthénie Anorexie Amaigrissement	Dyspnée d'effort puis de repos Toux sèche	Râles crépitants secs des bases pulmonaires dits « velcro » Acrocyanose Hippocratisme digital Signes négatifs : pas d'argument en faveur d'une connectivite

Source : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/FibrosePulmonaireIdiopathique-FRfrPub7029.pdf>

A noter qu'il est recommandé de réaliser un historique des antécédents médicamenteux du patient afin de ne pas méconnaître une fibrose pulmonaire d'origine iatrogène. Une évaluation précise des expositions professionnelles et environnementales devra également être réalisée, à la recherche d'une fibrose pulmonaire d'origine secondaire (pneumopathie d'hypersensibilité chronique, asbestose...).

I.4.2 Évolution

Les symptômes cliniques précèdent généralement le diagnostic d'un à deux ans dans les pays occidentaux (54). Le retard diagnostic pourrait s'expliquer par le fait que l'ensemble des symptômes apparaissent aspécifiques, parfois attribués à tort à l'âge du patient, son déconditionnement à l'effort ou à d'autres comorbidités (en particulier cardio-vasculaire, ou à l'emphysème lié au tabagisme). La découverte fortuite d'une syndrome interstitiel débutant à la tomodensitométrie oriente parfois le patient vers le spécialiste en pneumologie. Une fois le diagnostic posé, la médiane de survie est seulement de 3 à 5 ans (55) en l'absence de traitement.

L'évolution peut être accélérée à l'occasion d'exacerbations aiguës, qui se présentent cliniquement comme des périodes de dégradation de la fonction respiratoire, typiquement de durée inférieure à 1 mois, souvent accompagnées de fièvre et de signes pseudo-grippaux. L'aggravation respiratoire n'est pas totalement expliquée par une insuffisance cardiaque, une surcharge hydrosodée ou une embolie pulmonaire. Les exacerbations aiguës surviennent majoritairement de façon saisonnière (hiver et printemps), ou à l'occasion de pics de pollution. L'exacerbation aiguë peut être précédée d'une phase d'accélération de la maladie. L'exacerbation aiguë peut être déclenchée par un épisode infectieux, une inhalation, une prise médicamenteuse, une transfusion ou une chirurgie thoracique. Sa fréquence est évaluée à environ 10% par an, son incidence augmentant avec la sévérité de l'atteinte pulmonaire. L'exacerbation marque un tournant dans l'évolution de la maladie, elle est de très mauvais pronostic, avec une survie médiane de l'ordre de 3-4 mois après l'exacerbation (55), représentant la principale cause de mortalité au cours de l'évolution de la FPI. Histologiquement, ces phases d'exacerbations aiguës coïncident avec l'apparition de dommages alvéolaires diffus (56).

Au stade avancé de la maladie, le patient présente une insuffisance respiratoire chronique, avec fréquemment une oxygène-requérance, dont le pronostic est péjoratif.

I.4.3 Complications

Les complications fréquentes, liées à la maladie ou au terrain du patient, sont (prévalence chez les patients FPI) (57):

- Exacerbation aiguë (4.8-28%)
- Hypertension artérielle pulmonaire du groupe 3 (32-85%)

- Ischémie myocardique (4-25%)
- Cancer broncho-pulmonaire (3-22%)
- Infections pulmonaires aiguës ou chroniques (dont les mycobactéries atypiques et *Aspergillus*)
- Embolies pulmonaires (2.7%)
- Apnée obstructive du sommeil (59-90%)
- Dépression (20%)
- Reflux gastro-oesophagien (67-87%)

I.5 Anatomo-pathologie

L'analyse anatomo-pathologique, si elle est réalisée, fait état d'un pattern histologique de pneumopathie interstitielle commune (PIC). A faible grossissement, les anomalies sont représentées par des lésions de fibrose dense, inégales avec :

- Remodelage de l'architecture pulmonaire
- Alternance de parenchyme moins atteint
- Souvent des lésions de rayon de miel

Ces remaniements histo-pathologiques se localisent majoritairement au niveau du parenchyme sous pleural, paraseptal (poumon périphérique). Les signes d'inflammation sont souvent modérés et consistent en une infiltration hétérogène et inégale de lymphocytes et de cellules plasmatiques. Il s'y associe une hyperplasie de l'épithélium bronchiolaire et des cellules alvéolaires de type 2. Les zones fibrotiques sont principalement composées de collagène dense et d'une prolifération fibroblastique et myofibroblastique en agrégats.

L'analyse microscopique du rayon de miel est caractérisée par un tissu fibrotique, contenant de nombreux espaces aériens kystiques se regroupant en cavités jointives, à type de fibrose kystique à parois épaisses, avec perte complète de l'architecture acineuse. Il s'agit à la fois de l'effondrement de multiples alvéoles fibrotiques et de la dilatation du canal et de la lumière alvéolaire (58). Les kystes varient en taille, généralement, mesurant de quelques millimètres à 1 cm de diamètre, ont une épaisseur de paroi variable et sont bordés d'épithélium bronchiolaire métaplasique (59), rempli de mucus et de cellules inflammatoires. Une métaplasie

du muscle lisse au sein de l'interstitium est fréquemment retrouvée dans les zones fibrotiques (**Figure 3**).

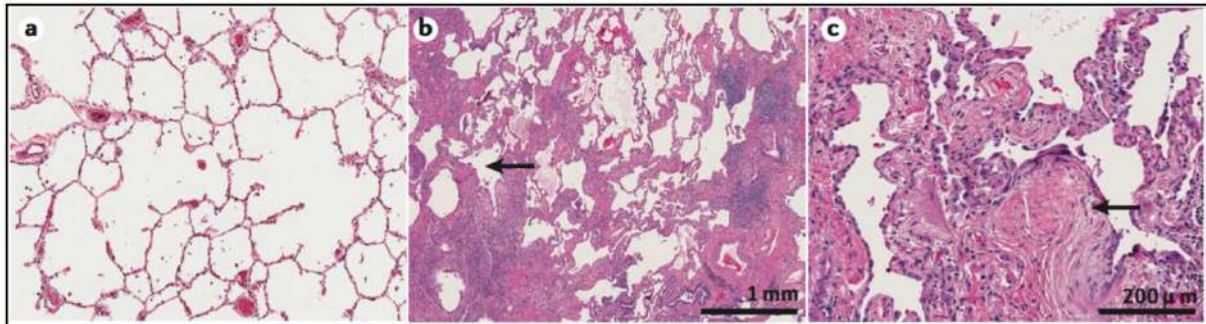


Figure 3: Coupes histologiques de poumon préparées par hématoxyline et éosine.

a) Coupe de poumon chez un sujet sain à faible grossissement représentant des bronchioles, des bronchioles respiratoires, des canaux alvéolaires et des alvéoles. b) Coupe histologique à faible grossissement sur un poumon de patient atteint de FPI. Aspect de micro-rayon de miel (flèche). c) Coupe histologique à fort grossissement de la même coupe que le patient atteint (b). Agrégats de fibroblastes et myofibroblastes proliférants (flèche) qui sont en faveur de zones fibrosantes actives. D'après : *Idiopathic pulmonary fibrosis. Martinez F.J. et al (12)*.

En cas d'exacerbation aiguë, l'analyse anatomo-pathologique retrouve des lésions de dommage alvéolaires diffus, témoignant d'une accélération intrinsèque du processus fibrosant. Bien qu'un épisode infectieux puisse être un événement déclenchant de l'exacerbation, il n'y a pas de signes probant d'infection du tissu en anatomo-pathologie sur les données des biopsies chirurgicales ou autopsiques (56).

L'analyse anatomo-pathologique permet également d'éliminer un diagnostic alternatif, comme une pneumopathie d'hypersensibilité, une exacerbation aiguë de FPI, une pneumonie interstitielle aiguë, une cicatrice fibreuse de pneumonie organisée, une pneumoconiose, une sarcoïdose, une fibro-élastose pleuro-parenchymateuse ou une fibrose interstitielle liée au tabagisme (2).

En fonction des caractéristiques retrouvées en histologie, les lésions peuvent être classées en différents « patterns » histologiques: PIC, PIC probable, PIC indéterminée ou diagnostic alternatif (**Tableau 3**).

Tableau 3: Patterns histopathologiques.

PIC	PIC probable	PIC indéterminée	Diagnostic alternatif
-Fibrose dense avec distorsion architecturale (cicatrisation destructive et/ou rayon de miel) -Prédominance sous-pleurale et/ou paraseptale -Atteinte hétérogène avec zones de poumon moins atteint -Prolifération fibroblastique -Absence de signe en faveur d'un diagnostic alternatif -Tous les éléments doivent être présents	-Certains éléments de la 1 ^{ère} colonne sont présents <p style="text-align: center;"><i>ET</i></p> -Absence de signe en faveur d'un diagnostic alternatif <p style="text-align: center;"><i>OU</i></p> -Rayon de miel isolé	-Fibrose avec ou sans distorsion architecturale, avec des caractéristiques en faveur d'un diagnostic alternatif ou en faveur d'une PIC secondaire à une autre cause -Certains éléments de la 1 ^{ère} colonne sont présents, mais avec d'autres caractéristiques suggérant un diagnostic alternatif	-Caractéristiques d'autres patterns histologiques (par exemple : absence de prolifération fibroblastique ou fibrose) sur l'ensemble des biopsies -Aspects histologiques en faveur d'autres pathologies

D'après : *Diagnosis of Idiopathic fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT practice guideline. Raghu G et al (2).*

I.6 Explorations paracliniques

Les recommandations internationales (2) et françaises (60) proposent la réalisation d'examens complémentaires afin d'éliminer les diagnostics différentiels et de faire le bilan de la pathologie.

I.6.1 Explorations fonctionnelles respiratoires et gaz du sang

Les épreuves fonctionnelles respiratoires montrent en général un trouble ventilatoire restrictif pur caractérisé par :

- Une diminution de la capacité pulmonaire totale < 80 %
- Une diminution homogène des volumes (CV : capacité vitale) et des débits (VEMS : volume expiratoire maximal par seconde) avec un rapport VEMS/CV >70 %.

Il existe également une altération de la fonction « échangeur » du poumon avec une diminution du facteur de transfert du monoxyde de carbone (TLCO) < 70 % de la valeur théorique, témoin d'un trouble de la diffusion alvéolo-capillaire.

En cas d'emphysème pulmonaire associé, les volumes pulmonaires sont préservés et la TLCO est généralement plus altérée, ce qui contraste avec la conservation des volumes.

A noter que les paramètres des explorations fonctionnelles respiratoires peuvent permettre d'évaluer l'aggravation de la pathologie, la diminution de la capacité vitale forcée étant corrélée à un mauvais pronostic (61).

Les gaz du sang peuvent révéler une hypoxémie et une hypocapnie modérée (62).

I.6.2 Lavage broncho-alvéolaire

Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) n'est pas systématique, il sera réalisé si le pattern radiologique n'est pas celui d'une PIC certaine ou si un autre diagnostic est envisagé, comme l'asbestose ou la pneumopathie d'hypersensibilité chronique. Dans le cas de la FPI, la cytologie est relativement aspécifique avec (63):

- une augmentation de la cellularité totale,
 - une élévation du taux de polynucléaires neutrophiles (généralement compris entre 6 et 22 %, contre au maximum 3 % chez les sujets sains)
 - un pourcentage moyen de macrophages évalué entre 49 et 83% (> 85 % chez les patients sains),
 - un pourcentage moyen d'éosinophiles entre 2 et 8% (< 1 % chez les sujets sains)
 - un pourcentage moyen de lymphocytes évalué entre 7 et 27 % (10-15 % chez les sujets sains)
- Une élévation importante du nombre de lymphocytes dans le LBA est en défaveur du diagnostic de FPI. Le ratio CD4/CD8 (cluster de différenciation 4 / cluster de différenciation 8) moyen est de 1,4-7,2 (0,9-2,5 chez les sujets sains).

En cas d'exacerbation aiguë, le LBA est neutrophilique (56).

I.6.3 Bilan biologique

Le bilan biologique systématique recommandé au diagnostic de la FPI est le suivant :

- Numération formule sanguine

- Protéine C-réactive
- Créatininémie
- Transaminases
- γ -glutamyltransférase
- phosphatases alcalines
- Anticorps anti-nucléaires
- Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés
- Facteur rhumatoïde
- Auto-anticorps des myosites

Et en fonction du contexte clinique, le bilan optionnel proposé (liste non exhaustive, dépendant du contexte clinique):

- Analyse génétique
- Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
- Anticorps spécifique du Sjögren A (anti-SSA), et B (anti-SSB)
- Anticorps anti-centromères, anti-topoisomérase
- Anticorps antiARNt-synthétases
- Créatine phosphokinase, myoglobine, aldolase
- Précipitines
- Électrophorèse des protéines plasmatiques
- Immunoélectrophorèse des protéines
- Immunofixation urinaire
- Cryoglobulinémie

I.6.4 Autres examens recommandés

Les autres examens recommandés, afin d'évaluer le retentissement de la maladie, sont :

- Une tomodensitométrie (TDM) thoracique de haute résolution
- Une échographie cardiaque par voie trans-thoracique
- Un test de marche de 6 minutes (TM6) avec mesure de saturation percutanée en oxygène
- La recherche de reflux gastro-œsophagien (pH-métrie, endoscopie digestive haute)
- La recherche d'un syndrome d'apnées du sommeil (polygraphie ventilatoire, polysomnographie).

Enfin, la réalisation d'une biopsie pulmonaire chirurgicale avec analyse histologique est recommandée en l'absence de pattern radiologique de pneumopathie interstitielle commune certaine (voir infra).

I.7 Caractéristiques en imagerie

I.7.1 Radiographie standard

La radiographie de thorax peut-être normale dans les formes débutantes. Les premiers signes radiographiques sont caractérisés par un syndrome interstitiel linéaire, donnant un aspect réticulé bi-basal, généralement symétrique. Avec l'évolution de la maladie, les lésions s'étendent, donnant un aspect de réticulations plus grossières, ou un aspect réticulonodulaire. A un stade avancé de la maladie, il existe une perte de volume aux dépens des bases pulmonaires, et apparaissent des cavités jointives en rayon de miel (64).

I.7.2 Tomodensitométrie thoracique

La TDM thoracique est la pierre angulaire dans la prise en charge de la FPI. Elle permet dans certains cas de s'affranchir d'une preuve anatomo-pathologique pour poser le diagnostic. Ses critères de réalisation doivent être stricts, afin d'améliorer ses performances diagnostiques, et à ce titre, ils sont précisés dans les recommandations internationales (2,65). Ils sont énumérés ci-dessous :

- Acquisition hélicoïdale sans injection de produit de contraste sur l'ensemble du volume pulmonaire,
- Collimation la plus fine possible,
- Pas d'hélice élevé (« pitch »),
- Temps de rotation le plus rapide possible,
- Coupes fines (<1,5mm) pour permettre des reconstructions multiplanaires avec une haute résolution,
- Tension de 120 kiloVolts (kV), 100 kV chez les patients minces, courant < 240 milliampère-seconde (mAs),
- La dose d'une acquisition en inspiration doit être comprise entre 1 et 3 millisievert (mSv),
- L'acquisition en mode ultra-basse dose est, à ce jour, non recommandée,
- Acquisition en procubitus optionnelle en cas d'anomalie douteuse dans les bases pulmonaires, seulement au scanner initial,
- Acquisition en inspiration et en expiration au minimum sur le scanner initial,
- L'acquisition en inspiration doit être réalisée en apnée maximale inspiratoire,
- Les coupes doivent être jointives ou chevauchées,

- Les reconstructions itératives sont possibles.

Les recommandations internationales encouragent les radiologues à utiliser les modes de reconstructions multiplanaires, l'utilisation des fonctions intensité de projection minimale (MinIP) et intensité de projection maximale (MIP) afin d'écartier un diagnostic différentiel.

Les principaux signes TDM retrouvés dans le cadre des FPI sont les suivants (66):

- Une prédominance périphérique, sous pleurale / paraseptale des lésions, parfois asymétrique, toujours hétérogène avec alternance de zones fibrotiques et de parenchyme peu ou pas atteint (**Figure 4**). Les lésions siègent majoritairement dans les parties postérieures des lobes inférieurs et dans les zones antérieures en cas d'atteinte des lobes supérieurs ou du lobe moyen,
- Un gradient baso-apical des lésions, avec une nette prédominance inférieure des lésions, et des sommets qui sont en général épargnés au début de la maladie,

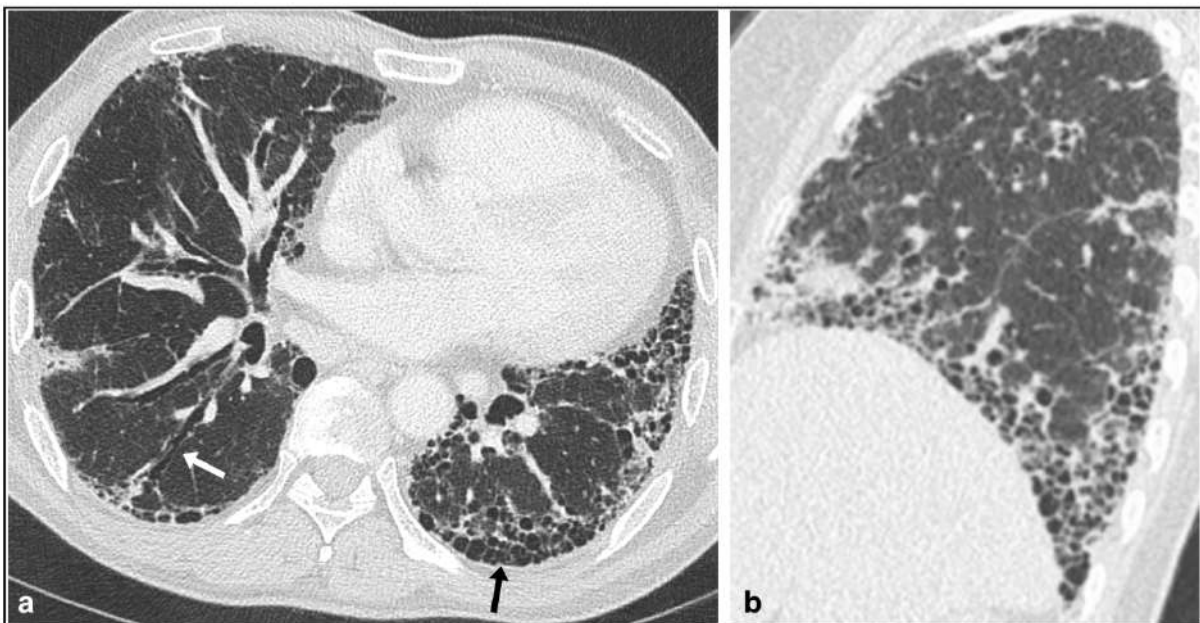


Figure 4 : TDM thoraciques de patients avec caractéristiques de PIC certaine (patients différents).

a) Coupe axiale, présence de réticulations intra-lobulaires, bronchectasies périphériques (flèche blanche) et rayon de miel (flèche noire). Noter l'aspect hétérogène caractéristique, avec alternance de zones saines et de zones de fibrose évoluée. b) Coupe sagittale, montrant l'importance du gradient baso-apical et de la répartition périphérique.

- Des lésions de rayon de miel (58): espaces aériens kystiques de taille généralement comprise entre 3 et 10 mm (mesurant parfois jusqu'à 25 mm), avec des parois fibreuses bien définies, d'épaisseur variable, correspondant histologiquement à du

poumon détruit par la fibrose, ne permettant plus les échanges gazeux. Ils peuvent se superposer en plusieurs couches ce qui leur permet de les différencier des lésions d'emphysème paraseptal. Le rayon de miel ne peut être raccordé en imagerie à une bronche adjacente, ce qui permet de le différencier des bronchiolectasies. Il n'est pas pathognomonique du tableau de PIC et peut être retrouvé dans d'autres pathologies. Il serait le point de départ de la fibrose avec une organisation et une progression de celle-ci se faisant de proche en proche le long de la plèvre (**Figure 5**). La concordance inter observateur dans la reconnaissance du rayon de miel est cependant modérée, avec un coefficient κ de Cohen évalué à 0.48 pour les radiologues généralistes à 0.52 pour les radiologues spécialisés en imagerie thoracique (67),

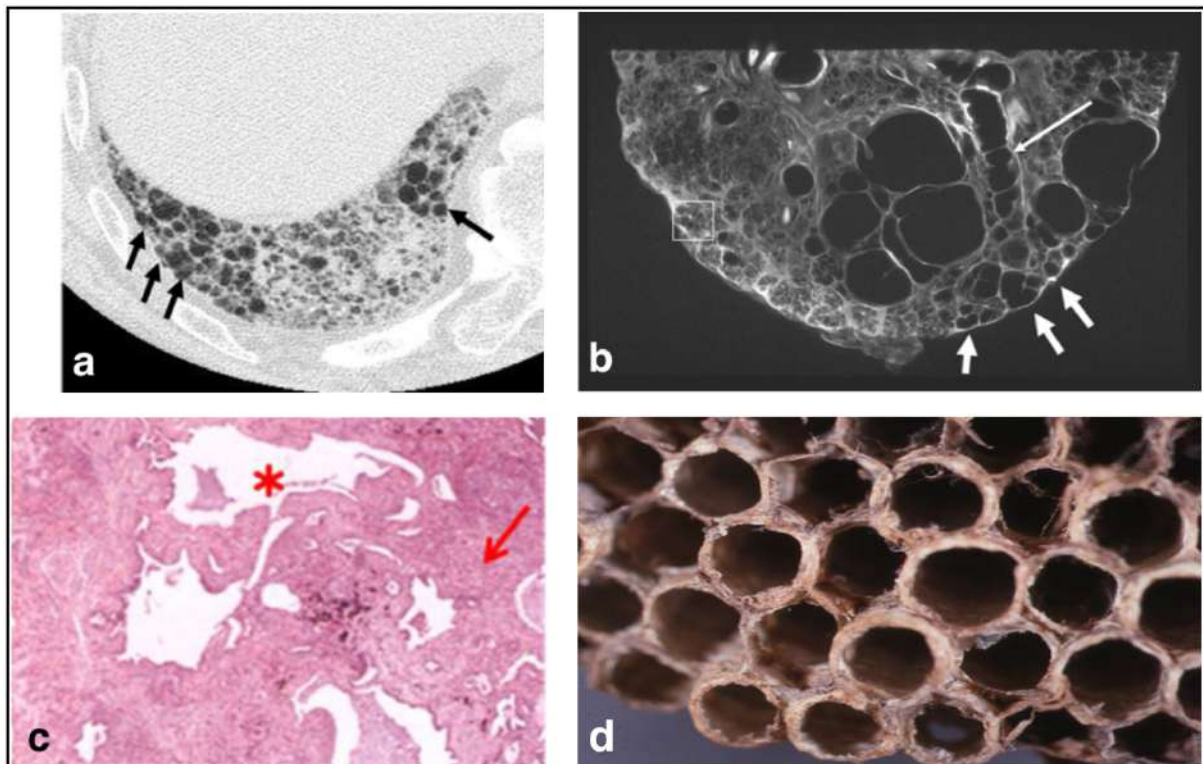


Figure 5 : Corrélation TDM et histologie du rayon de miel.

a) TDM montrant du rayon de miel chez un patient atteint de FPI (flèches noires). b) Radiographie de coupe pulmonaire réalisée post-mortem fixée par la méthode de Heitzman. Zones de rayon de miel (courtes flèches) au niveau des zones sous-pleurales. Présence également de bronchectasies de traction (flèche longue). c) Coupe histologique de rayon de miel fixée par hématoxyline-éosine, grossissement x10. Effondrement de multiples alvéoles fibrotiques (flèche), associée à une dilatation du sac alvéolaire et de la lumière (astérisque). d) Réel nid d'abeille. D'après : *Honeycombing on CT : its definition, pathologic correlation, and future direction of its diagnosis. Johkoh T et al (58).*

- Des bronchectasies de traction périphériques, dont la forme est typiquement « en crosse de hockey ». Ce sont des dilatations irréversibles de la lumière bronchique,

dont le diamètre est supérieur à celui du vaisseau adjacent, à une perte de l'effilement bronchique sur au moins 2 cm ou à une visibilité des bronches à moins de 1 cm de la plèvre,

- Des réticulations intralobulaires, opacités linéaires de petite taille entrecroisées à l'intérieur du lobule pulmonaire secondaire,
- Une perte de volume pulmonaire avec distorsion scissurale, témoignant de l'atteinte fibrosante,
- Une hypertrophie modérée des ganglions lymphatiques médiastinaux (< 15 mm de petit axe) est observée dans 66 % des cas (68),
- Il peut exister des ossifications pulmonaires dendritiformes (**Figure 6**), punctiformes ou ramifiées dans les zones de fibrose (29 % des cas) (69).

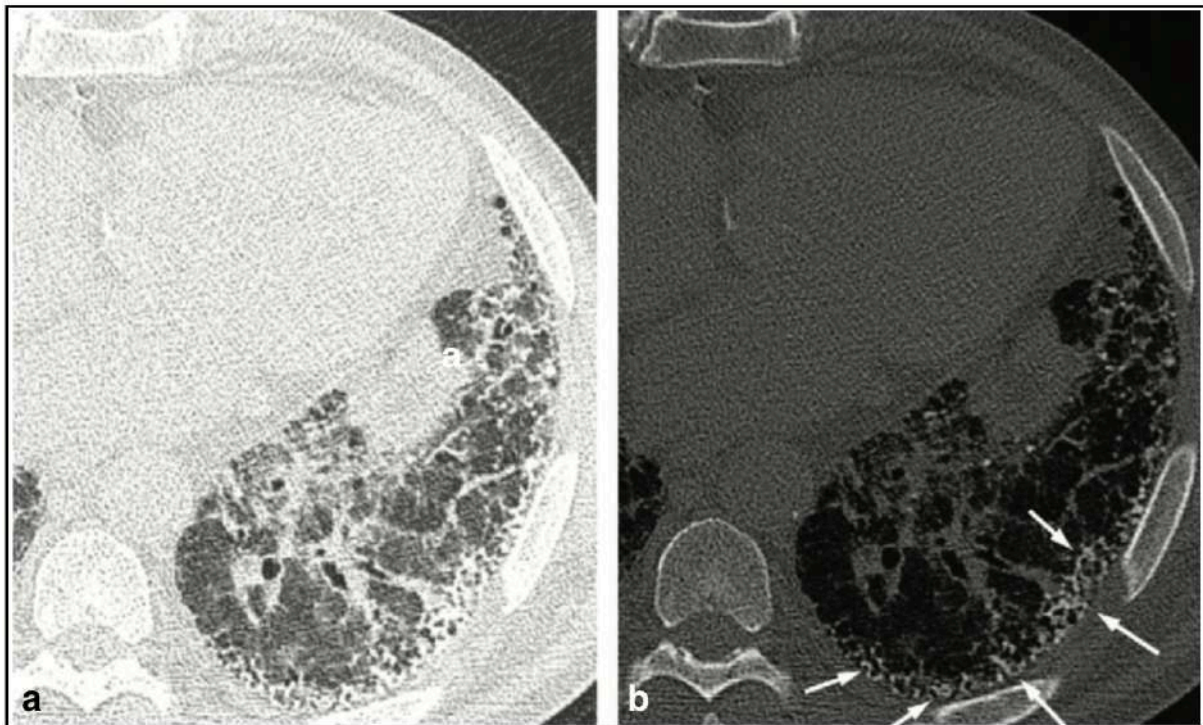


Figure 6 : TDM représentant des ossifications dendritiformes chez un patient atteint de FPI. a) Fenêtre parenchymateuse, zones de fibrose sous pleurale. b) Même coupe en fenêtre osseuse révélant de fines ossifications dendritiques en maillage. D'après : *Diffuse pulmonary ossification in fibrosing interstitial lung disease : prevalence and associations. Egashira R et al (69).*

En cas de suspicion d'exacerbation aiguë, la réalisation d'une TDM thoracique est recommandée. Elle permet de mettre en évidence, en plus des lésions déjà connues, l'apparition de plages en verre dépoli, étendues, bilatérales et homogènes, et/ou des condensations

parenchymateuses, diffuses ou déclinées (**Figure 7**). Les lésions peuvent être périphériques, multifocales ou diffuses, et sont dans ce dernier cas, associées à une mortalité plus élevée (70).

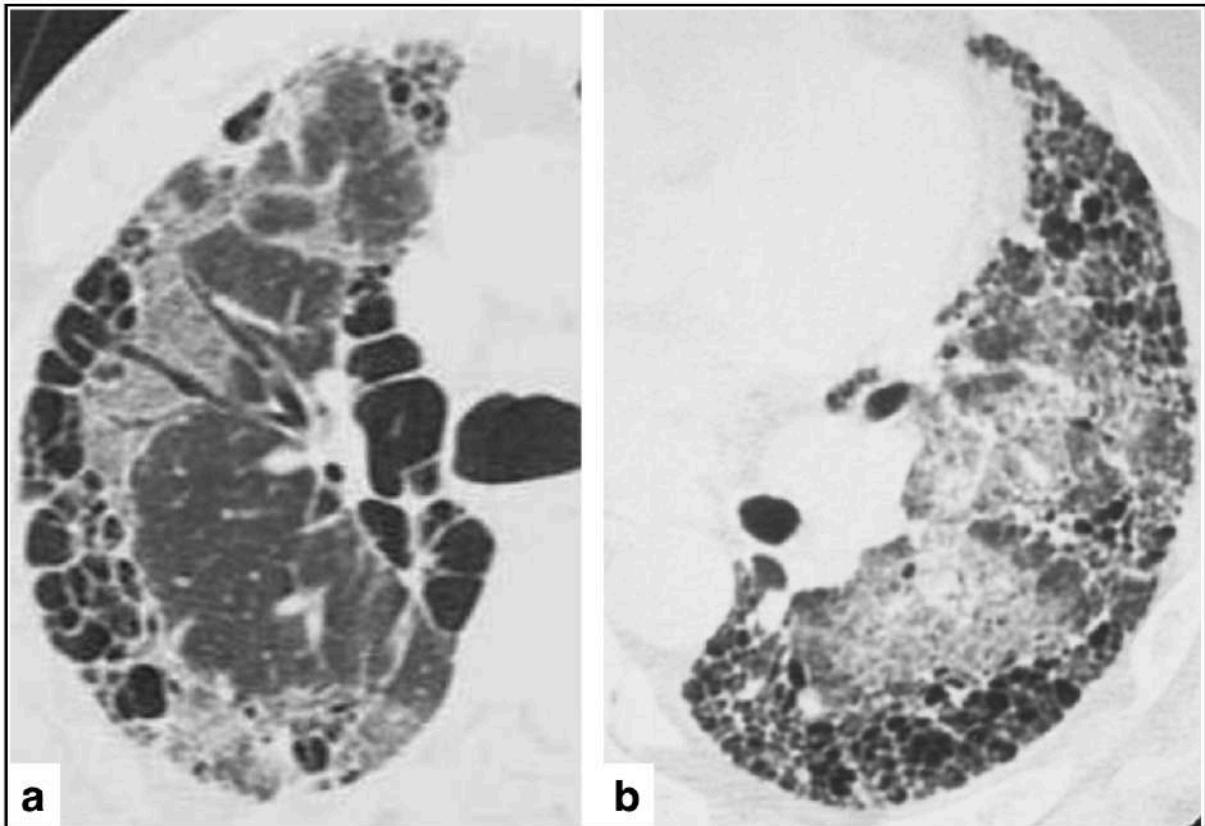


Figure 7 : TDM thoracique réalisée chez des patients en cours d'exacerbations aiguës (patients différents).

a) Plages de verre dépoli périphériques, venant au contact des lésions de rayon de miel sous pleural. b) Patient atteint d'exacerbation de forme diffuse, associant verre dépoli et condensations. D'après : *Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Akira M et al (70).*

L'analyse des images de la TDM permet de classer les anomalies en différents « patterns » radiologiques (**Tableau 4**), qui sont précisés dans les dernières recommandations internationales (2). Le tableau radiologique caractéristique de la FPI est celui de la PIC (pneumopathie interstitielle commune). Le pattern de PIC certaine sur la TDM thoracique à une VPP (valeur prédictive positive) de diagnostic de PIC certaine en anatomo-pathologie évaluée entre 90 et 100% selon les études (71,72). Une minorité de patients présentent des caractéristiques anatomo-pathologiques de PIC certaine, sans remplir les critères TDM de PIC certaine (73).

Tableau 4 : Patterns radiologiques de PIC.

PIC certaine	PIC probable	PIC indéterminée	Diagnostic alternatif
<ul style="list-style-type: none"> -Prédominance basale et sous pleurale -Distribution souvent hétérogène -Rayon de miel avec ou sans bronchectasies/bronchiolectasies de traction périphériques -Possibles légères plages de verre dépoli (signe non prédominant) -Pas d'élément pour un diagnostic alternatif 	<ul style="list-style-type: none"> -Prédominance basale et sous pleurale -Distribution souvent hétérogène -Réticulations intra lobulaires avec bronchectasies/bronchiolectasies de traction périphériques -Possibles légères plages de verre dépoli (signe non prédominant) -Pas d'élément pour un diagnostic alternatif 	<ul style="list-style-type: none"> -Prédominance basale et sous pleurale -Discrètes réticulations, possible légère distorsion ou plage de verre dépoli (« pattern de PIC débutante ») -Distribution ou caractéristiques TDM ne suggérant aucune étiologie spécifique (PIC réellement indéterminée) 	<ul style="list-style-type: none"> -Distribution péribronchovasculaire, périlymphatique, atteinte apicale ou champs pulmonaires moyens -Présence de kystes, mosaïque d'atténuation marquée, verre dépoli prédominant, nodules, notamment centrolobulaires, micronodules profus, condensation -Autres signes devant faire suspecter d'autres pathologies: <ul style="list-style-type: none"> Plaques pleurales (asbestose) Dilatation œsophagienne (connectivite) Érosions claviculaires distales (polyarthrite rhumatoïde) Épanchements ou épaissements pleuraux (connectivite ou iatrogène) Adénomégalies extensives (autres étiologies)

D'après : *Diagnosis of Idiopathic fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT practice guideline. Raghu G et al (2).*

I.7.3 Imagerie par résonance magnétique

Les différentes modalités de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pulmonaire utilisées et les caractéristiques sémiologiques des lésions de la FPI seront détaillées dans la partie II. L'IRM pulmonaire n'est à ce jour pas réalisée en pratique courante, sa réalisation n'est pas recommandée hors recherche clinique dans la prise en charge de la FPI.

I.7.4 Médecine nucléaire

La tomographie par émission de positons (TEP-TDM) n'est pas recommandée en pratique courante dans le diagnostic de la FPI. L'utilisation du fluorodésoxyglucose marqué au ¹⁸fluor (¹⁸F-FDG) montrerait cependant une fixation du traceur radioactif sur les lésions de rayon de miel, sur les réticulations, et dans une moindre mesure, sur les plages de verre dépoli

(74) (**Figure 8**). Certains auteurs considèrent que la TEP-TDM au ^{18}F -FDG révélerait des modifications métaboliques précoces dans des zones morphologiquement saines en TDM (75). La TEP-TDM au ^{18}F -FDG pourrait également être utilisée comme facteur pronostic, le standardized uptake value (SUV) moyen serait inversement corrélé à la CVF et à la TLCO des patients (76,77). Une équipe a proposé l'utilisation d'un traceur ^{68}Ga Gallium couplé à la collagen-binding-protein-8 (^{68}Ga -CBP8), qui se fixerait sélectivement sur le collagène de type 1 au niveau des zones de fibrose (78). Cependant l'étude portait sur de faibles effectifs, et la spécificité de ce radio-traceur reste à définir.

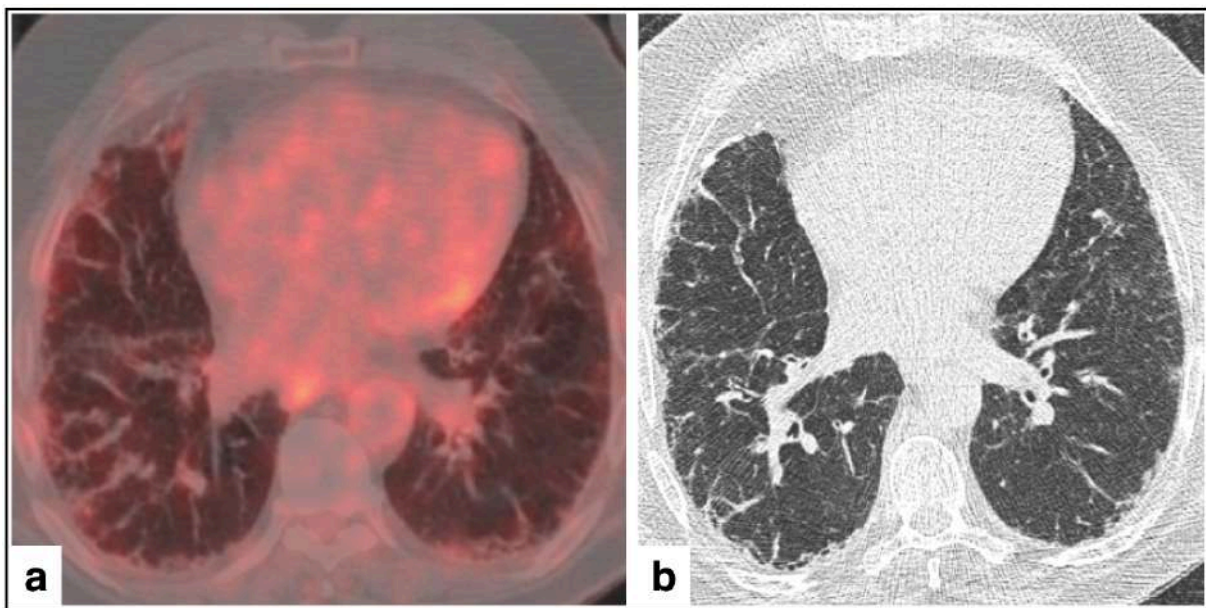


Figure 8 : TEP-TDM au ^{18}F -FDG chez un patient atteint de FPI.

a) Coupe axiale fusionnée TEP-TDM retrouvant un hypermétabolisme en regard des réticulations et du rayon de miel, dans les régions sous-pleurales. b) Coupe TDM réalisée en inspiration correspondant à l'image a) montrant les anomalies structurales.

I.8 Démarche diagnostique

Le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique est posé devant (2):

- 1) La présence d'un pattern TDM de PIC certaine
- 2) La combinaison spécifique de patterns TDM et histologique (voir **Tableau 5**)
- 3) L'exclusion des autres causes de pathologies pulmonaires interstitielles (connectivites, expositions médicamenteuses et environnementales, etc.) associé au point 1) ou 2).

L'algorithme diagnostique de la fibrose pulmonaire idiopathique est présenté sur la **Figure 8**. Les recommandations précisent qu'en cas de nécessité de biopsie pulmonaire chirurgicale, celles-ci doivent intéresser 2 à 3 lobes différents, car les anomalies histologiques peuvent différer selon les segments.

Tableau 5 : Diagnostic de la FPI basé sur les patterns TDM et histo-pathologiques.

Suspicion de FPI		Pattern anatomo-pathologique			
		PIC certaine	PIC probable	PIC indéterminée	Diagnostic alternatif
Pattern TDM	PIC certaine	FPI	FPI	FPI	Non FPI
	PIC probable	FPI	FPI	FPI probable*	Non FPI
	PIC indéterminée	FPI	FPI probable*	FPI indéterminée**	Non FPI
	Diagnostic alternatif	FPI probable* / Non FPI	Non FPI	Non FPI	Non FPI

*La FPI est le diagnostic probable si les éléments suivants sont présents :

- Broncheectasies de traction modérées à sévères (définies par des broncheectasies légères dans 4 lobes pulmonaires ou plus, incluant comme un lobe la lingula, ou broncheectasies modérées à sévères dans 2 lobes pulmonaires ou plus) chez un homme de > 50 ans ou une femme > 60 ans
- Réticulations extensives (>30 % des champs pulmonaires) au TDM et âge > 70 ans
- Élévation des neutrophiles et/ou absence de lymphocytose au sein du liquide de LBA
- Discussion multidisciplinaire en faveur du diagnostic de FPI.

**FPI indéterminée

- En l'absence de biopsie satisfaisante, ne doit pas être considérée comme une FPI
- Après une biopsie satisfaisante, doit être reclassée dans un diagnostic plus spécifique après discussion multidisciplinaire.

D'après : *Diagnosis of Idiopathic fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT practice guideline. Raghu G et al (2).*

Lorsqu'un diagnostic de FPI est suspecté, il est recommandé de présenter le dossier en discussion multi-disciplinaire (DMD).

Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) n'est pas systématique, il sera réalisé si le pattern radiologique n'est pas celui d'une PIC certaine ou si un autre diagnostic est envisagé, comme l'asbestose ou la pneumopathie d'hypersensibilité chronique. Le LBA n'est pas recommandé en cas de pattern TDM de PIC certaine.

La biopsie pulmonaire chirurgicale est recommandée de façon conditionnelle, en cas de pattern TDM de PIC probable, et de façon forte en cas de PIC indéterminée ou de diagnostic alternatif. Pour les patients dont les images TDM remplissent les critères de PIC certaine, la

biopsie pulmonaire chirurgicale n'est pas recommandée. Les recommandations ne se prononcent pas quant à la réalisation de cryobiopsies transbronchiques à la place des biopsies chirurgicales, dont la réalisation doit dépendre des habitudes de chaque centre. Il n'a pas été émis de recommandation pour ou contre la réalisation de biopsies transbronchiques, technique à évaluer en fonction du patient et des habitudes du centre, au cas par cas. Compte-tenu de l'importance des faux positifs et faux négatifs des biomarqueurs sériques (metalloprotéinase matricielle de type 7, surfactant protein-D, chemokine-ligand-8, KL-6) leur dosage n'est pas recommandé dans le diagnostic de FPI (2).

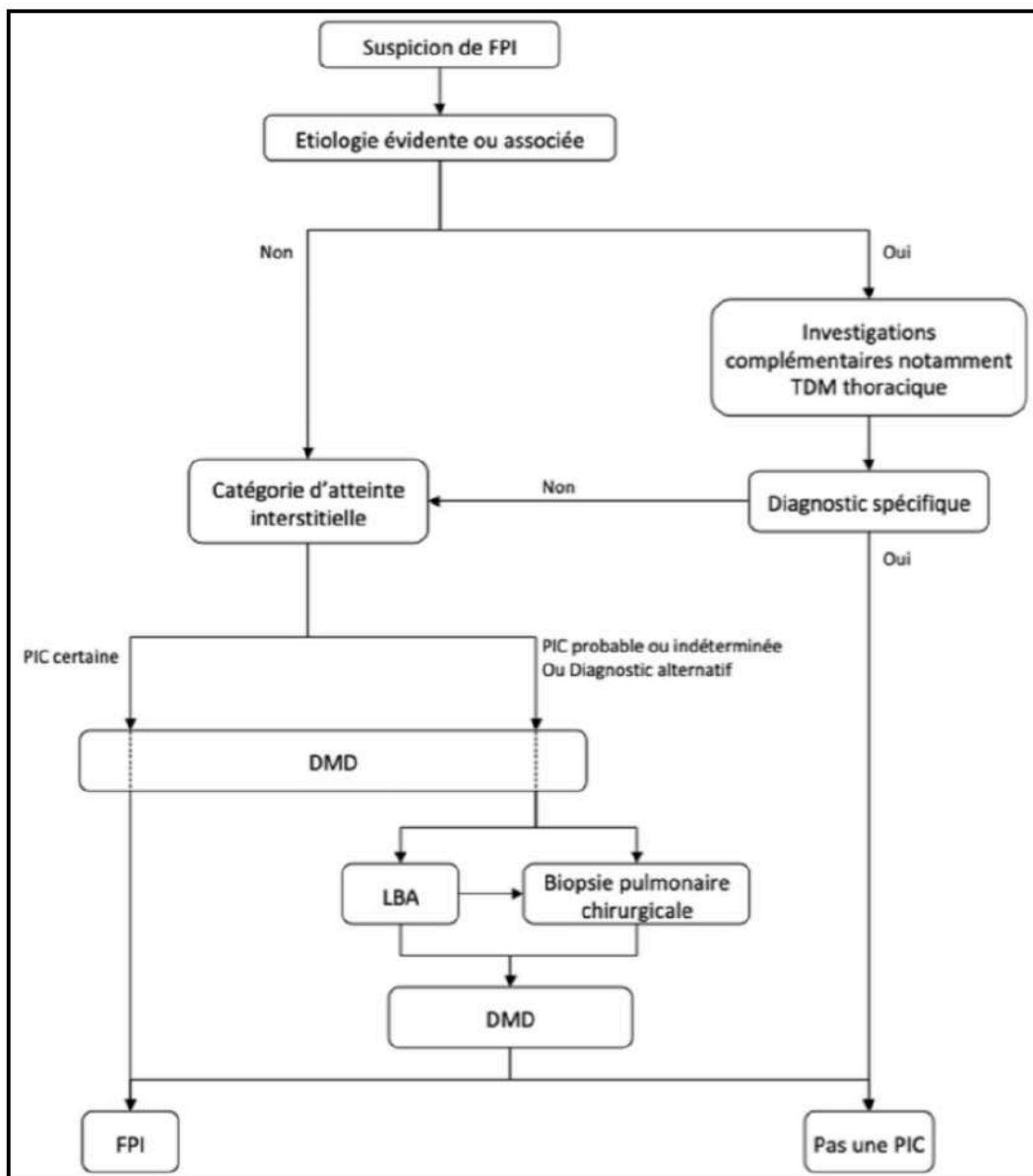


Figure 9 : Algorithme diagnostique de la fibrose pulmonaire idiopathique.

LBA : lavage-broncho alvéolaire ; DMD : discussion multi-disciplinaire

D'après : *Apports de la classification ATS/ERS/JRS/ALAT 2018 au diagnostic de la fibrose pulmonaire idiopathique. Lantuejoul et al (65).*

Points clés : diagnostic

- **Le diagnostic de FPI repose sur un faisceau d'arguments cliniques, paracliniques et radiologiques, et doit être proposé à l'issue d'une discussion multidisciplinaire.**
- **En cas de pattern TDM de PIC certaine, et en l'absence d'éléments orientant vers un diagnostic alternatif, le diagnostic peut se substituer du LBA, de la biopsie pulmonaire et de l'anatomo-pathologie.**
- **En l'absence de pattern de PIC certaine à la TDM, et en l'absence d'éléments orientant vers un diagnostic alternatif, le diagnostic de FPI s'appuiera sur la corrélation des données radiologiques et anatomo-pathologiques.**

I.9 Critères pronostics

Les critères de mauvais pronostics au diagnostic sont (54) :

- L'âge, le sexe masculin
- L'importance de la dyspnée, avec une valeur de la TLCO < 40% de la valeur théorique, une saturation percutanée en oxygène < 88% en air ambiant au cours du test de marche des 6 minutes (TM6)
- L'importance du rayon de miel sur le TDM
- Une hypertension pulmonaire pré-capillaire

Les critères de mauvais pronostic au cours de l'évolution sont :

- La survenue d'une exacerbation aiguë
- L'aggravation de la dyspnée, avec diminution de la CVF de 10 % ou plus en valeur absolue de la CVF théorique, diminution de la TLCO de plus de 15 % en valeur absolue ou relative en 6 mois, diminution de la distance parcourue au TM6 de plus de 50 mètres, aggravation de l'étendue de la fibrose au TDM thoracique.

I.10 Principes thérapeutiques

L'ensemble des données portant sur le traitement sont tirées des recommandations françaises datant de 2017 (60).

I.10.1 Traitements à visée anti-fibrosante

- La pirfénidone (Esbriet[®]) est une molécule ayant une activité anti-inflammatoire, anti-fibrosante et anti-oxydante agissant en inhibant la synthèse du TGF- β . L'efficacité de la pirfénidone a été évaluée par deux études (CAPACITY) de phase III, contrôlées contre placebo en double aveugle (79). Les études ont mis en évidence une supériorité contre placebo de la pirfénidone avec :
 - diminution du déclin de la CVF après 72 semaines de traitement,
 - diminution du pourcentage de patients ayant une dégradation de la CVF ≥ 10 % après 72 semaines de traitement,
 - limitation de perte de distance moyenne parcourue au TM6 après 72 semaines de traitement,

- augmentation de la durée de survie sans progression.

Ces résultats ont été confirmés par l'étude ASCEND (80). L'analyse groupée des études CAPACITY et ASCEND retrouvait une diminution significative du risque de décès à 1 an chez les patients FPI traités par pirféridone contre placebo en termes de décès toute cause de 48 % (Hazard ratio (HR), 0,52 ; 95 % IC 0,31 – 0,87 ; $p = 0,01$) et de décès liés à la FPI de 68 % (HR, 0,32 ; 95 % IC, 0,14 – 0,76 ; $p = 0,006$) ((80). Les effets indésirables sont principalement digestifs, cutanés et neurologiques, presque toujours d'intensité faible à modérée.

- Le nintédanib ésilate (Ofev©) est une molécule anti inflammatoire et anti fibrosante, inhibitrice de tyrosine kinase, ciblant principalement les récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGF), PDGF et facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Il diminue l'activité des fibroblastes et myofibroblastes ainsi que la sécrétion de matrice extracellulaire et interfère avec la voie du TGF- β . L'efficacité du nintédanib a été évaluée dans l'essai randomisé en double aveugle de phase II (essai TOMORROW) (81). Après 12 mois de traitement versus placebo, ont été observé un ralentissement du déclin respiratoire (CVF), à une diminution de l'incidence des exacerbations et à une stabilisation du score respiratoire de Saint-George. Deux autres essais cliniques similaires (INPULSIS-1 et INPULSIS-2) (82) ont par la suite été réalisés. Après 52 semaines de traitement, on observait un ralentissement du déclin de la CVF, une réduction significative du nombre d'exacerbations. L'analyse groupée des essais TOMORROW et INPULSIS a montré une tendance non significative à la réduction de mortalité de toute cause et de cause respiratoire (83). Les principaux effets indésirables sont de nature digestive et apparaissent dose-dépendants, ils sont d'intensité légère à modérée.

Les traitements anti-fibrosants sont indiqués en cas de diagnostic confirmé de FPI, de sévérité légère à modérée, définie par une CVF ≥ 50 % de la normale théorique, et une TLCO ≥ 30 %. Le traitement peut être débuté dès que le diagnostic est établi. Le choix entre la pirféridone et le nintédanib doit se faire en fonction des contre-indications de chaque traitement et des interactions médicamenteuses. Ils ne doivent pas être utilisés en association.

I.10.2 Autres traitements possibles

Compte tenu de ses effets indésirables, la corticothérapie ne doit être administrée qu'en cas de toux très invalidante ou d'exacerbation aiguë.

La transplantation pulmonaire est le seul traitement reconnu comme améliorant la survie chez les patients atteints de FPI à un stade avancé (84). La société internationale de transplantation cardiaque et pulmonaire a émis des critères pour adresser le patient en centre de transplantation pulmonaire :

- Critère TDM ou anatomo-pathologique de PIC certaine,
- CVF < 80 % de la théorique ou TLCO < 40 % de la théorique,
- Dyspnée ou limitations fonctionnelles en lien avec la pathologie pulmonaire,
- Nécessité d'une oxygénothérapie à l'effort ou au repos.

La vaccination anti-grippale et anti-pneumococcique est recommandée chez tous les patients atteints de FPI.

La réhabilitation respiratoire est recommandée pour tous les patients présentant une gêne fonctionnelle. L'oxygénothérapie de déambulation est à administrer chez les patients présentant une dyspnée d'effort, tandis que l'oxygénothérapie de longue durée est recommandée chez les patients présentant une insuffisance respiratoire chronique grave. Une oxygénation extracorporelle peut être utilisée en attente de la transplantation.

Un éventuel reflux gastro-œsophagien doit être traité, car il pourrait être un facteur d'aggravation de la maladie.

L'arrêt du tabagisme sera toujours préconisé, d'autant plus qu'il n'est pas compatible avec le traitement par pirfénidone.

Points clés : traitements

- **Le traitement des formes légères à modérées a connu un tournant avec l'apparition des traitements anti-fibrosants : la pirfénidone et le nintédanib.**
- **La transplantation pulmonaire reste le traitement de référence des formes avancées.**
- **Les soins de support (réhabilitation respiratoire, oxygénothérapie) doivent être associés pour une prise en charge optimale.**

**PARTIE II. IMAGERIE PULMONAIRE PAR RESONANCE
MAGNETIQUE**

II.1 Principe général de l'imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique est une technique basée sur la résonance magnétique nucléaire des protons (noyaux d'hydrogène). A l'état basal, les protons du corps humain tournent sur eux-mêmes dans des directions aléatoires, induisant un moment cinétique (ou « spin ») aligné sur leurs axes de rotation. Lorsqu'on applique aux protons un champ magnétique externe B_0 , ils vont s'orienter selon l'axe du champ magnétique imposé. Une fois l'état d'équilibre obtenu, l'ensemble des spins ont une orientation similaire, allant dans le sens du champ magnétique B_0 . Un second champ magnétique B_1 est alors appliqué, par un courant de radiofréquence (appelé excitation), entraînant une bascule des spins dans une direction voulue (90° ou 180° par rapport au B_0 par exemple). Dès la fin de l'excitation, les spins vont retourner à l'état d'équilibre, dans le sens du champ B_0 , c'est le phénomène de relaxation. Les spins en se relaxant tournent sur eux-mêmes en décrivant une spirale : il existe donc une relaxation longitudinale (T1) et une relaxation transversale (T2).

Chaque tissu, en fonction de ses composants, et donc de sa densité protonique, présente des valeurs de T1 et T2 différentes, permettant le contraste dans l'image qui sera ensuite formée. En revenant dans le plan du champ B_0 , les protons induisent un champ magnétique ou onde de radiofréquence qui est mesurable, et peut être recueillie par une antenne puis converti en signal électrique mesurable.

Le temps d'écho (TE) correspond au temps de mesure du signal de résonance magnétique. Le temps de répétition (TR) correspond à l'intervalle de temps entre deux excitations de 90° . Le signal électrique obtenu est caractérisé par sa fréquence et/ou sa phase. Ces données seront recueillies dans le plan de Fourier, et l'outil mathématique qui permet de passer du plan de Fourier au domaine spatial (et donc de l'image) est la transformée de Fourier inverse. Les séquences réalisées varient en fonction des paramètres de TE, de TR, de l'angle de bascule des impulsions de radiofréquence imposées et de l'ordre d'enchaînement de celles-ci. L'IRM est une technique d'imagerie complexe et l'ensemble des paramètres entrant en jeu pour aboutir à l'image finale ne sauraient être expliqués de façon exhaustive dans cet exposé.

II.2 Imagerie morphologique

La problématique principale des séquences morphologiques en IRM pulmonaire est que la densité protonique pulmonaire est très faible (0,1-0,2g/mL) en raison d'une densité hydrique faible du parenchyme (20-30%). Au niveau microscopique, les interactions multiples entre l'air et le tissu, conduisent à une perte de signal et à une inhomogénéité de champ magnétique, qui sont susceptibles d'augmenter avec la force du champ magnétique. Le degré d'oxygénation, l'expansion pulmonaire, le positionnement du patient peuvent accentuer ces effets (85). Le temps de relaxation transversale T2 est très faible. Les séquences conventionnelles rapides en écho de gradient 3D et steady-state free precession (SSFP) permettent d'analyser le contraste pulmonaire, notamment au niveau des zones de fibrose, avec cependant une résolution spatiale moindre par rapport à la TDM.

Certaines séquences, notamment à temps d'écho ultra court (UTE), avec des temps d'écho inférieurs à 100 μ s ont été développées de manière à pallier la décroissance rapide du signal pulmonaire (86) (**Figure 10**). Ces séquences sont réalisées en respiration libre, elles permettent d'obtenir une excellente résolution spatiale avec cependant des artéfacts de mouvement au niveau des bases pulmonaires et au prix d'une durée d'acquisition longue. La résolution spatiale de ces séquences isotropes permettrait une analyse diagnostique des lésions pulmonaires élémentaires (87). Les séquences UTE ont par ailleurs déjà fait leurs preuves dans certaines applications cliniques, notamment dans le cadre de la mucoviscidose (88).

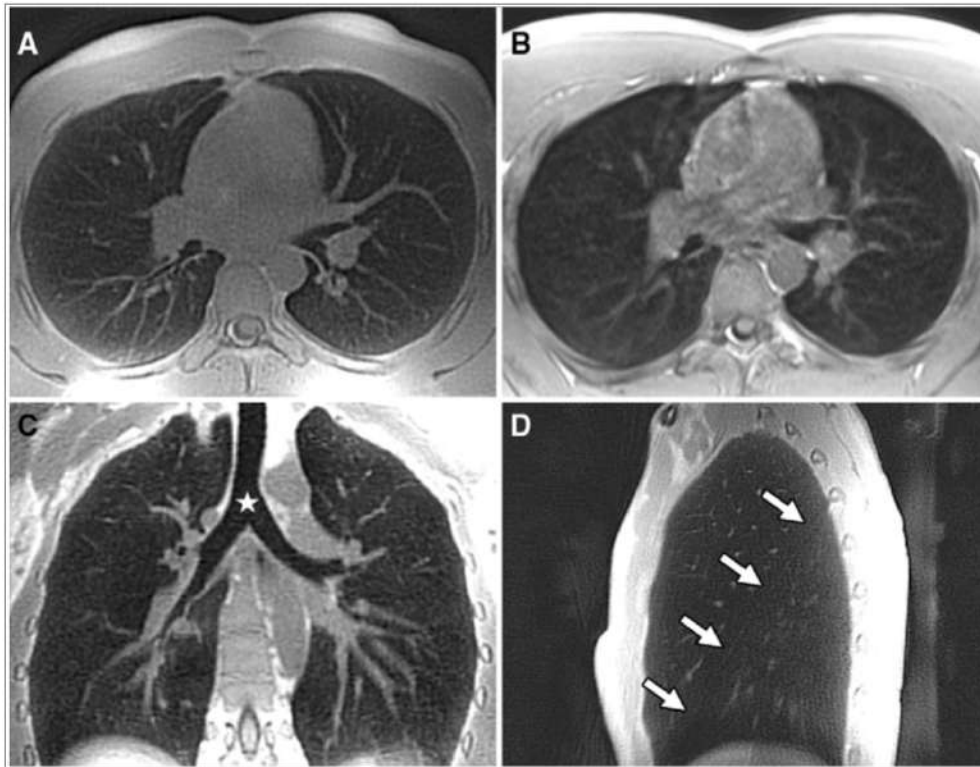


Figure 10: Comparaison des séquences conventionnelles et des séquences à temps d'écho ultra court chez un patient volontaire sain de 28 ans.

A, C, D : Séquence à temps d'écho ultra court (PETRA : pointwise encoding time reduction with radial acquisition). B : séquence conventionnelle T1 (VIBE : volumetric interpolated breath-hold examination). A) Image axiale obtenue avec la séquence PETRA permettant la visibilité en distalité des vaisseaux et bronches du parenchyme, en comparaison de B), l'image obtenue avec la séquence VIBE. C) En reconstructions coronales, l'étoile représentant l'air dans la trachée, dont le signal est différent du parenchyme pulmonaire. D) En reconstructions sagittales, la scissure gauche est visible. D'après : *Quiet submillimeter MR imaging of the lung is feasible with a PETRA sequence at 1.5T*. Dournes et al (88).

Les temps de relaxation T1 et T2 diffèrent en fonction de la composition du tissu analysé. En suivant ce principe, certains auteurs ont proposé de réaliser des cartographies en T1 et T2 pour aider à différencier le processus pathologique en cause. Les temps de relaxation T1 seraient plus long chez les patients atteints de fibrose pulmonaire que chez les patients emphysémateux (**Figure 11**). A noter que cette donnée est dépendante du temps du cycle respiratoire, avec une différence significative retenue seulement si la séquence est réalisée en expiration (89). L'analyse des cartographies T2 est déjà réalisée en routine clinique dans la recherche d'œdème myocardique en cas de suspicion d'infarctus myocardique ou de myocardite. Une étude analysant les cartographies T2 n'a pas permis de retrouver une différence significative entre les patterns de PIC certaine et les patterns de pneumopathie interstitielle non spécifique. Il existait par contre une élévation significative du temps de

relaxation T2 dans les zones de fibrose chez les patients considérés en maladie « active » (sur des données cliniques, paracliniques et tomodensitométriques, mais pas de données anatomopathologiques) en comparaison des patients considérés comme stables (90). Les auteurs de cette étude interprétaient l'élévation du temps de relaxation comme une conséquence de l'élévation du volume sanguin local. Les anomalies n'étaient pas significatives dans le cas des formes légères. Ces changements de temps de relaxation T2 sont cependant fortement dépendants des phénomènes de gravito-dépendance.

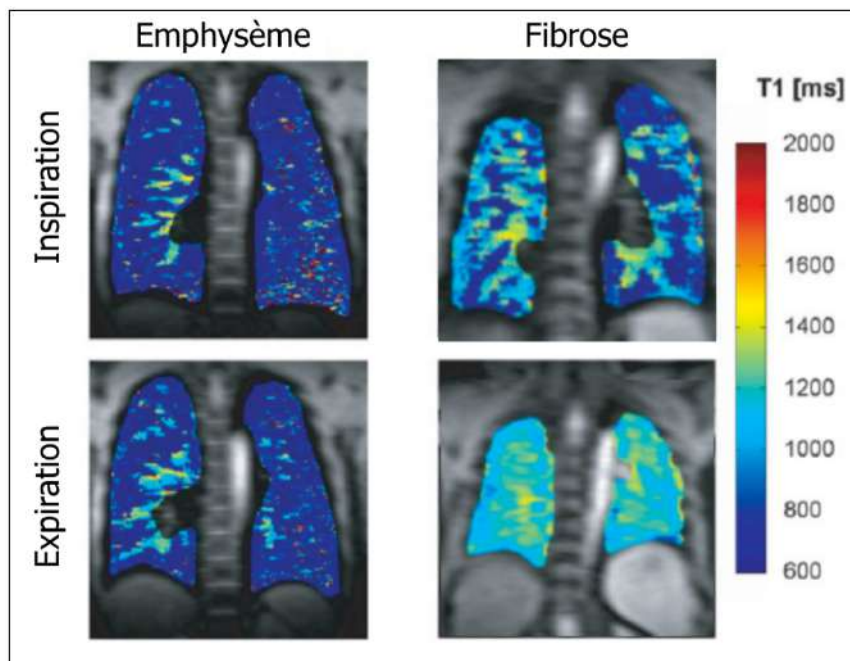


Figure 11: Cartographies colorimétriques T1 chez des patients atteints d'emphysème et de fibrose pulmonaire.

D'après : *T1 mapping of the entire lung parenchyma : influence of the respiratory phase and correlation to lung function test results in patients with diffuse lung disease. Stadler et al (89).*

Certains auteurs ont proposé d'utiliser les séquences UTE pour étudier l'élasticité du parenchyme pulmonaire : en partant du postulat que le parenchyme pulmonaire perdait en élasticité, ils ont réalisé des séquences UTE en inspiration et en expiration chez de patients atteints de sclérodémie systémique avec et sans fibrose pulmonaire, et des volontaires sains. Après un calcul mathématique basé sur les données des séquences réalisées en inspiration et en expiration, il est possible d'obtenir des cartes du déterminant Jacobien, représentant dans ce cas la déformation du poumon entre les deux séquences (**Figure 12**). Les patients atteints de fibrose pulmonaire avaient un parenchyme significativement moins compliant que les patients indemnes de fibrose, en considérant le parenchyme postéro-basal. Il n'y avait pas de différence

significative entre les patients atteints de sclérodémie sans atteinte pulmonaire et les volontaires sains (91).

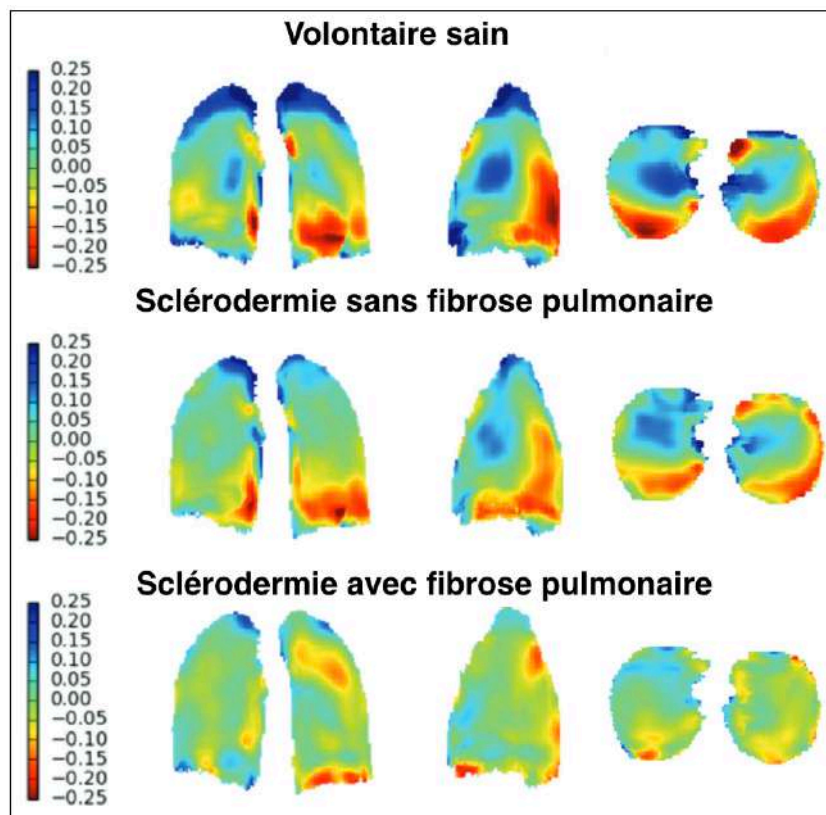


Figure 12: Images représentant les déterminants Jacobiens dans les axes x, y et z de patients volontaire sain, atteint de sclérodémie sans atteinte fibrosante pulmonaire et de patient atteint de sclérodémie avec fibrose pulmonaire. D'après : *Use of elastic registration in pulmonary MRI for the assessment of pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis.* Chassagnon et al (91).

Points clés : séquences morphologiques

- Le parenchyme pulmonaire présente une densité protonique faible et les multiples interfaces air/tissu sont à l'origine d'inhomogénéité de champ magnétique.
- Ces caractéristiques spécifiques au parenchyme pulmonaire sont à l'origine d'une résolution spatiale faible en séquences conventionnelles.
- Des séquences à temps d'écho ultra court ont été adaptées spécifiquement à l'étude du parenchyme pulmonaire.

II.3 Technique des gaz hyperpolarisés inhalés

En IRM, il est possible d'analyser les échanges gazeux en appliquant des techniques liées à l'inhalation de gaz hyperpolarisés : le $^{129}\text{Xenon}$ et l' $^3\text{Hélium}$. L'hyperpolarisation permet d'accroître leur puissance magnétique à ces gaz. Pour cet examen IRM, il est nécessaire que le patient inhale approximativement 1 litre de gaz avant l'examen.

Le $^{129}\text{Xenon}$ est un gaz qui se solubilise au sein du sang et du parenchyme pulmonaire. Après inhalation, le $^{129}\text{Xenon}$, à partir de l'alvéole pulmonaire, diffuse à travers la membrane alvéolo-capillaire pour se lier aux globules rouges au sein du compartiment vasculaire. Sa fréquence de résonance est différente en fonction de l'environnement dans lequel il est placé : dans l'air (0 partie par million (ppm)), au sein du compartiment vasculaire (217 ppm) et au sein de l'interstitium (198 ppm) (**figure 13**). Cette différence de résonance peut-être évaluée en spectroscopie par résonance magnétique et permet d'évaluer à un instant t la quantité de $^{129}\text{Xenon}$ dans chacun de ces compartiments.

Chez les patients atteints de FPI, il existerait une tendance à l'augmentation du $^{129}\text{Xenon}$ associé à l'interstitium et à la baisse du $^{129}\text{Xenon}$ associé aux globules rouges au sein des zones de fibrose. De plus, il existerait une atteinte de la barrière alvéolo-capillaire avec une absorption moyenne du $^{129}\text{Xenon}$ au sein de l'interstitium augmentée de 188 % par rapport à une population témoin (92). Cependant, les modifications spectroscopiques n'étaient pas corrélées avec les scores TDM évaluant l'extension de la fibrose. Certains auteurs ont avancé l'hypothèse que la spectroscopie permettrait une étude fiable des échanges gazeux en comparaison de la spirométrie et en conséquence être un marqueur de la progression de la maladie. Une récente étude a démontré une corrélation significative entre les valeurs de TLCO et de ratio $^{129}\text{Xenon}$ -globules rouges/ $^{129}\text{Xenon}$ -interstitium à un temps T0, puis à 6 et 12 mois de suivi chez patients atteints de FPI (93). Les valeurs n'étaient cependant pas corrélées à la CVF. A noter que la résolution spatiale de cette technique est très faible.

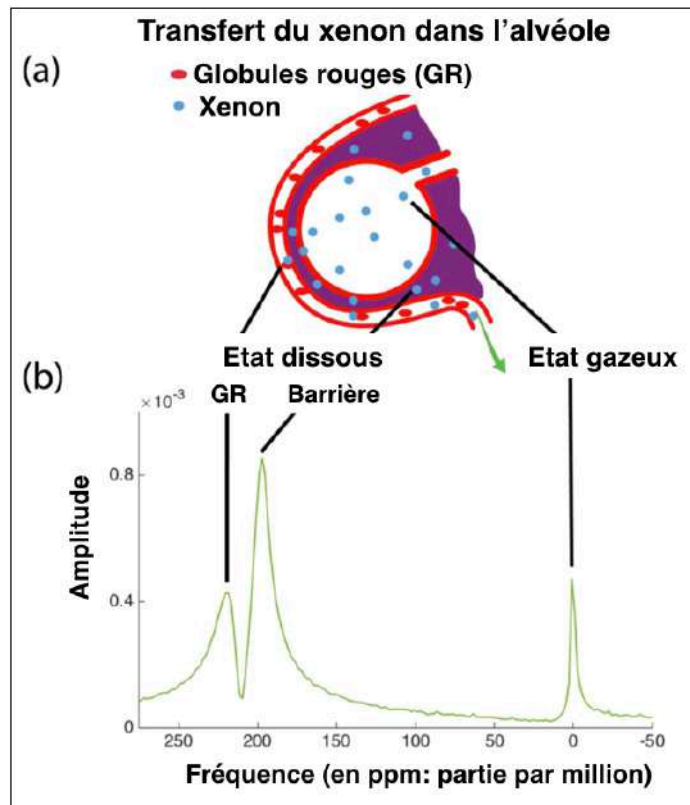


Figure 13: Principe de la spectroscopie par résonance magnétique.

a) Diffusion du ^{129}Xe depuis l'espace alvéolaire jusqu'au compartiment interstitiel (barrière) et au compartiment vasculaire. b) Le spectre du ^{129}Xe montre des résonances différentes en fonction de sa situation : 0 ppm (air), 198 ppm (interstitium), 217 ppm (compartiment vasculaire). D'après : *Using hyperpolarized ^{129}Xe MRI to quantify regional gas transfer in idiopathic pulmonary fibrosis*. Wang J et al, (92).

Une alternative est l'utilisation de la séquence de diffusion et du coefficient apparent de diffusion (ADC) chez des patients ayant inhalé de l' $^3\text{Hélium}$. L' $^3\text{Hélium}$ est insoluble dans les tissus. Une fois inhalé, il persiste un moment dans les alvéoles avant d'être complètement expiré. L'élévation de l'ADC reflète l'augmentation des mouvements Browniens des particules de gaz hyperpolarisé au sein des voies aériennes inférieures et des alvéoles. L'augmentation de l'ADC serait corrélée à la perte de l'intégrité de l'épithélium alvéolaire et à l'altération de la TLCO, mais pas avec la CVF (94). Les régions fibrotiques présenteraient une élévation de l'ADC moyen, en rapport avec une dilatation bronchiolo-acinaire et la présence de rayon de miel (**Figure 14**). Il n'y avait pas de corrélation entre les modifications des valeurs d'ADC, de la CVF et de la TLCO à 6 et 12 mois de suivi.

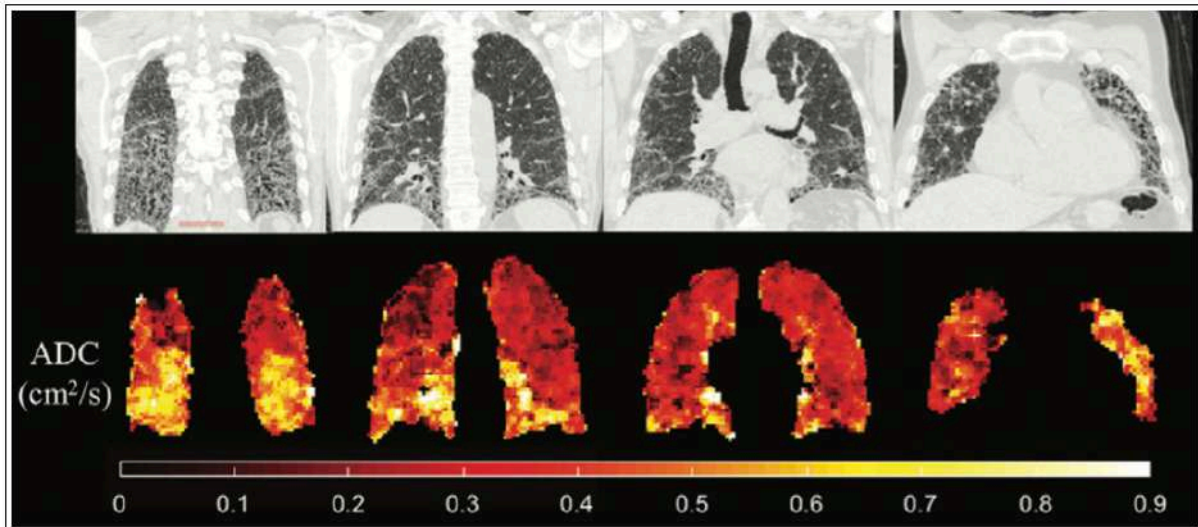


Figure 14: Corrélation des valeurs d'ADC aux lésions de fibrose chez un patient atteint de FPI.

En haut : TDM thoracique en reconstruction coronale. En bas : cartographies ADC correspondantes aux coupes TDM. Noter la corrélation positive des lésions fibrosantes aux valeurs d'ADC.

L'IRM avec inhalation de gaz hyperpolarisé est une technique rapide, bien tolérée, mais qui reste difficile à utiliser en pratique courante, compte-tenu du coût élevé des gaz hyperpolarisés.

II.4 Utilisation des chélates de gadolinium

Le gadolinium est un métal rare qui s'utilise sous forme chélatée comme agent de contraste pour l'IRM. Il possède la propriété principale de réduire les temps de relaxation T2 et T1 lorsqu'il est en contact direct avec les molécules d'eau des tissus. Les chélates de gadolinium sont des agents de contraste à effet T1 prédominant, induisant une élévation du signal de la structure avec laquelle ils sont en contacts.

Quand le chélate de gadolinium est concentré dans la microvascularisation capillaire, il induit également une baisse de signal par effet de susceptibilité magnétique. Le gadolinium va entraîner un gradient intrinsèque par rapport aux tissus environnants, en raison de sa susceptibilité magnétique plus élevée, et logiquement entraîner une diminution locale du signal au sein du tissu. Cette baisse de signal s'étend sur quelques millimètres en périphérie du ou des

vaisseaux (**Figure 15**). Aux doses conventionnelles, cet effet est visible sur les séquences pondérées en T2. La chute de signal est dépendante de la concentration de chélates de gadolinium, du nombre de vaisseau par unité de volume et du diamètre des vaisseaux de la coupe réalisée. Cet effet de susceptibilité magnétique est plus important sur les séquences en écho de gradient.

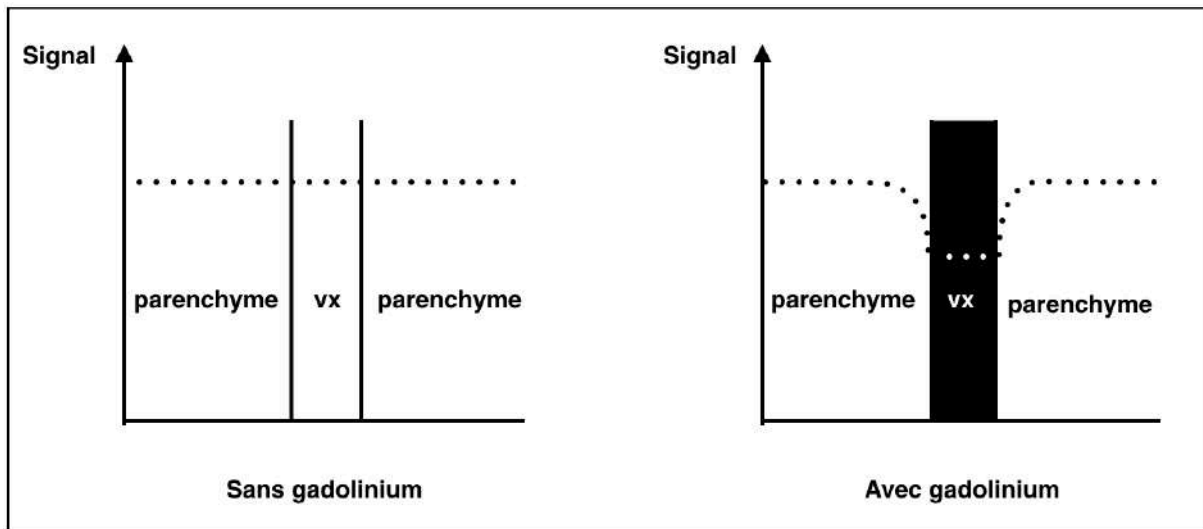


Figure 15: Effet de susceptibilité magnétique lié aux chélates de gadolinium. D'après : *Comprendre l'IRM. Manuel d'auto-apprentissage. 7^{ème} édition. Kastler et al.(95)*

Le gadolinium exerce une baisse des temps de relaxation T1 et T2, ce qui entraîne un changement de signal de l'image après injection. Aux doses usuelles, qui correspondent à de faibles concentrations, sur les séquences pondérées en T1, l'effet T1 prédomine sur l'effet de susceptibilité magnétique et l'intensité du signal augmente avec la concentration. Si la concentration de gadolinium est fortement augmentée, un effet de saturation apparaît et il existe une chute de l'intensité du signal par prédominance de l'effet T2 (**Figure 16**) (96). En pratique clinique, en séquence pondérée T1 et aux doses usuelles, une injection de chélate de gadolinium en bolus entraîne une élévation de signal dans les régions vascularisées.

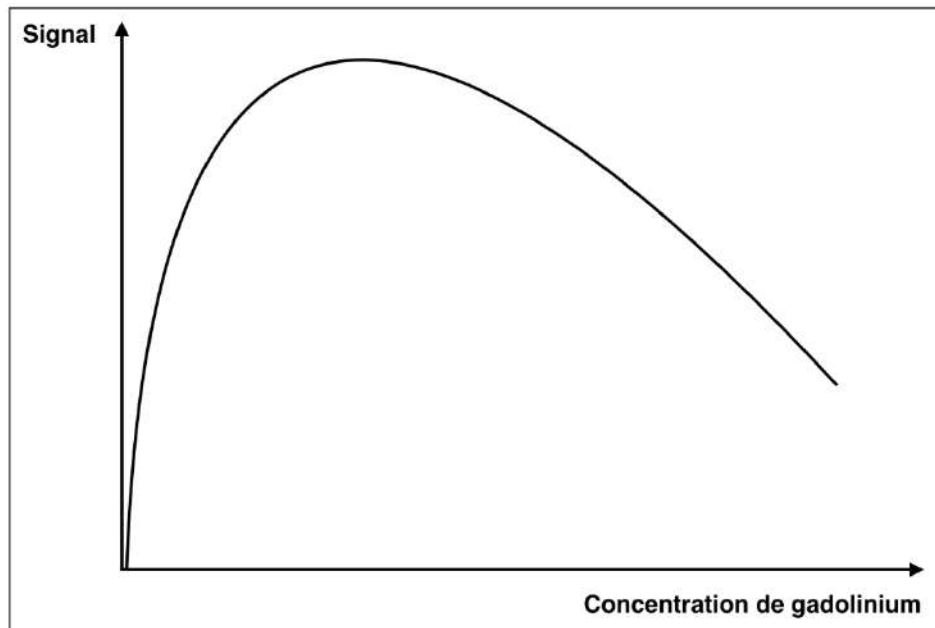


Figure 16: Effet de la concentration de gadolinium sur l'intensité du signal en pondération T1. D'après : *Quantification of myocardial perfusion with FAST sequence and Gd Bolus in patients with normal cardiac function. Vallée et al (96).*

Compte-tenu de la toxicité du gadolinium libre (compétition avec les canaux calciques entraînant des risques cardiaques et neurologiques), celui-ci est administré sous forme chélatée (chélate linéaire ou macrocyclique). Il est généralement injecté par voie intraveineuse, à des doses habituelles de 0,1-0,2mmol/kg. Comme les produits de contraste iodés, les chélates de gadolinium se distribuent aux organes à partir du secteur vasculaire, diffusent vers le secteur interstitiel (sauf au niveau encéphalique, du fait de la barrière hémato-encéphalique), et de nouveau vers le secteur vasculaire, avant d'être éliminés par voie glomérulaire.

La tolérance des chélates de gadolinium est excellente. Les réactions allergiques sont rares (évaluées entre 0,07 % et 2,4 %), le plus souvent bénignes, principalement des réactions cutané-muqueuses de forme légère. Les réactions sévères conduisant à un choc anaphylactique ou un arrêt cardiaque sont exceptionnelles, de l'ordre de 0,001 % à 0,01 % (97). La fibrose systémique néphrogénique est une complication dont la physiopathologie est inconnue qui pourrait être liée à l'accumulation de chélates de gadolinium chez les patients présentant une insuffisance rénale avec une clairance < 30 ml/min. Cette complication a été éliminée à partir de 2009, du fait de la généralisation de l'utilisation des chélates de gadolinium macrocyclique chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Il existe également un risque de nécrose tubulaire aiguë, décrit seulement en cas d'examens répétés et à intervalles rapprochés.

Enfin, il existerait également un effet d'accumulation du gadolinium (que le chélate utilisé soit macrocyclique ou linéaire), principalement au sein des os et de l'encéphale, au niveau des noyaux gris centraux, et ce malgré une fonction rénale préservée. Une entité clinique décrite récemment, la maladie à dépôt de gadolinium, dont l'incidence serait équivalente à celle des événements allergiques graves, est caractérisée par l'apparition de troubles cutanés avec sensation de brûlure et de douleurs osseuses survenant quelques heures à quelques jours après l'injection. Le mécanisme serait une réaction immune disproportionnée à la présence de gadolinium au sein de l'organisme.

II.5 Imagerie de perfusion

Il existe de nombreuses techniques de perfusion pulmonaire : la perfusion de premier passage, la technique par marquage de spins artériels (ASL), l'angiographie par résonance magnétique (ARM) en contraste de phase, l'ARM par technique temps-de-vol (TOF), l'ARM avec dimensions temporelle représentée par les séquences d'imagerie temporelle en contraste cinétique (TRICKS). De nombreuses autres séquences de perfusion, notamment non invasives, sont encore le sujet d'études. Seules les séquences de perfusion de premier passage, perfusion à l'équilibre et ASL permettent des mesures quantitatives, les autres séquences présentant seulement un intérêt morphologique.

II.5.1 Perfusion de premier passage

La technique de perfusion de premier passage est la méthode la plus utilisée en pratique courante, et ses avantages principaux sont sa reproductibilité et la fiabilité de la technique. Cette technique nécessite l'administration d'agent de contraste par voie intraveineuse, en rehaussement positif (TDM de perfusion/IRM en séquence pondérée en T1) ou en rehaussement négatif (IRM en séquence pondérée en T2). En IRM, l'agent de contraste utilisé classiquement est le chélate de gadolinium, qui a le rôle de traceur exogène. Les chélates de gadolinium, injectés dans le compartiment vasculaire, vont se distribuer vers le compartiment interstitiel et restent dans l'espace extracellulaire, à condition que les membranes cellulaires restent intactes, puis vont être réabsorbés vers le secteur capillaire. Compte tenu de la nécessité de suivre la répartition de chélates de gadolinium dans les tissus au cours de l'injection, les séquences

réalisées sont généralement des séquences ultra rapides en écho de gradient. Ces séquences permettent une bonne résolution temporelle et une susceptibilité magnétique élevée (95).

Les séquences de perfusion de premier passage peuvent être réalisées en pondération T1 ou T2 en fonction du tissu exploré : dans le cas du parenchyme pulmonaire, la présence de multiples interfaces air-tissu est à l'origine d'importants artefacts de susceptibilité magnétique et les artefacts liés aux mouvements cardiaques rendent difficile l'utilisation des séquences pondérées en T2. Les séquences de perfusion pulmonaires peuvent être réalisées en respiration libre ou en apnée (98).

Une acquisition séquentielle est réalisée, elle débute avant l'injection d'agent de contraste et se termine après la fin de l'injection. L'élévation de signal est mesurable lorsque la séquence obtenue est soustraite aux séquences réalisées avant injection. L'analyse de la cinétique de rehaussement peut être réalisée visuellement, de façon qualitative, ou à l'aide de logiciels de modélisation mathématique, qui vont permettre d'extraire des paramètres quantitatifs (99). Des cartes paramétriques peuvent alors être créées pour évaluer les différents paramètres perfusionnels.

Un logiciel de post traitement permet ensuite d'analyser les données perfusionnelles, au sein d'un voxel ou d'une région d'intérêt (ROI). Les différents paramètres de perfusion qui peuvent être analysés sur une séquence de perfusion de premier passage sont représentés par une courbe à pente ascendante raide, et à pente descendante exponentielle (**Figure 17**) (100):

- T_0 : temps d'arrivée du produit de contraste dans la coupe après injection, exprimé en secondes,
- TTM : temps de transit moyen (largeur à mi-hauteur de la courbe), exprimé en unité de temps,
- TTP: temps jusqu'au pic, temps correspondant à la valeur au maximum de la variation de contraste, exprimé en unité de temps,
- PBV : volume sanguin pulmonaire, correspondant à l'aire sous la courbe, exprimé en mL/100 g de tissu,
- PBF : débit sanguin pulmonaire, correspondant au rapport PBV/TTM (selon le théorème du volume central), exprimé en ml/100g/unité de temps.

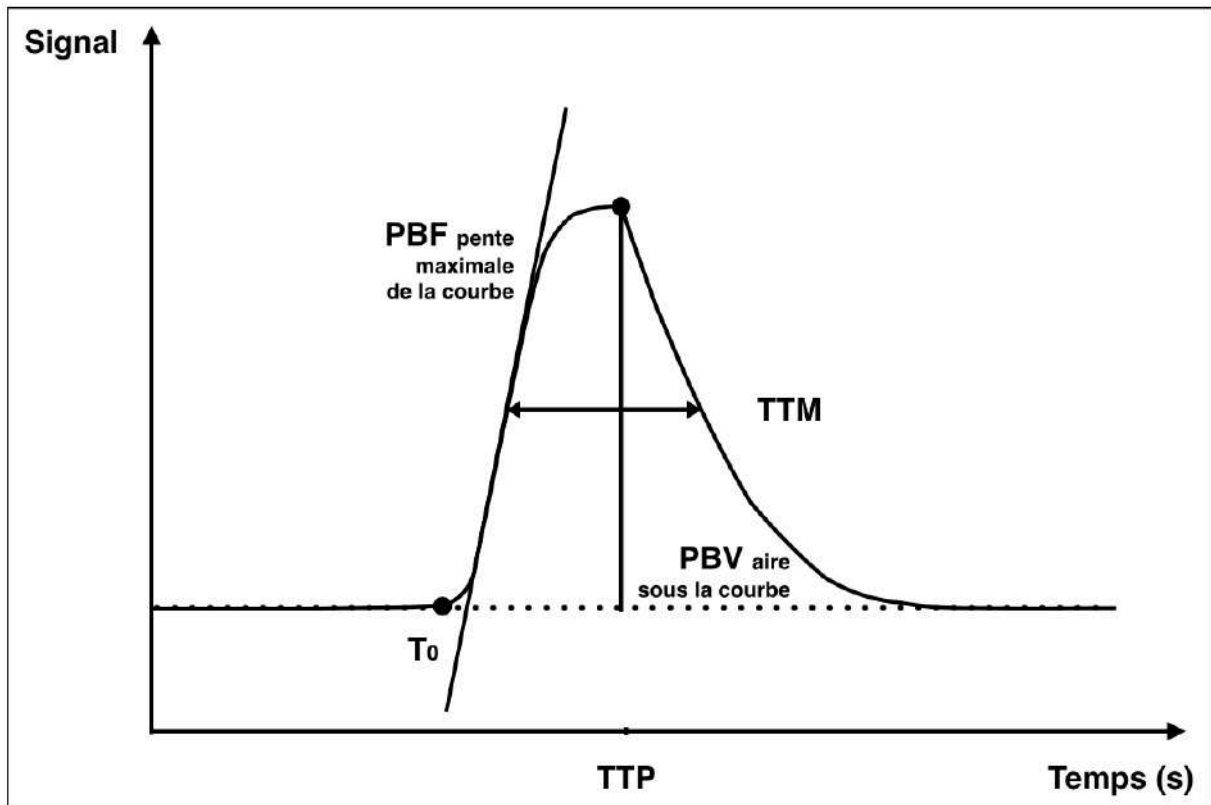


Figure 17: Courbe intensité de signal-temps théorique de premier passage de perfusion pulmonaire après injection en bolus de chélates de gadolinium en séquence pondérée T1. Noter qu'en séquence pondérée T2, la courbe serait inversée, avec chute du signal à l'arrivée du chélate de gadolinium par diminution du temps de relaxation T2. D'après : *Perfusion and vascular permeability : basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI*. Cuenod et al, (101).

Cependant, cette courbe est théorique, et ne peut s'appliquer que pour des modèles expérimentaux. En effet, les chélates de gadolinium ne sont pas entièrement éliminés au premier passage rénal et, en pratique, il existe un second pic de rehaussement après le premier pic, plus discret que le premier, par effet de recirculation du chélate de gadolinium (**Figure 18**).

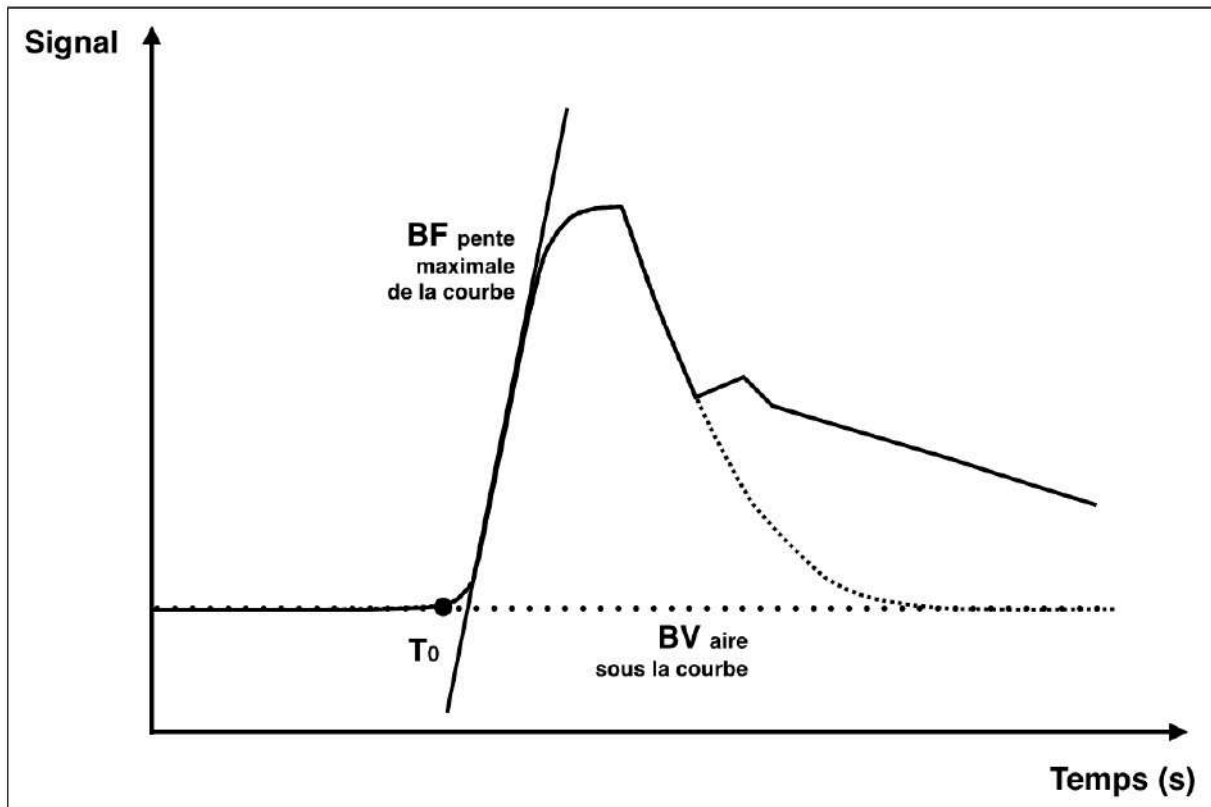


Figure 18: Effet de recirculation de l'agent de contraste.

Courbe en pointillés serrés : courbe théorique. Courbe en trait continu : Courbe prenant en compte l'effet de recirculation. BF : débit sanguin, BV : volume sanguin. D'après : *Perfusion and vascular permeability : basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI*. Cuenod et al, (101).

Ce nouveau modèle peut s'appliquer aux tissus où il n'existe pas de fuite capillaire de l'agent de contraste, par exemple au niveau de l'encéphale où il existe une barrière hémato-encéphalique. Dans le cas du poumon, l'agent de contraste diffuse au sein de l'interstitium, et va s'accumuler, exerçant un effet de « réservoir » dont la cinétique de décroissance est beaucoup plus lente (**Figure 19**). L'intensité de rehaussement ne dépend pas seulement du PBV ou du PBF mais aussi de la taille du secteur interstitiel et de la perméabilité capillaire. Dans le cas de la FPI, il existe une raréfaction de l'épithélium au sein des zones de fibrose, et une augmentation de volume du secteur interstitiel, réalisant un effet « réservoir » important.

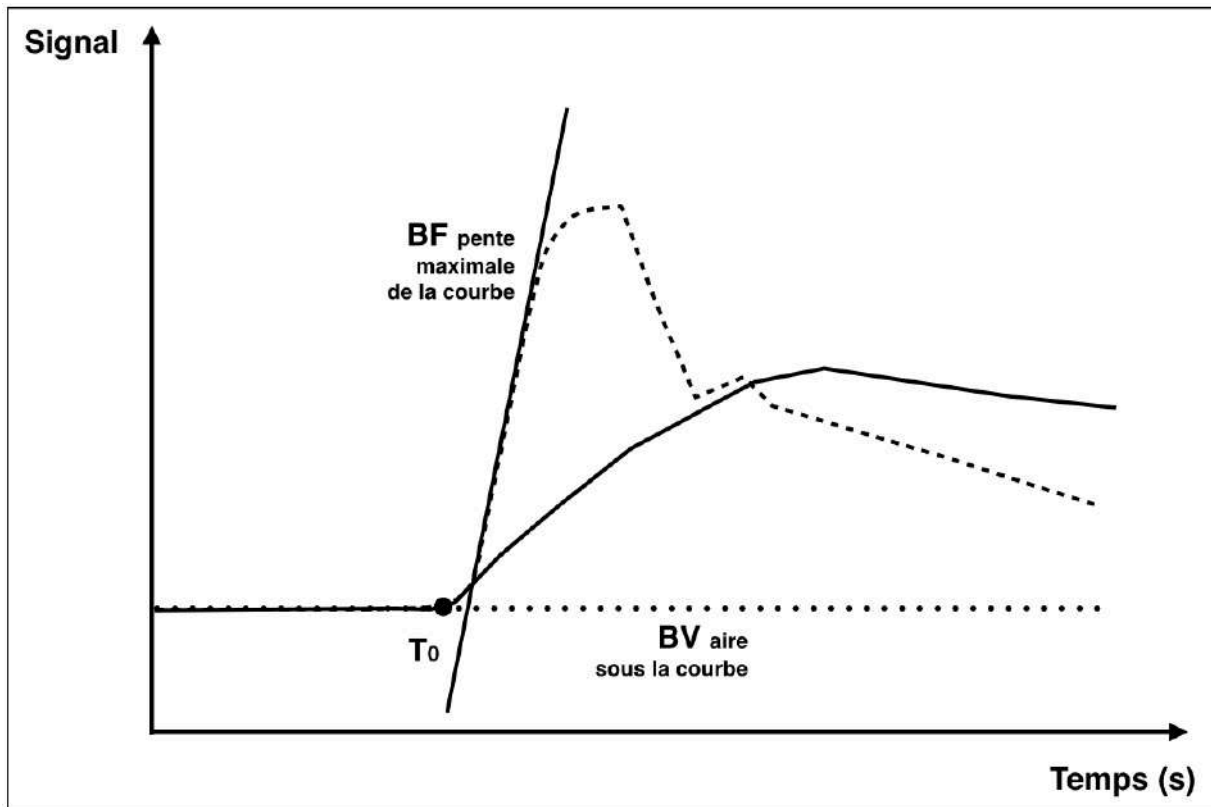


Figure 19: Effet "réservoir" de l'agent de contraste dans l'interstitium.

Courbe en ligne discontinue : courbe de perfusion prenant en compte l'effet de recirculation d'agent de contraste. Courbe en ligne continue : effet « réservoir » de l'agent de contraste au sein de l'interstitium. D'après : *Perfusion and vascular permeability : basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI*. Cuenod et al, (101).

En additionnant les effets de recirculation de produit de contraste et de « réservoir » au sein de l'interstitium, on obtient un modèle de perfusion relativement éloigné du modèle théorique (**Figure 20**).

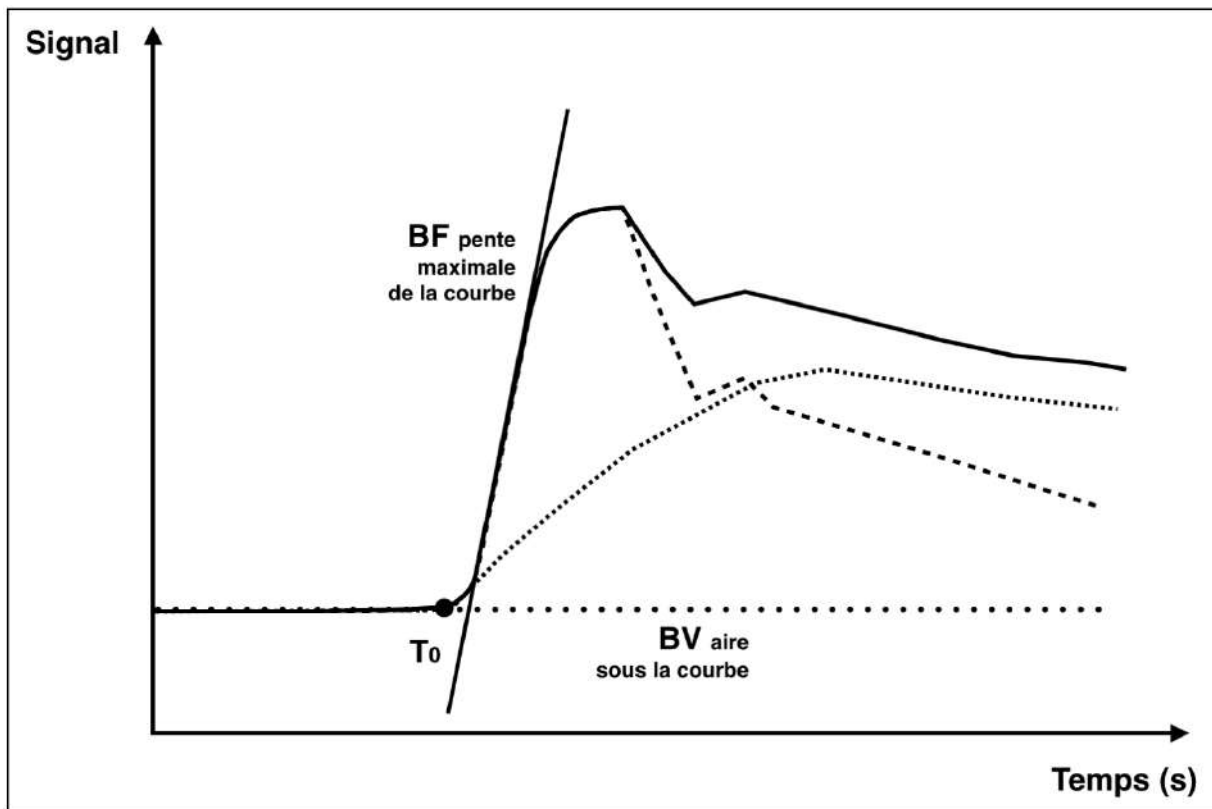


Figure 20: Modèle de perfusion pulmonaire.

Courbe en ligne continue : modèle prenant en compte l'effet de recirculation de l'agent de contraste et l'effet « réservoir » de l'interstitium. Courbe en ligne discontinue : modèle prenant seulement en compte l'effet de recirculation d'agent de contraste. Courbe en pointillés serrés : effet « réservoir » lié à l'interstitium. D'après : *Perfusion and vascular permeability : basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI*. Cuenod et al, (101).

Des modèles mathématiques peuvent permettre de s'affranchir de l'effet de recirculation, et sont généralement appliqués pour l'analyse de la perfusion au niveau cérébral. La correction de l'effet « réservoir » par un modèle mathématique est complexe du fait de l'importance du nombre de variables entrant en jeu, liées à l'agent de contraste et au tissu exploré. La correction par un modèle mathématique est d'autant plus difficile dans le cas des pathologies pulmonaires fibrosantes, compte tenu de l'hétérogénéité globale et locale du parenchyme pulmonaire, avec un risque de correction inadapté sur certaines zones de poumon. L'analyse de l'aire sous la courbe, qui correspond au PBV, est très variable en fonction de l'importance de l'effet « réservoir » au sein de l'interstitium et de l'effet de recirculation. Le PBF correspondant à la pente maximale de rehaussement, n'est lui pas modifié par l'effet de recirculation et faiblement par l'effet « réservoir », puisqu'il est mesuré à l'arrivée du chélate de gadolinium au sein du tissu. Une étude réalisée chez des patients présentant une circulation pulmonaire complexe a démontré que l'évaluation en IRM de perfusion du PBF était plus proche de la valeur théorique

que celle du PBV, en prenant comme référence la scintigraphie pulmonaire de perfusion à l'albumine marquée (102).

Le PBV et le PBF sont des valeurs relatives, qui peuvent être évaluées visuellement (analyse qualitative), ou normalisées par rapport à un tissu de référence, par exemple du tissu considéré comme sain, une zone de poumon épargnée par le processus pathologique, un vaisseau afférent ou éventuellement un muscle (analyse semi-quantitative relative). L'analyse quantitative nécessite de disposer d'une fonction d'entrée artérielle (103), correspondant à une artère afférente de gros calibre qui servira de référence afin d'évaluer de façon quantitative les paramètres de perfusion du tissu d'aval, par des algorithmes complexes de déconvolution. Les paramètres perfusionnels seraient fortement corrélés entre les modèles semi-quantitatif et quantitatif (104). D'autres modèles, dits « physiologiques », s'attachent à prendre en compte l'ensemble des paramètres de la microcirculation (échange entre l'espace plasmatique et le secteur interstitiel évalués par des méthodes pharmacologiques) pour évaluer les paramètres perfusionnels (105). Les paramètres perfusionnels peuvent être représentés sur des cartes paramétriques (**Figure 21**). Le PBF correspond à la perfusion microcirculatoire et non au débit des gros axes vasculaires thoraciques. Il dépend du nombre de vaisseaux capillaires sur la coupe étudiée, du diamètre de ceux-ci et du temps d'observation. Selon certains auteurs, concernant la perfusion du myocarde, l'analyse de cartes paramétriques de pente s'avèrerait être l'approche la plus performante pour une analyse objective des anomalies de perfusion en comparaison avec la référence invasive (106,107).

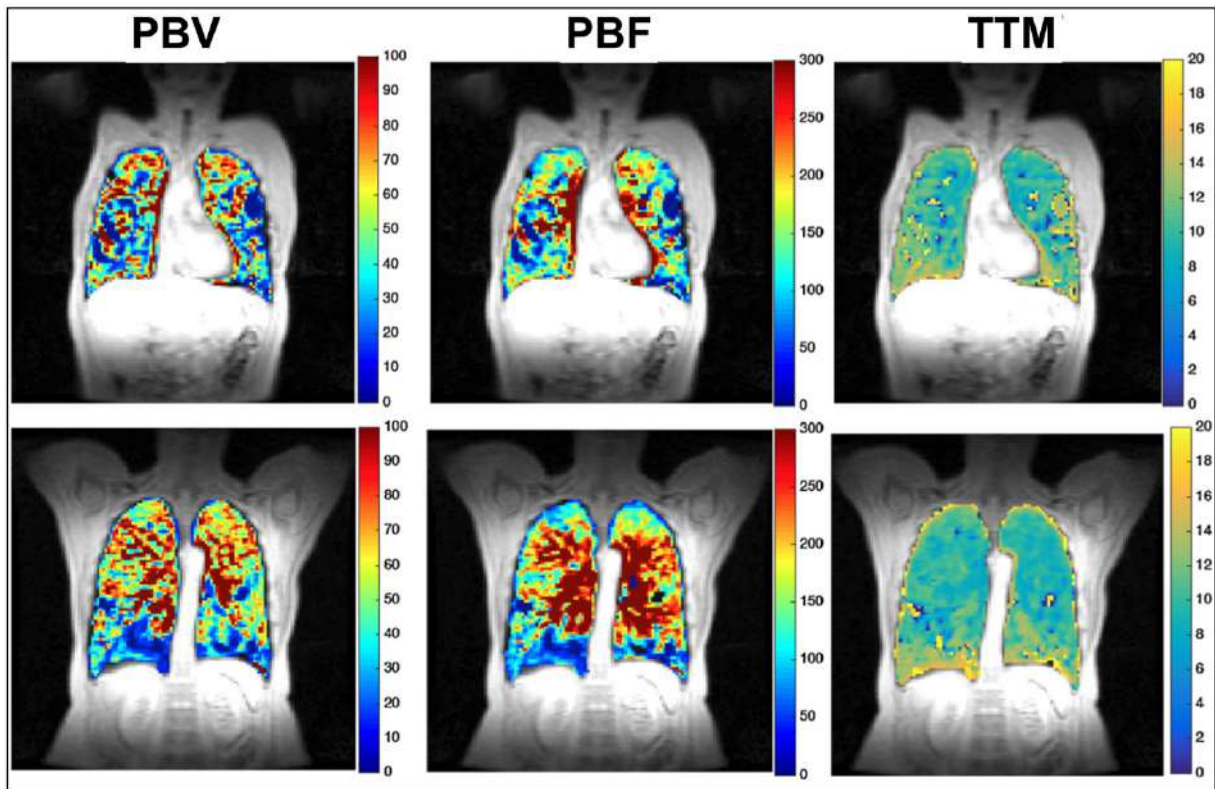


Figure 21: Cartes paramétriques de perfusion pulmonaire chez un patient atteint de bronchopneumopathie chronique obstructive. Noter l'hétérogénéité perfusionnelle chez ce patient. D'après : *Pulmonary MR angiography and perfusion imaging – A review of methods and applications.* Johns et al (108).

II.5.2 Technique par marquage de spins artériels (ASL)

La technique ASL est une séquence de perfusion non invasive apparue récemment, réalisée sans injection de chélates de gadolinium, par marquage des spins artériels. En amont de la région à analyser, les spins des protons du flux artériel sont marqués, puis la région d'intérêt est acquise une première fois. La région d'intérêt est ensuite acquise de nouveau dans un second temps, sans avoir marqué les spins artériels au préalable. La soustraction des images marquées et non marquées permet l'obtention de cartes perfusionnelles. Le faible rapport signal-sur-bruit, l'importance des artefacts de susceptibilité magnétique et la sensibilité de la séquence aux mouvements rend difficile l'application de cette technique à l'étude du parenchyme pulmonaire. La perfusion non invasive par ASL apparaît également moins robuste en terme de sensibilité et de reproductibilité par rapport à la perfusion de premier passage.

II.5.3 Technique de perfusion à l'équilibre

Cette technique utilise des agents de contraste de poids moléculaire élevé, ayant une rémanence vasculaire, les ultra petites particules d'oxydes de fer (USPIO). Ces agents de contraste à base d'oxydes de fer ont des propriétés super-paramagnétiques et présentent une captation retardée par le système macrophagique, ce qui permet leur utilisation en premier passage mais également à l'état d'équilibre. Ces molécules ne sont cependant pas disponibles en dehors des protocoles de recherche et leur utilisation est difficilement applicable en routine clinique.

II.6 Applications cliniques du rehaussement et des séquences de perfusion en IRM

De nombreuses études portant sur l'IRM de perfusion pulmonaire ont été réalisées au cours des quinze dernières années, élargissant le champ des applications cliniques de cet examen (109), qui n'est actuellement pas encore réalisé en routine clinique.

L'IRM de perfusion pulmonaire serait aussi performante que la scintigraphie de ventilation perfusion dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire aiguë (110), elle serait plus sensible que la tomographie par émission monophotonique dans le diagnostic de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (111).

Dans le cadre de la caractérisation des nodules pulmonaires, une méta-analyse a conclu qu'il n'y avait pas de différences significatives dans les performances diagnostiques entre l'IRM pulmonaire avec séquences perfusionnelles, la TDM avec perfusion dynamique, la TEP-TDM au ^{18}F -FDG, et la tomographie par émission monophotonique au $^{99\text{m}}$ Technetium-depreotide couplée à la TDM dans la différenciation bénin/malin (112).

Le PBF serait diminué chez les patients atteints de BPCO légère, modérée et sévère, de façon significative, à la fois dans les zones emphysémateuses et dans les zones non emphysémateuses (113). Cette diminution serait indépendante du phénomène de trappage aérique et de la taille des petites voies aériennes.

D'autres domaines d'application sont étudiés dans la littérature : hypertension artérielle pulmonaire, malformations artério-veineuses, séquestrations pulmonaires, malformations cardiaques complexes (114).

L'étude du rehaussement des plages de fibrose pulmonaire a déjà été évalué en IRM. Plusieurs études ont validé la faisabilité de l'IRM pulmonaire de rehaussement tardif chez les patients témoins et les patients atteints de fibrose pulmonaire en se basant sur les principes déjà utilisés en pratique courante en IRM cardiaque : le secteur extracellulaire est augmenté de taille dans les plages de fibrose, entraînant une augmentation de l'extravasation du chélate de gadolinium et une élévation de signal sur les séquences réalisées au temps tardif. Sur des séquences réalisées entre 10 et 12 minutes après injection, il existait une élévation de signal significative du parenchyme pulmonaire au niveau des zones de fibrose chez des patients atteints de FPI en comparaison de sujets contrôles (115). Il est important de rapporter que le rehaussement n'est pas spécifique de la fibrose et peut également être visible dans le cas de pathologies non fibrosantes (116).

Une étude a proposé l'utilisation du gadofosveset, un agent de contraste à base de gadolinium, qui lie sélectivement l'albumine sérique de façon réversible, pour illustrer la fuite capillaire et l'effet réservoir (117). Dans le cas de la FPI, il existait une élévation du signal du parenchyme sous-pleural en comparaison des sujets contrôles, et ce de façon significative au niveau pulmonaire antérieur, postérieur, supérieur, moyen ou inférieur, dans les zones de fibrose visibles en TDM et également dans les zones non fibrotiques (**Figure 22**). Cette étude suggère qu'il existe une augmentation du secteur interstitiel dans les zones de poumon fibrosé, mais également dans les zones morphologiquement préservées chez les patients atteints de FPI.

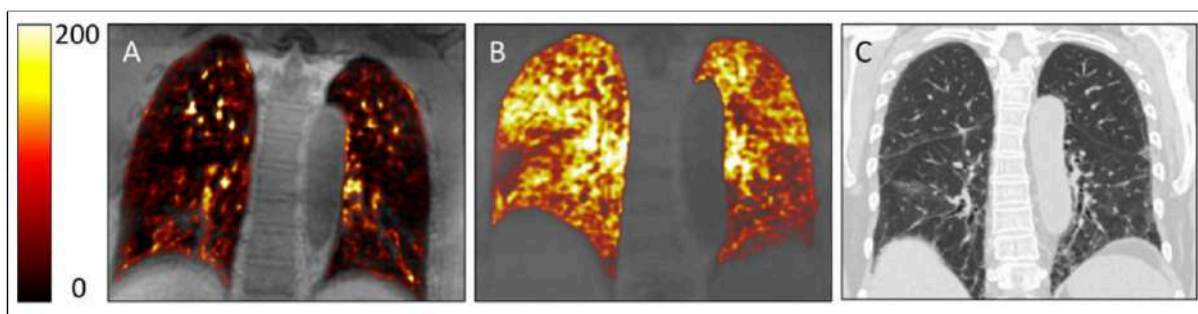


Figure 22: Effet de l'injection de gadofosveset en IRM pulmonaire (échelle en intensité de signal).

A) Image IRM de soustraction en coupe coronale réalisée après injection chez un sujet contrôlé. B) Image IRM de soustraction chez un patient atteint de FPI. Noter l'importance du rehaussement témoignant d'une fuite capillaire d'albumine. C) Coupes TDM correspondantes à l'image B). D'après : *Gadofosveset-enhanced lung MRI to detect ongoing vascular leak in pulmonary fibrosis. Montesi et al, (117).*

Mirsadraee et al. (118) ont étudié les temps de relaxation T1 chez des patients FPI et des patients contrôles, avant et après injection de chélates de gadolinium. Ils retrouvaient une différence significative entre les valeurs retrouvées chez les patients FPI au niveau des zones de fibrose et des zones épargnées en comparaison des valeurs retrouvées chez les sujets contrôles. Les auteurs émettaient l'hypothèse que le rehaussement de zones de poumon non fibrotique chez des patients FPI précéderait les modifications morphologiques. Il existait cependant d'importants biais méthodologiques à cette étude, en particulier les protocoles d'examen étaient différents entre les patients FPI et les témoins (séquences réalisées à 15, 25, 30, 35 minutes après injection chez les patients FPI et 10 minutes seulement chez les sujets contrôles).

Selon Yi et al. (119), qui avaient observé le rehaussement du parenchyme pulmonaire de PIC et de pneumopathies interstitielles non spécifiques en IRM, à 1, 3, 5 et 10 minutes après injection et comparé les résultats aux données anatomo-pathologiques, un rehaussement précoce (à 1 et 3 minutes avec « lavage ») des lésions d'alvéolite active était observé, tandis que les lésions fibrosées se rehaussaient tardivement (5 à 10 minutes après injection). Le PBF était significativement plus élevé et le TTP significativement plus court au niveau des lésions d'alvéolite active qu'au niveau des plages de fibrose. Le PBF était positivement corrélé avec les signes histologiques d'inflammation, notamment le taux de macrophages intra-alvéolaires. Les lésions de fibrose étaient négativement corrélées avec le PBF et positivement corrélées avec le rehaussement tardif. Les lésions inflammatoires présentaient un signal T2

significativement plus élevé que les lésions de fibrose. Cependant, les biopsies chirurgicales concernent des territoires précis, et compte tenu de l'hétérogénéité des lésions dans le cas des PIC, le résultat de ces biopsies peut varier en fonction de la zone étudiée. De plus, corrélérer le site chirurgical à une zone d'intérêt visualisée en IRM semble difficile. Enfin, la réalisation de séquences à des temps déterminés, relativement espacés dans le temps (1, 3, 5 et 10 minutes) implique que la pente de rehaussement et le pic peuvent ne pas être observés si la séquence n'est pas réalisée au moment opportun, et peuvent donc être fortement sous-estimés.

II.7 Avantages, limites et contre-indications de l'IRM pulmonaire

L'IRM est une technique d'imagerie en perpétuelle évolution et n'en est probablement qu'à ses débuts concernant l'étude du parenchyme pulmonaire. L'optimisation des séquences et des protocoles permet des avancées constantes et significatives en terme de résolution, de rapport signal sur bruit et de réduction de temps d'examen. De plus, certains types de séquence permettent d'obtenir des informations qu'aucune autre modalité d'imagerie n'est actuellement capable de fournir : la diffusion qui étudie les mouvements Browniens, la spectroscopie qui permet une caractérisation tissulaire, la perfusion sans injection d'agent de contraste, etc. La résolution en contraste est hautement supérieure à celle de la TDM, et elle présente l'intérêt de pouvoir être modifiée en fonction des paramètres des séquences réalisées. Au niveau thoracique, cette résolution en contraste permet l'analyse de l'ensemble des structures observables : parenchyme pulmonaire, médiastin, cœur, os, muscles. La multimodalité permet de coupler l'imagerie morphologique et l'imagerie fonctionnelle. Bien que les études sur le parenchyme pulmonaire soient préliminaires, sur les autres organes étudiés, l'IRM permet de distinguer l'inflammation œdémateuse de la fibrose. Enfin, il s'agit d'un examen non irradiant, et non à risque pour le patient si les contre-indications sont respectées. Compte-tenu de l'absence de radiations ionisantes émises, les séquences peuvent être répétées, et la résolution temporelle est théoriquement illimitée, dans les limites de la tolérance du patient.

Cependant, il existe des limites à l'IRM thoracique. Il s'agit d'un examen coûteux et peu disponible (faible nombre d'IRM en France, examens longs). Au niveau du parenchyme pulmonaire, malgré les avancées technologiques, la résolution spatiale reste inférieure à celle de la TDM. Il s'agit d'un examen bruyant et relativement inconfortable, qui nécessite une parfaite immobilité pour obtenir des images de qualité. La densité protonique pulmonaire étant faible, le rapport signal sur bruit reste limité en séquences conventionnelles. Ce rapport peut

cependant être amélioré grâce aux séquences UTE (voir précédemment). L'IRM est une technique d'examen relativement sensible aux artefacts. Au niveau thoracique, les artefacts cinétiques liés aux mouvements cardiaques, pulmonaires, de la paroi thoracique et du diaphragme peuvent dégrader la qualité de l'examen. Les artefacts de susceptibilité magnétique peuvent être parfois majeurs en cas de dispositifs implantables (notamment cardiaques). Certaines séquences doivent être réalisées en apnée, ce qui peut être problématique chez des patients dont la fonction respiratoire est altérée.

Les contre-indications de l'IRM sont :

- Contre-indications absolues :
 - Certains dispositifs médicaux lorsqu'ils ne sont pas « IRM compatibles ». En cas de compatibilité, ils nécessitent toutefois une prise en charge particulière. C'est le cas des dispositifs implantables actifs (stimulateurs cardiaques et défibrillateurs cardiaques implantables), neurostimulateurs, implants cochléaires, pompes à insuline.
 - Présence de clips vasculaires ferromagnétiques intra-cérébraux.
 - Les corps étrangers métalliques en particulier intra-oculaires ou situés à proximités de zones «à risques» : système nerveux, système vasculaire.

- Contre-indications relatives :
 - Grossesse (en général, les 3 premiers mois sont contre-indiqués en application du principe de précaution). Cependant, si l'apport diagnostique est évident, en remplacement d'une exploration irradiante et si aucune autre technique non irradiante n'est adaptée, l'IRM peut être réalisée chez la femme enceinte, sachant que, pour l'instant, aucun effet nocif des explorations IRM durant la grossesse n'a pu être mis en évidence.
 - Claustrophobie.
 - Exploration IRM post-opératoire: après mise en place d'implants «passifs», non ferromagnétiques, l'IRM peut être effectuée immédiatement ; pour des implants légèrement ferromagnétiques (stents, coils, filtres...), il convient d'attendre 6 à 8 semaines avant d'effectuer un examen IRM.
 - Éclats métalliques, en fonction de leur caractère ferromagnétique et de leur situation anatomique: risques de déplacement et d'échauffement.
 - Dispositifs transdermiques (patches): risques de brûlures avec certains patches contenant un feuillet métallique.
 - Tatouages: également risques de brûlures lorsqu'ils sont situés dans la zone à étudier.

**PARTIE III. ÉTUDE : ÉVALUATION DE LA PERFUSION DE
PREMIER PASSAGE PULMONAIRE EN IRM CHEZ DES
PATIENTS ATTEINTS DE FIBROSE PULMONAIRE
IDIOPATHIQUE : ÉTUDE PILOTE.**

III.1 Introduction.

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une pathologie au pronostic sombre, avec une médiane de survie évaluée entre 3 et 5 ans en l'absence de traitement (8). Le diagnostic est souvent réalisé tardivement, et repose sur un faisceau d'arguments cliniques et radiologiques, avec parfois recours à la biopsie chirurgicale en cas d'incertitude. L'apparition de traitements anti fibrosants apporte de nouveaux espoirs dans la prise en charge des patients, tout en posant de nouvelles questions sur leur prise en charge, notamment en terme de suivi de la réponse au traitement. Dans ce contexte, l'imagerie est performante pour réaliser une description sémantique de la maladie, mais il existe un besoin de biomarqueurs permettant non seulement de diagnostiquer la maladie mais aussi d'en évaluer la sévérité, afin de proposer une stadification initiale de l'atteinte ou lors de suivis longitudinaux. D'autre part, la physiopathologie est mal comprise. Historiquement, l'atteinte initiale mise en cause était une inflammation du mésenchyme et de l'interstitium pulmonaire. Plus récemment, l'hypothèse d'une atteinte vasculaire a été émise, et certains auteurs pensent qu'il pourrait s'agir du *primum movens* de la maladie (48). Des études anatomo-pathologiques ont démontré la présence d'une importante hypervascularisation au sein des zones de fibrose de bas grade et une vascularisation diminuée en regard des zones de fibrose de haut grade (120,121). Ainsi, le recrutement vasculaire pourrait être un marqueur de l'activité de la maladie. L'exploration de cette possible atteinte vasculaire pose de nouveaux défis en imagerie, dont une des réponses peut être l'IRM dynamique et fonctionnelle. D'autre part, la dynamique des lésions nécessite de répéter des imageries à haute résolution spatiale à l'aide d'une TDM, et apparaît donc coûteuse en irradiation. Les études dynamiques offrent l'avantage de pouvoir nous éclairer sur les rapports entre inflammation pulmonaire et fibrose, tout en ouvrant la possibilité d'évaluation de biomarqueurs quantitatifs in vivo de la sévérité de la maladie. A ce jour, nous ne connaissons pas d'étude ayant évalué les données de la perfusion pulmonaire de premier passage chez des patients atteints de FPI en IRM. Des études en TEP-TDM ont montré que la fixation du traceur au niveau du parenchyme pulmonaire est maximale, chez les patients FPI, dans les zones où il existe des altérations morphologiques, notamment au niveau du rayon de miel (75,77). Une étude récente utilisant un agent de contraste IRM liant l'albumine a démontré qu'il existe une extravasation diffuse au niveau du poumon atteint de FPI et qui n'est pas limitée aux zones morphologiquement atteintes (117). Enfin, une étude TDM suggère une augmentation du risque de mortalité corrélée au volume représentant les vaisseaux intra parenchymateux (122). Cette dernière étude évalue le volume des vaisseaux mais ne nous renseigne pas sur la dynamique

vasculaire. Nous faisons l'hypothèse d'une augmentation cinétique de la vascularisation du poumon périphérique associée à la sévérité de la FPI.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer s'il existe une corrélation du débit sanguin pulmonaire (PBF) mesuré en IRM au niveau du poumon périphérique avec un index de sévérité de la maladie, l'index physiologique composite (CPI) chez des patients FPI (123).

Les objectifs secondaires sont :

- évaluer s'il existe une corrélation entre les données de la perfusion de premier passage et les données des explorations fonctionnelles respiratoires (TLCO, CVF).
- déterminer s'il existe une augmentation du débit sanguin pulmonaire (PBF) au niveau du poumon périphérique chez des patients FPI en comparaison de sujets contrôles.
- rechercher une différence de PBF au niveau des zones de réticulations et des zones de rayon de miel chez les patients FPI.
- évaluer le rehaussement tardif du poumon périphérique et du poumon central des patients FPI en comparaison de patients contrôles.
- évaluer la reproductibilité intra-observateur de l'analyse des cartographies de PBF.

III.2 Matériels et méthodes

Les patients suivis pour une FPI étaient des patients inclus dans le cadre de l'étude PICIRM (NCT03078426). Le groupe contrôle permettant la comparaison des valeurs de PBF et de rehaussement tardif était composé de patients ayant réalisé leurs imageries soit lors d'un bilan préopératoire de nodule pulmonaire apical unique, soit faisant partie du groupe contrôle de l'étude PICIRM et ayant une imagerie tomodensitométrique normale.

III.2.1 Patients

Cette étude rétrospective incluait des patients atteints de FPI et des patients témoins ayant réalisé une IRM pulmonaire entre février 2017 et décembre 2018.

Dans le groupe FPI, les critères d'inclusion étaient un âge supérieur à 18 ans, un diagnostic de FPI certain posé à l'issue d'une discussion multidisciplinaire de spécialistes en pathologie interstitielle pulmonaire, selon les critères émis par les recommandations officielles internationales (2). Les patients FPI avaient tous eu une TDM thoracique sans injection, une

IRM de perfusion et des EFR dans un intervalle d'une semaine. Le CPI (**Annexe I**) était calculé pour chaque patient FPI.

Dans le groupe contrôle, les critères d'inclusions étaient, chez les sujets porteurs de nodule pulmonaire, un âge supérieur à 18 ans, avec en imagerie un nodule apical unique de moins de 30mm, situé au-dessus du plan de la crosse de l'aorte, sans extension loco-régionale ou à distance et devaient être classés au maximum grade T1cN0M0 selon la classification TNM 8^{ème} édition. Aucune autre anomalie parenchymateuse ne devait être visible sur l'ensemble de la TDM thoracique. Pour les sujets contrôles issus de l'étude PICIRM, les critères d'inclusion étaient une absence de symptômes respiratoires, une absence d'anomalie visuelle en tomodensitométrie. La TDM thoracique sans injection et l'IRM de perfusion devaient être réalisées à moins d'une semaine d'intervalle. Les patients du groupe contrôle devaient avoir des EFR récentes (< 3 mois) et celles-ci ne devaient pas être altérées.

Dans les deux groupes, les critères d'exclusion étaient : les patients mineurs ou majeurs protégés, les sujets non affiliés à la sécurité sociale, les patients inclus dans d'autre protocole d'étude, les patients ayant spécifié leur refus de participer à des protocoles de recherche, les patients dont les séquences IRM n'étaient pas interprétables compte-tenu d'artefacts d'origine technique, ou en lien avec les mouvements du patients. Dans le groupe contrôle, nous avons également exclu les patients ayant une comorbidité connue, en particulier un antécédent d'embolie pulmonaire ou d'emphysème pulmonaire.

III.2.2 Protocole d'IRM pulmonaire

Les IRM pulmonaires étaient réalisées à un champ de 1,5 Tesla (MAGNETOM Aera®, Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne) avec une antenne corporelle de 18 canaux. Les patients étaient positionnés en décubitus dorsal au sein de l'IRM.

Afin d'évaluer le rehaussement tardif du parenchyme pulmonaire, deux séquences T1-VIBE (écho de gradient ultra rapide) étaient réalisées en apnée (TR : 3.37 ms, TE : 1,28 ms, angle de bascule: 8°, épaisseur de coupe : 3 mm, matrice : 224 x 256 pixels, champ de vue : 320 x 280 mm, taille du voxel 0.6 x 0.6 x 3 mm) avant et après 15 minutes suivant une injection de chélate de Gadolinium.

Dans l'intervalle, la séquence de perfusion de premier passage était réalisée, et débutée avant l'injection de chélates de gadolinium lors d'une apnée de 20 secondes, puis prolongée environ 1 minutes après le début de l'injection en respiration libre et calme. La séquence de perfusion de premier passage était une séquence pondérée T1 multishot Turbo fast low angle shot (FLASH) inversion récupération (TR : 180 ms, TE : 1,05 ms, TI : 125 ms, épaisseur de coupe : 20 mm, angle de bascule : 12°, matrice : 90x160 pixels, champ de vue : 330 x 243 mm, taille du voxel : 2,1 x 2,1 x 20mm, 12 coupes axiales permettant une couverture thoracique complète). L'injection de chélates de gadolinium consistait en la réalisation d'un bolus intra veineux d'acide gadotérique (Dotarem®; Laboratoire Guerbet, Villepinte, France) à 0,05 mmol.kg⁻¹ suivi de 20 ml de sérum physiologique, injectés au débit de 5ml.s⁻¹ par un système automatisé (Accutron MR; Medtron AG, Saarbrücken, Germany).

III.2.3 Protocole de TDM thoracique

Les scanners thoraciques étaient réalisés sans injection de produit de contraste sur un modèle 64 barrettes (DEFINITION 64®, Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne), selon les recommandations détaillées au chapitre I.7.2.

III.2.4 Analyse et interprétation

L'analyse des images et le recueil de données étaient réalisés par un interne de radiologie, avec une expérience de 6 mois en service spécialisé d'imagerie thoracique. Après anonymisation, l'analyse des données était réalisée sur une console d'interprétation (DxMM®, version 7.5, Medasys, Le Plessis-Robinson, France) en aveugle de l'histoire clinique du patient. Après vérification des coupes natives de la perfusion de premier passage, des cartes de débit sanguin pulmonaire (PBF) étaient reconstruites pour les patients FPI et pour les contrôles. La cartographie de PBF était calculée à partir des courbes intensité de signal - temps (voir chapitre II.5.1).

L'analyse était de type semi-quantitative relative, avec normalisation du signal parenchymateux sur le signal de l'aorte ascendante. Sur la cartographie de PBF, une ROI était positionnée au sein de l'aorte thoracique ascendante afin de normaliser les valeurs retrouvées au sein du parenchyme pulmonaire au débit artériel systémique de chaque patient. Le choix de

la ROI de référence a porté sur l'aorte thoracique ascendante plutôt que sur l'artère pulmonaire, en raison d'un signal plus homogène et d'un rehaussement du parenchyme pulmonaire maximal coïncidant au rehaussement de l'aorte ascendante sur les coupes natives (voir **Figure 23**).

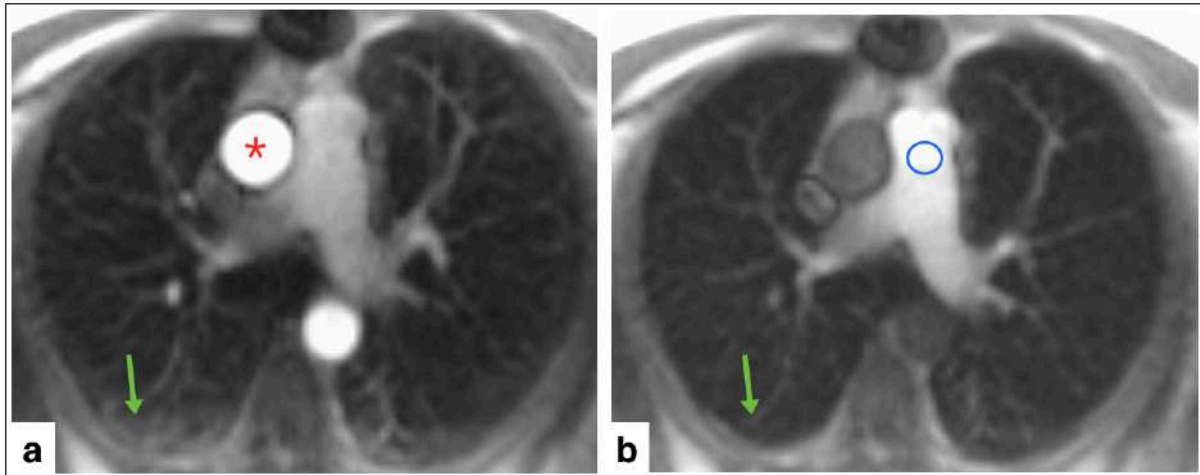


Figure 23: Perfusion native chez un patient FPI de 77 ans au temps aortique (a) et artériel pulmonaire (b). Le rehaussement parenchymateux (flèches vertes) est plus important au temps aortique qu'au temps artériel pulmonaire. Notons également l'homogénéité de signal au sein de l'aorte en comparaison du tronc des artères pulmonaires. Astérisque rouge : aorte ascendante ; rond bleu : tronc des artères pulmonaires.

Chez les patients FPI et les contrôles, les coupes situées au-dessus de la paroi inférieure de la crosse aortique dans le plan axial étaient exclues.

Les ROI de poumon central et de poumon périphérique étaient mesurées sur l'ensemble des coupes situées en dessous du plan de la crosse de l'aorte et réalisées de manière à éviter la présence de macro-vaisseaux au sein des ROI. La segmentation des ROI de poumon périphérique se localisait au niveau du poumon cortical (parenchyme pulmonaire situé à moins de 1 cm de la plèvre viscérale). Les ROI de poumon central épargnaient le poumon cortical et le poumon sous cortical. Les ROI de poumon central et périphérique ne se recoupaient pas (**Figure 24**). Les mesures étaient réalisées sur les cartographies de PBF, sur les séquences T1 VIBE réalisées avant injection et 15 minutes après le début de l'injection. Pour chaque ROI était notées les valeurs de signal (séquences VIBE) ou de PBF (cartographie de PBF) moyen. L'ensemble des valeurs par patient était moyennées pour donner une valeur par sujet.

Les valeurs de PBF du parenchyme mesurées sur les cartographies dédiées étaient divisées par les valeurs de PBF mesurées au niveau de l'aorte thoracique ascendante, permettant

d'obtenir une normalisation pour chaque patient. Les valeurs obtenues étaient exprimées en pourcentage : %PP (pourcentage de perfusion du poumon périphérique) et %PC (pourcentage de perfusion du poumon central). Le %PP était calculé à l'aide d'une mesure par coupe, et le %PC par 3 mesures par coupe, puis moyennées sur l'ensemble des coupes pour les deux mesures.

Après mesure du signal des ROI segmentées sur les séquences VIBE réalisées avant et après injection, un pourcentage de rehaussement a été calculé pour chaque ROI correspondante pour les deux groupes :

$$\Delta T1w = [\text{signal post injection} - \text{signal pré injection}] / \text{signal pré injection}.$$

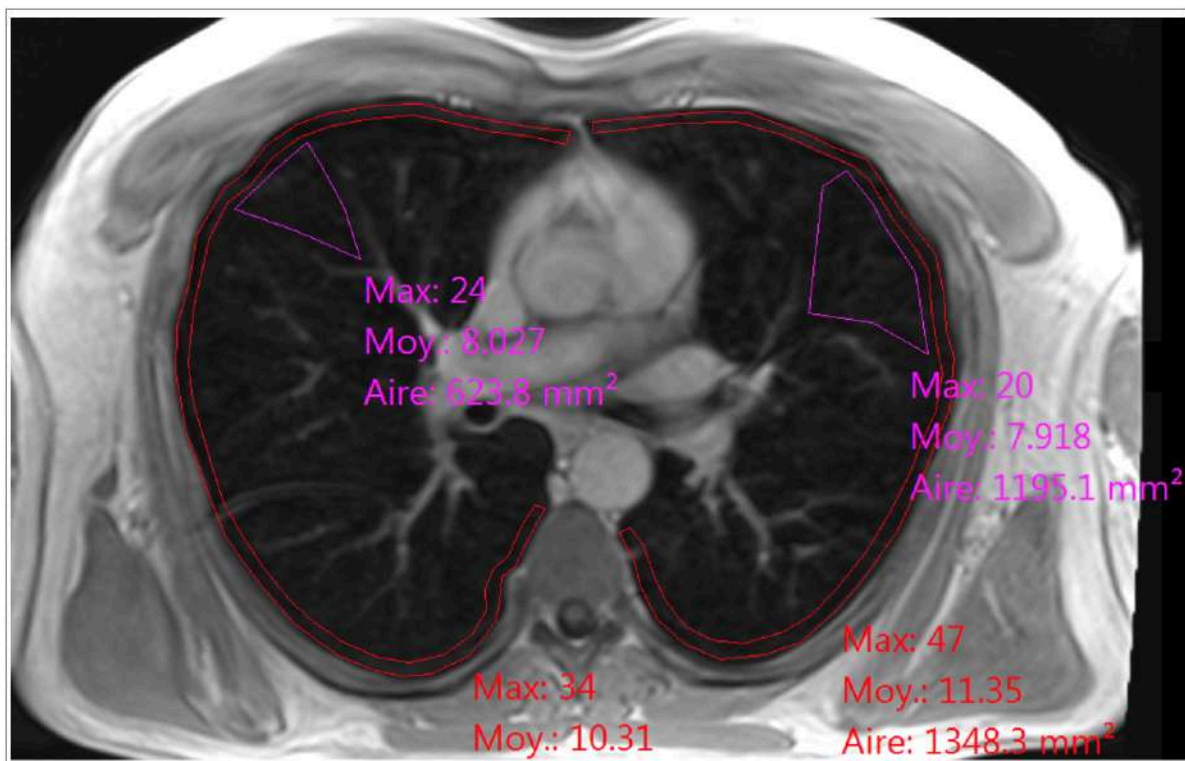


Figure 24 : Exemple de segmentation du poumon central et périphérique sur la séquence T1 VIBE réalisée après injection chez un patient contrôle de 50 ans.

Chez les patients FPI, des régions d'intérêts (ROI) additionnelles ont été tracées au niveau des zones de réticulations et de rayon de miel. Pour identifier les zones de réticulations et de rayon de miel, les séquences analysées étaient comparées à la TDM thoracique et aux séquences morphologiques IRM.

Les mesures étaient réalisées sur des coupes différentes, en privilégiant les bases pulmonaires où les modifications architecturales prédominaient. Chez les témoins, les mesures étaient également réalisées en respectant une prédominance basale (**Figure 25** et **Figure 26**).

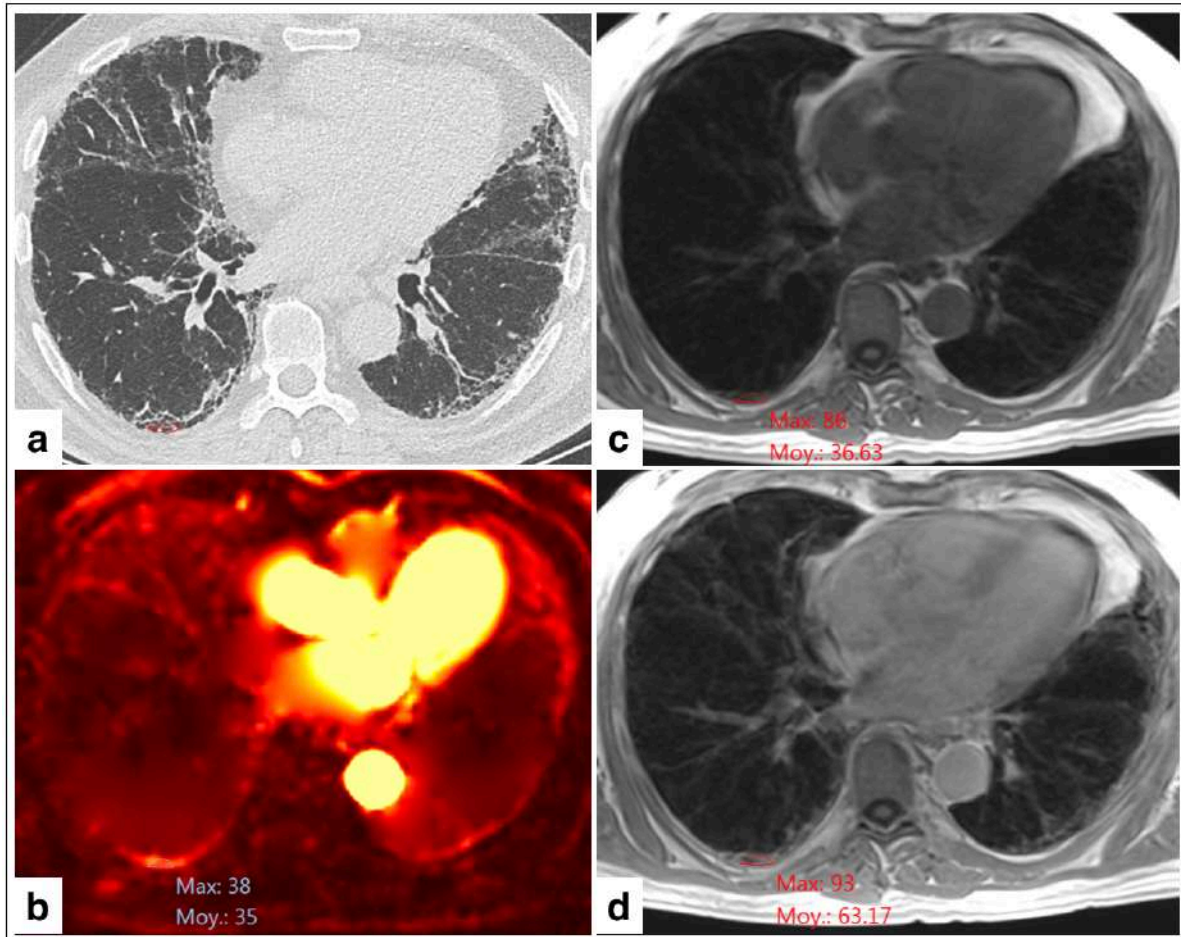


Figure 25 : Exemple de segmentation d'une zone de rayon de miel chez un patient de 80 ans atteint de FPI. a) Coupe tomodensitométrique. b) Cartographie de PBF. c) Séquence T1 VIBE réalisée avant injection. d) Séquence T1 VIBE réalisée 15 minutes après injection. Noter l'élévation du PBF et le rehaussement concordant avec les zones de rayon de miel.

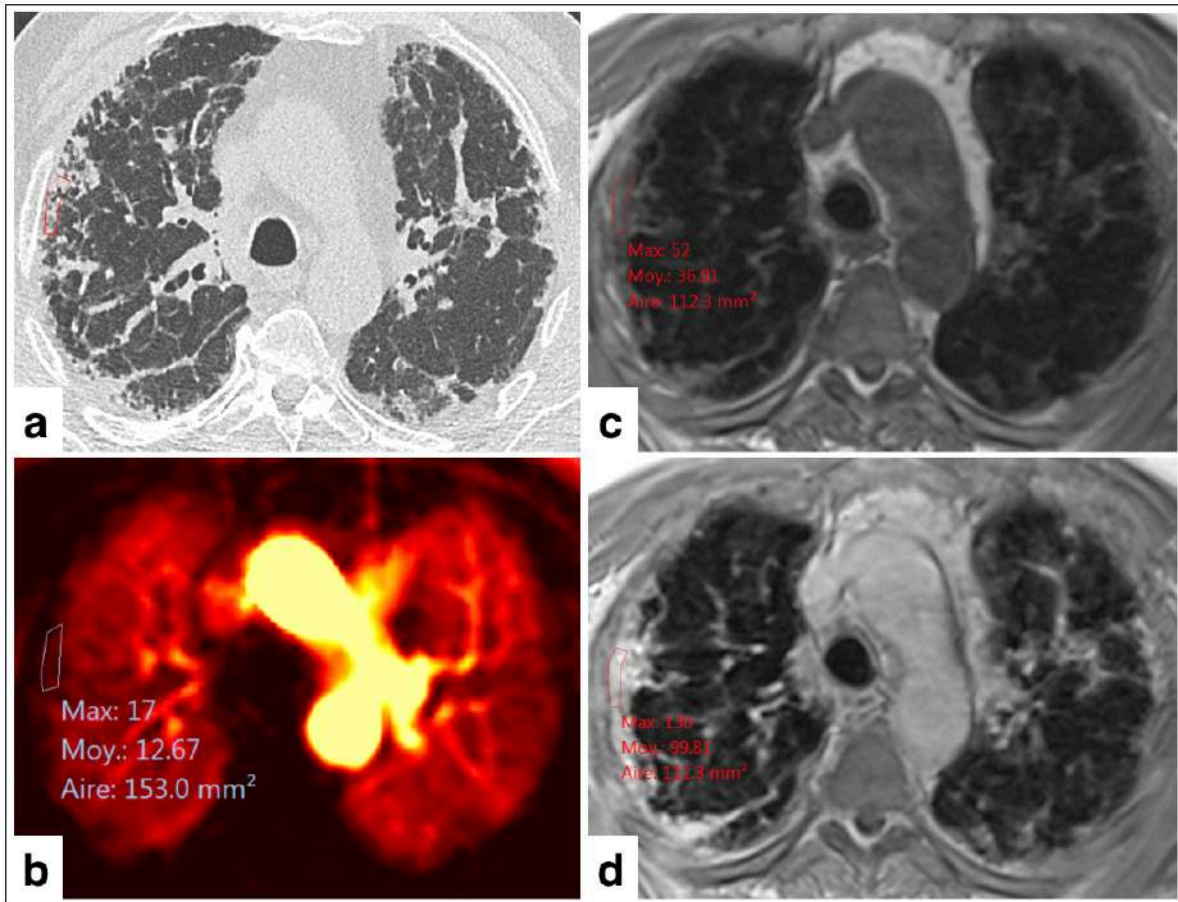


Figure 26: Exemple de segmentation d'une zone de réticulation chez un patient de 75 ans atteint de FPI. a) Coupe tomodensitométrique. b) Cartographie de PBF. c) Séquence T1 VIBE réalisée avant injection. d) Séquence T1 VIBE réalisée 15 minutes après injection.

Pour chaque paramètre (réticulations, rayon de miel), 6 mesures (3 mesures par poumon), par séquence et par paramètre étaient réalisées, puis moyennées par sujet.

La segmentation de l'ensemble des ROI nécessitait en moyenne 80 minutes pour chaque patient FPI et en moyenne 40 minutes pour chaque témoin. Deux séries de mesures ont été réalisées afin d'évaluer une reproductibilité intra-observateur, avec une durée de 4 mois d'intervalle entre les deux séries.

III.2.5 Analyse statistique

Les statistiques étaient réalisées avec le logiciel MedCalc Statistical Software (MedCalc Software by, Ostend, Belgique). Les corrélations entre le PBF, le pourcentage de rehaussement,

le CPI, et les données des épreuves fonctionnelles respiratoires (CVF, TLCO) ont été estimées avec le test de corrélation de Spearman. Le test U de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les médianes des valeurs de PBF normalisé et les médianes de rehaussement tardif entre les deux groupes. Un test de Kruskal-Wallis avec correction de Dunn a été réalisé pour les comparaisons multiples entre les groupes. La reproductibilité intra-observateur entre les deux séries de mesure a été évaluée grâce au coefficient de corrélation intra-classe. Pour l'ensemble des analyses statistiques, les valeurs de $p < 0.05$ étaient considérées comme statistiquement significatives.

III.3 Résultats

III.3.1 Caractéristiques des patients

Entre février 2017 et décembre 2018, un total de 15 patients FPI et 17 patients témoins ont été inclus dans l'analyse. Une patiente FPI n'avait pas été incluse car le diagnostic retenu à l'issue de la discussion multidisciplinaire était une FPI « probable ». Deux patients ne recevaient pas de traitement anti-fibrosant car leur pathologie était stable sur les plans clinique et paraclinique. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le **Tableau 6**. L'âge des sujets contrôles était un peu moins élevé que les patients, tandis que tous les sujets contrôles avaient une EFR dans les limites de la normale. Dans le groupe FPI, l'intervalle de réalisation entre les EFR et l'imagerie était de moins de 7 jours, tandis qu'il était de moins de 3 mois dans le groupe contrôle. Il n'y avait pas de différence entre les groupes en terme d'indice de masse corporelle et de niveau de tabagisme.

Tableau 6: Caractéristiques des patients.

	FPI (n=15)		Contrôles (n=17)		valeurs de <i>p</i>
Age (années)	73.5	[69-77]	57	[50-70]	0.01
Genre (homme/femme)	14 / 1		10 / 7		0.02
IMC (kg.m-2)	28.5	[26-32]	26	[21-28]	0.06
Tabagisme					
Antécédent (oui/non)	12 / 3		12 / 5		0.85
Paquet.année	19	[0-30]	21	[7.7-33.7]	0.72
EFR					
VEMS (%)	75	[56-86]	90	[85-101]	0.01
CVF (%)	72	[54-78]	98	[93-102]	<0.001
VEMS/CVF	0.82	[0.80-0.86]	0.79	[0.74-0.82]	0.06
CPT (%)	64.5	[56-72]	105	[97-110]	<0.001
TLCO (%)	42.5	[28-51]	70	[60-100]	<0.001
CPI	56.84	[47.75-66.28]	NA		

Note : Les valeurs données sont des médianes, avec [écart interquartile] pour les variables continues, et des valeurs absolues pour les variables catégorielles.

Légende : FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; IMC : indice de masse corporelle ; EFR : épreuves fonctionnelles respiratoires ; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde ; CVF : capacité vitale forcée ; CPT : capacité pulmonaire totale ; TLCO : facteur de transfert du CO ; % : pourcentage de la valeur théorique ; CPI : index composite physiologique ; NA : non applicable.

III.3.2 Corrélation entre le PBF et les indices de sévérité de la FPI.

Il existait une corrélation significative entre la perfusion périphérique, indiquée par le %PP moyen normalisé, le CPI ($\rho=0.56$; $p=0.03$) et la TLCO% ($\rho=-0.58$; $p=0.02$) (**Tableau 7**). Les corrélations avec la perfusion centrale (%PC) ou bien les données de perfusion tardive étaient non significatives ($p>0.05$). Il n'était pas non plus retrouvé de corrélation avec la CVF%.

Tableau 7 : Corrélation entre les données de perfusion de premier passage et les indices de sévérité de la FPI.

	%PP moyen		%PC moyen	
	rho	valeur de p	rho	valeur de p
CPI	0.56	0.03	0.51	0.051
TLCO%	-0.58	0.02	-0.50	0.055
CVF%	-0.28	0.31	-0.45	0.09

Note : les données sont les coefficients de corrélation de Spearman.

Légende: %PP=pourcentage de perfusion du poumon périphérique; %PC=pourcentage de perfusion du poumon central; CPI=index physiologique composite; TLCO=capacité de transfert pulmonaire du monoxyde de carbone; CVF=capacité vitale forcée; %=pourcentage prédictif.

III.3.3 Comparaison des données de perfusion de premier passage normalisée et données du rehaussement tardif entre groupes FPI et contrôles.

Concernant la perfusion de premier passage, le PBF normalisé des patients FPI était significativement supérieur au niveau du poumon périphérique par rapport aux patients témoins (**Figure 27, Tableau 8 et Tableau 9**). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les valeurs normalisées de PBF pour le poumon central.

Concernant la perfusion tardive, l'augmentation de l'intensité de signal T1 moyen après injection était significativement supérieure au niveau du poumon périphérique dans le groupe FPI par rapport aux témoins. Il n'y avait pas de différence significative au niveau du poumon central.

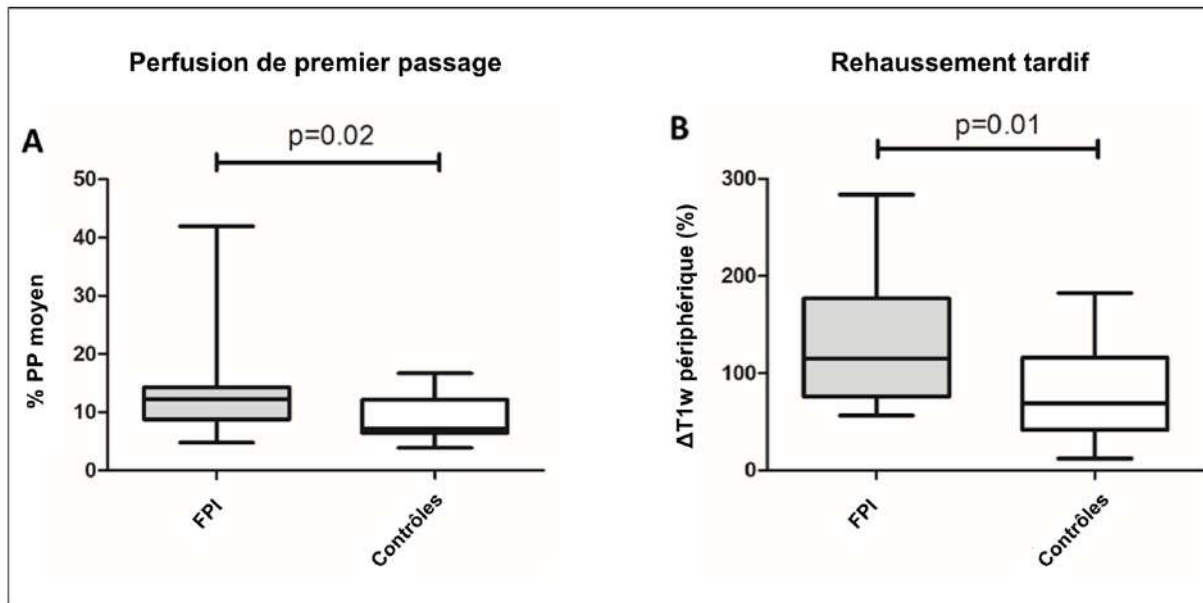


Figure 27: Diagrammes en boîtes représentant les différences entre le poumon périphérique chez les FPI et les témoins. A) Débit sanguin pulmonaire moyen normalisé sur l'aorte B) Pourcentage de rehaussement entre les séries réalisées avant et 15 minutes après injection.

De plus, le PBF moyen normalisé mesuré au niveau des zones de réticulations était significativement supérieur à celui mesuré au niveau du poumon périphérique des témoins ($p = 0.01$). Le PBF moyen normalisé mesuré au niveau des zones de rayon de miel était également significativement supérieur à celui mesuré au niveau du poumon périphérique des témoins ($p = 0.01$). Il n'y avait cependant pas de différence significative entre les valeurs de PBF normalisé des réticulations et du rayon de miel (**Figure 28**).

Tableau 8: Comparaison des paramètres de perfusion de premier passage et de rehaussement tardif entre FPI et contrôles.

		FPI (n=15)		Contrôles (n=17)		valeur de p
		Médiane	EI	Médiane	EI	
Perfusion de premier passage	%PP moyen	12.1	[8.7-13.9]	7.2	[6.3-12.0]	0.02
	%PC moyen	7.4	[5.1-13.1]	5.5	[4.6-8.0]	0.06
Rehaussement tardif	$\Delta T1w$ périphérique (%)	115	[78.8-173.1]	69.7	[43.9-114.8]	0.01
	$\Delta T1w$ central (%)	74.8	[19.7-93]	75	[47-118]	0.52

Légende : FPI=fibrose pulmonaire idiopathique ; EI=écart interquartile, %PP=pourcentage de perfusion du poumon périphérique ; %PC=pourcentage de perfusion du poumon central ; $\Delta T1w$ =variation relative d'intensité de signal T1 moyen avant et 15 minutes après injection de chélates de gadolinium.

Tableau 9. Comparaison des valeurs de perfusion non normalisées entre FPI et contrôles.

		FPI (n=15)		Contrôles (n=17)		valeurs de p
		Médiane	EI	Médiane	EI	
Perfusion de premier passage						
	PBF Poumon périphérique	23.2	[15.8-32]	19.1	[12.3-26.7]	0.51
	PBF Poumon central	14.6	[9.45-20]	12.6	[9.45-16.15]	0.66
	PBF Aorte ascendante	192	151-254	218	194-320	0.07
Rehaussement tardif						
Poumon périphérique	T1w moyen preGadolinium	17.3	[13.6-19.3]	6.8	[5.7-9.3]	<0.001
	T1w moyen postGadolinium	39.2	[30.4-45.7]	13.2	[8.6-15.8]	<0.001
Poumon central	T1w moyen preGadolinium	6.1	[4.6-8.7]	5.1	[3.9-5.7]	0.055
	T1w moyen postGadolinium	12.0	[8.2-15]	8.6	[6.4-10.3]	0.10

Légende : FPI=fibrose pulmonaire idiopathique ; EI=écart interquartile, PBF = débit sanguin pulmonaire, T1w=intensité de signal T1.

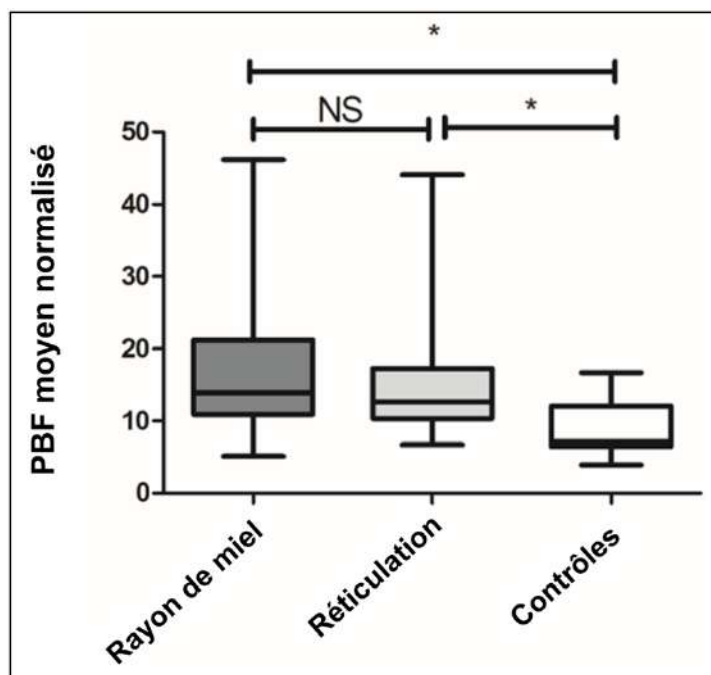


Figure 28: Comparaison du débit sanguin pulmonaire (PBF) entre les zones de rayon de miel, de rétication et de poumon périphérique visuellement sain. NS : non significatif ; étoiles : $p = 0.01$.

III.3.4 Reproductibilité intra-observateur

Les valeurs des coefficient de corrélation intra-classe sont données dans le **Tableau 10** et montrent une bonne reproductibilité des analyses.

Tableau 10. Coefficient de corrélation intra-classe des mesures de PBF.

	ICC	IC 95%
%PP moyen	0.93	[0.82; 0.97]
%PC moyen	0.89	[0.70; 0.96]

Légende : %PP : pourcentage de perfusion du poumon périphérique ; %PC : pourcentage de perfusion du poumon central ; ICC : coefficient de corrélation intra-classe ; IC 95% : intervalle de confiance à 95%.

III.4 Discussion

La FPI est une maladie pulmonaire grave dont le pronostic dépend de l'altération de la fonction respiratoire. Celle-ci est variable en fonction des patients, peut survenir progressivement ou à l'occasion d'exacerbations aiguës. Il semble exister des profils de patients différents, certains patients ayant une fonction respiratoire longtemps préservée, d'autres présentant une dégradation rapide. Un des enjeux futurs de la prise en charge de la FPI est la reconnaissance précoce des formes rapidement progressives. Dans ce cadre, nous estimons que l'IRM pulmonaire est une modalité d'imagerie prometteuse, associant des données morphologiques et des données fonctionnelles.

III.4.1 Modifications vasculaires dans la pathogénie de la FPI

La genèse de la FPI fait intervenir des mécanismes physiopathologiques complexes et intriqués, qui ne sont pas actuellement totalement élucidés. Il existe probablement une composante inflammatoire et une composante vasculaire, intervenant chez des sujets prédisposés et conditionnés dans un environnement favorable au développement de la maladie. Une des hypothèses avancée sur la pathogénie de la FPI est la dysrégulation de la néo-angiogenèse au niveau des zones de poumon inflammatoire, évoquée sur des études anatomo-pathologiques (48). Il existerait une néo-angiogenèse accrue au sein des plages inflammatoires, associée à une destruction des vaisseaux lymphatiques, réduisant la clairance des molécules pro-inflammatoires. Ce phénomène serait donc auto-entretenu jusqu'à l'obtention d'un tissu fibrotique, pauvre en capillaires sanguins et en alvéoles pulmonaires. En cas d'exacerbation, on observe en anatomo-pathologie une augmentation forte de la densité vasculaire et de la dilatation capillaire. Le rationnel de notre étude était d'évaluer la composante vasculaire seule de la FPI, à l'aide de séquences d'IRM de perfusion, et de la comparer à un score de sévérité simple et validé.

III.4.2 Discussion des résultats de l'étude

Deux paramètres principaux sont classiquement étudiés en imagerie de perfusion pulmonaire : le volume sanguin pulmonaire (PBV) et le débit sanguin pulmonaire (PBF). Le PBV correspond à l'aire sous la courbe de la courbe d'intensité de signal-temps ; cependant, cette variation ne dépend pas que du volume sanguin pulmonaire, mais aussi des effets de

recirculation et de l'effet « réservoir » lié à l'interstitium. Sa valeur dépend également de l'intervalle de temps pendant lequel la mesure est effectuée, l'effet réservoir étant en effet prolongé dans la FPI, voire tendant vers l'infini. L'étude du PBF (pente de rehaussement) permet de s'affranchir des variations liées à ces deux sources importantes de biais. Au niveau tissulaire, le PBF varie principalement en fonction du nombre et de la dilatation des vaisseaux étudiés dans la coupe.

Différents scores basés sur des critères démographiques, cliniques et paracliniques existent pour l'évaluation pronostique de la FPI. Historiquement, le premier score validé à être apparu est le score clinique, radiographique et physiologique (CRP score) (124). Il s'appuie sur les données de la radiographie de thorax et apparaît aujourd'hui désuet. L'index physiologique composite (CPI) a ensuite été validé sur les données des EFR pour prédire la gravité de l'atteinte morphologique en TDM (123), tout en prenant en compte la sévérité de l'emphysème pulmonaire, souvent associé chez ces patients. Le score de du Bois (125) permet d'évaluer spécifiquement la mortalité à 1 an des patients FPI, mais nécessite des données fonctionnelles respiratoires longitudinales. L'index GAP est un score mixte, qui s'appuie sur des données épidémiologiques (genre, âge) et sur les données des EFR (CVF, TLCO) pour établir un score pronostic. Une étude récente a comparé ces différents scores, et a démontré que le CPI était l'index multidimensionnel le plus performant dans la prédiction de la mortalité (126). Cette même étude a retrouvé comme facteurs individuels de pronostic péjoratif, la TLCO et l'initiation d'une oxygénothérapie à long terme. Le CPI a également été déterminé comme un facteur pronostic fort dans les pathologies interstitielles, notamment en cas d'hypertension artérielle pulmonaire (127).

Dans notre étude, l'analyse semi-quantitative des cartographies de PBF a démontré une corrélation significative du PBF du poumon périphérique avec le CPI et la TLCO. Ce résultat suggère que l'élévation du PBF dans les zones pulmonaires basales et sous pleurales pourrait être un facteur pronostic en imagerie de la sévérité de la maladie. Le PBF était corrélé avec les données de la TLCO mais pas avec la CVF. La TLCO est cependant le marqueur EFR le mieux corrélé avec l'extension de la maladie, d'un point de vue histologique (128) et tomographique (129). Comme évoqué dans certaines études anatomo-pathologiques (48,121), l'augmentation de la densité capillaire dans certaines zones de poumon pourrait traduire l'activité de la maladie. Cette hypothèse est corroborée par les résultats anatomo-pathologiques retrouvés en cas de biopsie pulmonaire chez les patients en cours

d'exacerbations, où l'importante densité de capillaires dilatés serait à l'origine d'une fuite interstitielle accrue de molécules pro-inflammatoires (48).

Comme dans notre étude dynamique fonctionnelle, une étude TDM a démontré qu'une augmentation structurale du volume vasculaire intra pulmonaire, mesuré à l'aide d'un logiciel de segmentation automatique était prédictif de la mortalité (53). L'élévation de la dilatation vasculaire et/ou du nombre de vaisseaux serait donc corrélée avec la mortalité. Ces auteurs avaient également proposé de coupler le score CPI avec le volume vasculaire mesuré, qui constituerait un score mixte de prédiction de mortalité. Dans une étude portant sur la TEP-TDM au ^{18}F -FDG, les patients présentant la fixation parenchymateuse la plus élevée avaient les plus mauvais taux de survie (130).

La TLCO est un paramètre fonctionnel respiratoire considéré comme représentatif de la sévérité de la FPI au moment de la découverte de la pathologie, cependant, elle souffre d'une importante variabilité de mesure intra-individuelle, de l'ordre de 10% (131). Ainsi, la recherche d'autres paramètres pronostics au diagnostic est nécessaire afin d'évaluer la sévérité de la pathologie. Nous pensons que l'IRM pulmonaire multi-modale puisse offrir des alternatives dans cette optique.

Cette étude a également permis de montrer une augmentation du débit sanguin pulmonaire moyen au sein du poumon cortical en comparaison d'une population témoin. Ce résultat indique que la densité capillaire au sein des zones de poumon pathologique est observable et quantifiable en IRM, et est significativement plus élevée en regard du poumon atteint chez les patients FPI en comparaison du poumon visuellement sain d'une population témoin, dans les mêmes régions anatomiques (**Figure 29**).

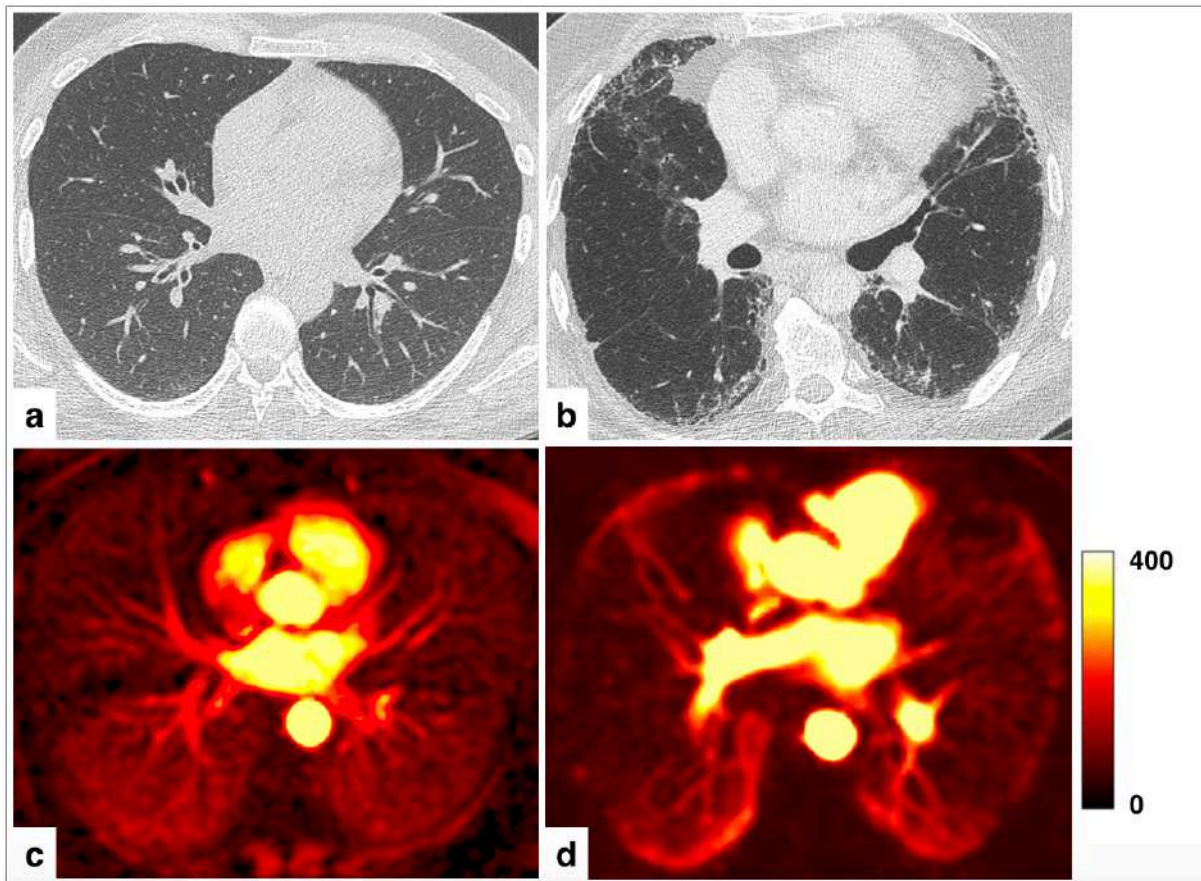


Figure 29 : Comparaison des cartographies de PBF. a) et b) : images TDM ; c) et d) : cartographies de PBF sur les coupes correspondantes. a) et c) : patient témoin de 50 ans ; b) et d) patient FPI de 65 ans. Échelle de PBF en ml/100g de tissu/minute.

Le rehaussement précoce au sein de zones d'inflammation active dans le cas de poumon de patient atteint de FPI pourrait être expliqué sur le plan anatomo-pathologique par une néovascularisation et une augmentation de taille du secteur extracellulaire, sous l'influence de cellules et médiateurs pro-inflammatoires (48). Selon cette hypothèse, après distribution par le système vasculaire, les chélates de gadolinium diffusent au secteur extracellulaire au niveau du poumon. En cas d'élévation du nombre de vaisseaux locaux, de la dilatation de ces vaisseaux et de l'augmentation de taille du secteur extracellulaire, le rehaussement lié aux chélates de gadolinium est majoré.

Lorsque le processus de fibrose est avancé, la réaction inflammatoire locale régresse, l'angiogenèse est localement réduite, aboutissant à une zone de poumon faiblement vascularisée, riche en matrice extracellulaire. En imagerie, ces plages de fibrose ne présentent plus de rehaussement précoce (faible nombre de vaisseaux par coupe) mais un rehaussement

tardif lié à une augmentation de taille du secteur extracellulaire et lié à l'effet réservoir (défaut de clairance du chélate de gadolinium).

Malgré une augmentation significative du PBF au niveau du poumon périphérique dans le groupe FPI, les données de l'étude suggèrent néanmoins qu'il existe une hétérogénéité chez ces patients. Une hypothèse serait l'expression variable de la maladie et donc l'existence de phénotypes différents. Bien que ceux-ci puissent être mis en évidence à l'aide d'une IRM fonctionnelle, en plus des données morphologiques simples, leur signification clinique reste à préciser. Parmi les hypothèses plausibles, il est possible que certains patients puissent se présenter avec un phénotype « inflammatoire » à risque de dégradation fonctionnelle rapide, versus un phénotype de patients présentant des formes lentement progressives, avec faible hyperperfusion parenchymateuse. Après cette première étude pilote, une étude de suivi longitudinale pourrait permettre d'évaluer si ce marqueur peut être utilisé à titre pronostique. Enfin, des études longitudinales de grande envergure permettrait d'évaluer si la mesure du PBF est prédictive de la réponse au traitement.

Il n'y avait pas de différence de PBF entre les ROI portant sur le rayon de miel et sur les réticulations. Cela peut s'expliquer par une difficulté à segmenter sélectivement l'un ou l'autre de ces paramètres, les deux lésions apparaissant le plus souvent juxtaposées. De plus, la résolution spatiale de la séquence de perfusion ne permet pas la différenciation des lésions infra-millimétriques. La réalisation de fusion des images morphologiques et des cartes perfusionnelles permettrait une analyse fine des territoires hypervascularisés (**Figure 30**). Dans certains cas, la différenciation entre les deux types de lésions était difficile, notamment en cas de microkystes. Une étude a évalué la reproductibilité inter-observateur comme modérée pour la détermination du rayon de miel avec un coefficient Kappa de Cohen à 0,40-0,58 (132). Cependant, les valeurs de PBF mesurées au niveau du rayon de miel et des réticulations étaient significativement supérieures à celles mesurées sur le poumon périphérique des témoins. Ce résultat est en faveur d'une densité vasculaire élevée au sein de plages de fibrose en comparaison du poumon visuellement sain.

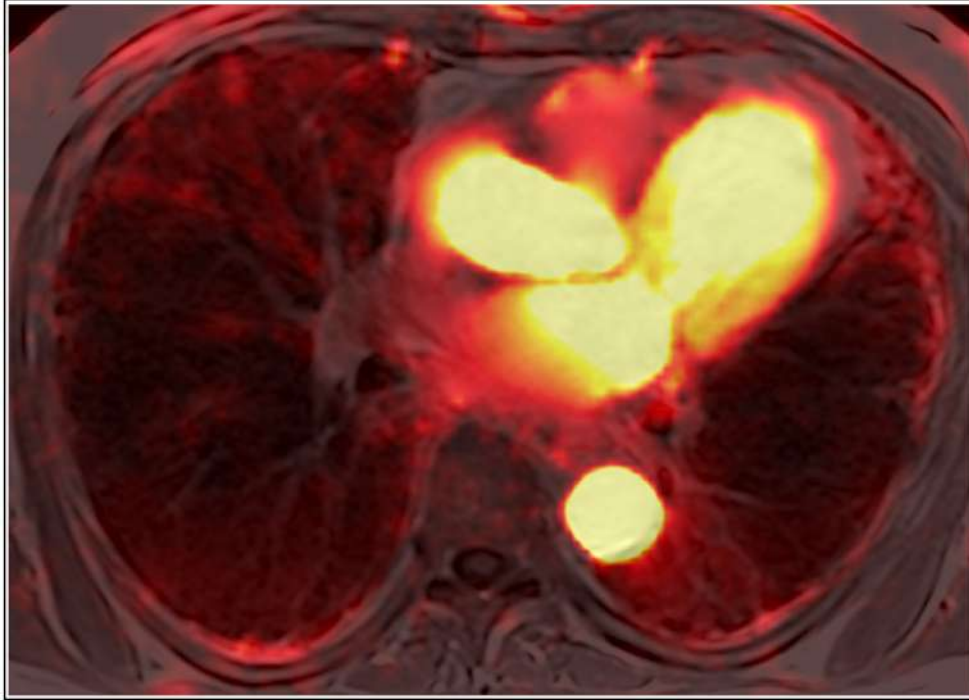


Figure 30: Image de fusion entre la cartographie de PBF et la séquence T1 VIBE injectée chez un patient de 80 ans atteint de FPI. Notez la superposition entre les lésions fibrosantes et les zones hyperperfusées (lingula, segments postéro-basaux).

A notre connaissance, aucune étude n'a étudié les données de la perfusion en IRM dans le cas des FPI en comparaison de sujets contrôles. Yi et al. (119) avaient déjà noté des différences de PBF sectorielles en IRM chez des sujets atteints de pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes, dont le diagnostic non invasif n'avait pas été avéré et qui avaient nécessité une biopsie pulmonaire chirurgicale. Selon leur étude, le PBF était significativement plus élevé dans les d'alvéolites actives en anatomo-pathologie par rapport aux zones de fibrose, mais il n'y avait pas de comparaison à des sujets témoins ou par rapport à du poumon visuellement préservé. En analyse visuelle, ils avaient observé un rehaussement précoce (1 et 3 minutes après injection) des lésions correspondant en anatomo-pathologie à des plages d'alvéolites actives, tandis que les zones de fibrose semblaient présenter un rehaussement tardif (10 minutes après injection). Les données histologiques étaient obtenues par biopsies chirurgicales, en regard des zones segmentées en IRM. Cependant, la correspondance entre les zones étudiées en IRM et les zones de biopsie semble cependant difficile à établir, étant donné l'hétérogénéité des lésions observées dans le cas des pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes, et la précision limitée des biopsies réalisées par thoracoscopie.

A la différence de l'étude de Win et al. (75) portant sur la TEP-TDM, où il existait une fixation des lésions de fibrose et du parenchyme pulmonaire non fibrotique adjacent, il n'y avait pas de modification du poumon visuellement normal (poumon central) dans notre étude. Trois hypothèses peuvent expliquer cette différence. En TEP-TDM, la résolution spatiale est généralement de 4 à 5mm en fonction des équipements de routine clinique, avec un risque de faux positif du poumon sain adjacent aux lésions. Il existe également fréquemment un décalage entre la superposition de l'image TEP et de l'image TDM, à risque de faux positif. Une autre hypothèse serait que la sensibilité de notre séquence soit inférieure à celle de la TEP-TDM (risque de faux négatifs de la perfusion). Il faut néanmoins noter que la TEP-TDM évalue la composante inflammatoire seule, tandis que l'IRM de perfusion évalue la composante vasculaire seule. Selon les données actuelles de la science, il n'est pas connu si l'atteinte inflammatoire précède l'atteinte vasculaire ou si ces deux phénomènes sont indissociables et synchrones dans la genèse de la pathologie.

L'absence de modification significative au niveau du poumon central est expliquée par l'hétérogénéité de l'atteinte lésionnelle, avec aux niveaux microscopique et macroscopique, une coexistence de zones pathologiques corticales et de poumon visuellement sain adjacent. Cela est concordant avec les aspects retrouvés en anatomo-pathologie, où il existe une importante hétérogénéité des lésions, le poumon central correspondant aux zones d'épargne de fibrose, et le poumon périphérique étant associé aux lésions les plus avancées.

Les modifications microscopiques structurales et architecturales au sein des plages de fibrose entraînent une majoration de la densité protonique et une diminution des interfaces air-tissu, à l'origine d'une élévation du signal spontané en pondération T1 du poumon périphérique des patients FPI (**Figure 31**). Cette observation avait déjà été notée par Mirsadraee et al (118). Comme dans notre étude, ils n'avaient pas noté de différence significative entre le poumon visuellement normal des patients FPI et des témoins.

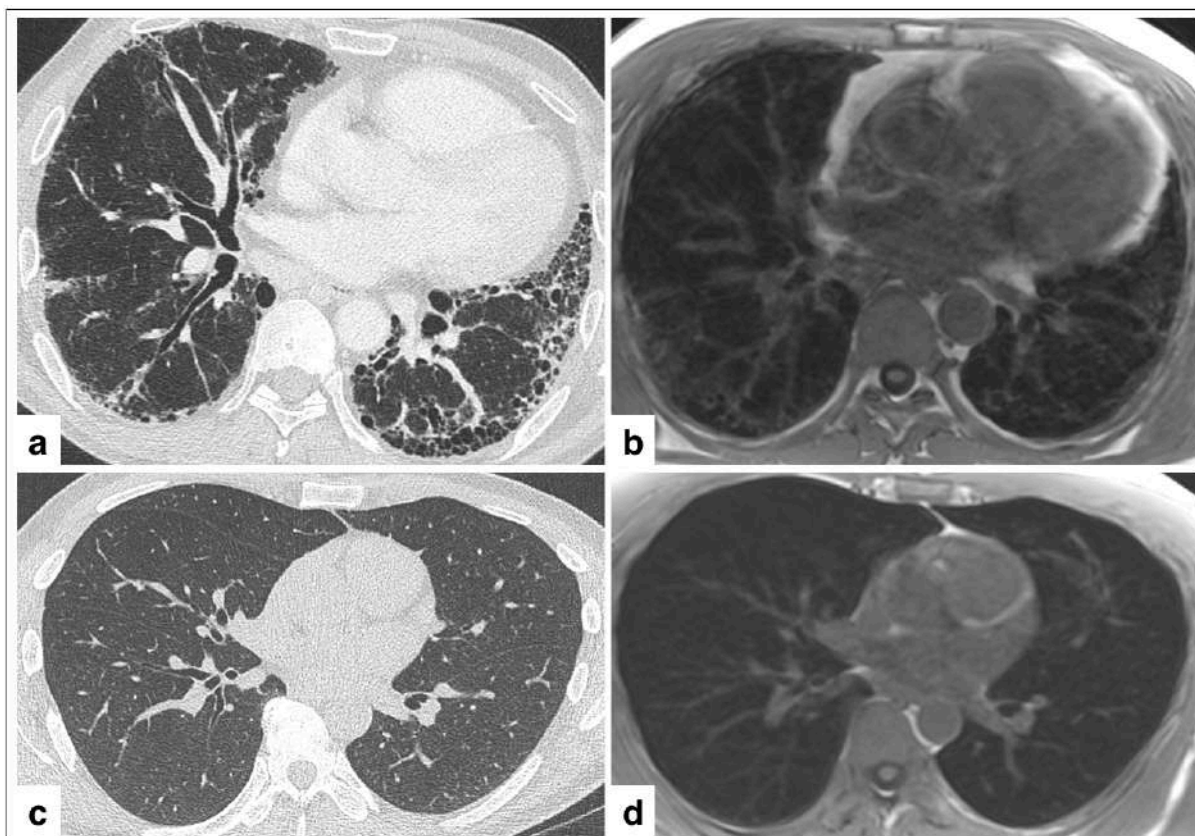


Figure 31: Comparaison des séquences T1 VIBE avant injection. a) et b) Patient de 63 ans atteint de FPI; c) et d) Patient témoin de 50 ans. a) et c) Coupes TDM ; b) et d) Coupes T1 VIBE correspondantes.

En ce qui concerne le rehaussement tardif, celui-ci est significativement supérieur au sein des zones de fibrose (poumon périphérique) par rapport aux sujets témoins (**Figure 32**). Ce résultat est concordant avec les études déjà réalisées sur le sujet (115,118,119). Il s'explique au niveau des plages de fibrose par une extension de l'espace interstitiel et par une fragmentation des capillaires lymphatiques, ces deux phénomènes étant à l'origine d'une diminution de la clairance du chélate de gadolinium de l'interstitium.

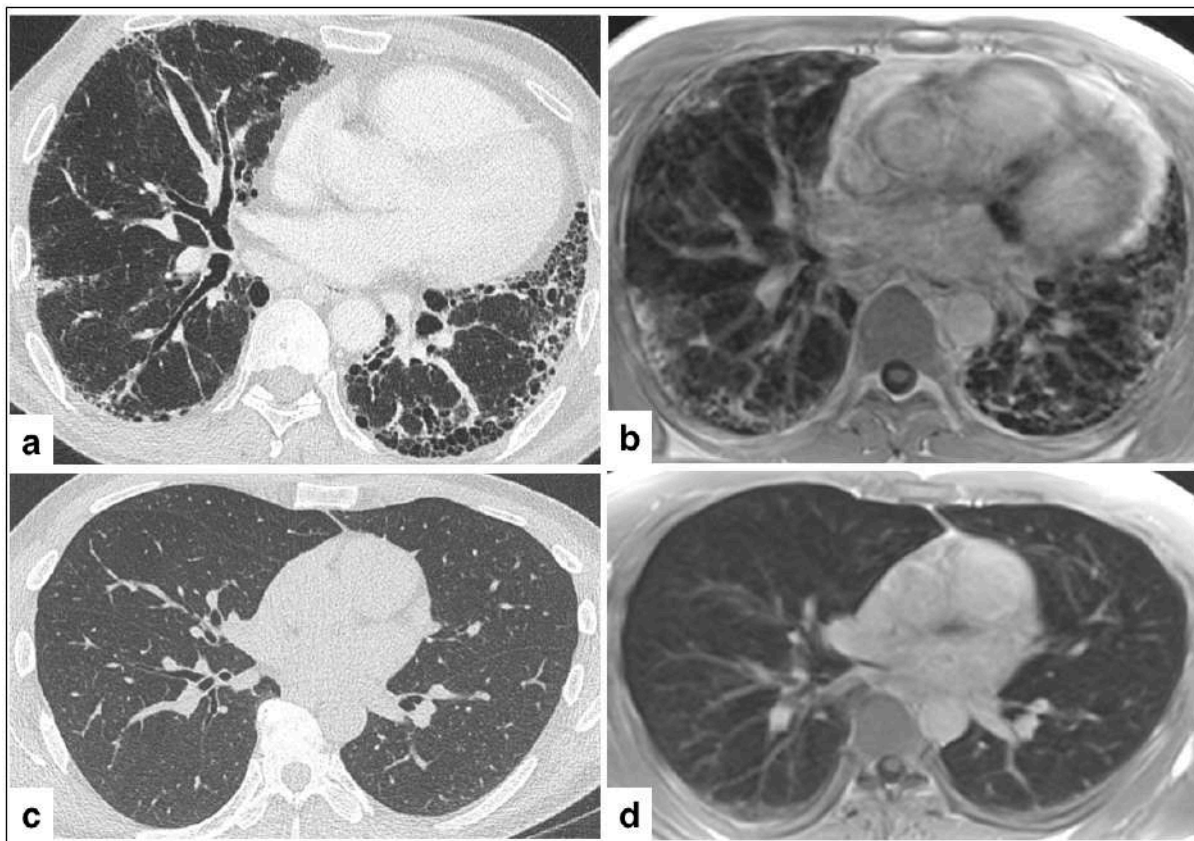


Figure 32 : Comparaison des séquences T1 VIBE réalisées après injection de chélates de gadolinium. a) et b) Patient de 63 ans atteint de FPI ; c) et d) Patient témoin de 50 ans. a) et c) Coupes TDM ; b) et d) Coupes T1 VIBE correspondantes.

III.4.3 Limites

Il existe des limites à notre étude pilote. Tout d'abord, le design rétrospectif et le faible nombre de patient soumis à l'analyse.

Le groupe contrôle présentait un tabagisme important, cependant l'absence de différence significative avec le groupe FPI permet d'infirmer que les différences mises en évidence puissent être associé avec ce facteur. En ce qui concerne l'âge, il a été démontré que la senescence cardio-pulmonaire était à l'origine d'une diminution significative du PBF (133). La comparaison avec un groupe témoin significativement plus jeune était donc à risque de sous-estimer une éventuelle différence, ce qui renforce les résultats de notre étude. Au niveau des caractéristiques fonctionnelles respiratoires, les patients ayant des EFR anormales étaient non inclus. En effet, selon l'étude MESA-COPD, le PBF serait diminué chez les patients atteints de BPCO légère, modérée et sévère, dans les zones emphysémateuses et dans les zones non

emphysémateuses (113). Par ailleurs, les groupes étaient non comparables sur le genre, mais ce biais était absent de l'analyse de corrélation.

Lors de la segmentation des ROI, il existait un risque de segmenter des vaisseaux au sein des ROI. Ce risque a été fortement limité en ne segmentant que le centimètre le plus périphérique pour le poumon périphérique, où la présence de macro-vaisseaux est très faible et en prenant des zones avasculaires pour le poumon central (à l'aide des données TDM et des séquences morphologiques IRM). Un autre moyen de s'affranchir de ce risque aurait été supprimer le signal des vaisseaux en choisissant un temps d'inversion (TI) adapté. Cependant Lavelle et al. (115) avaient remarqué que le TI du rehaussement tardif du parenchyme fibrotique était le même que celui du compartiment vasculaire, et qu'il existait un risque d'annulation du signal du poumon fibrotique.

III.5 Conclusion

Cette étude pilote a montré que la quantification de la perfusion de premier passage du poumon périphérique était faisable, reproductible et corrélée à la sévérité de la FPI. Le débit de perfusion parenchymateuse était significativement supérieur au sein du parenchyme fibrotique de patients atteints de FPI en comparaison du poumon visuellement normal de patients témoins, au sein des mêmes territoires anatomiques. L'optimisation des séquences de perfusion permettra probablement, dans le futur, une analyse tri-dimensionnelle et de haute résolution de la microvascularisation parenchymateuse. La réalisation d'études complémentaires prospectives avec des effectifs élevés et un suivi prolongé permettrait de valider ce résultat, de déterminer si la perfusion pulmonaire peut effectivement constituer un critère pronostic et de prédiction de la réponse au traitement. Enfin, des études prospectives pourrait permettre d'évaluer s'il existe une modification précoce de la composante vasculaire avant l'apparition des altérations morphologiques en imagerie. Nous pensons que l'IRM pulmonaire multimodale pourrait, à l'avenir, avoir une place diagnostique et pronostique dans le dépistage précoce des pathologies interstitielles pulmonaires fibrosantes.

Références

1. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J.* sept 2015;46(3):795-806.
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.* sept 2018;198(5):e44-68.
3. Raghu G, Chen S-Y, Yeh W-S, Maroni B, Li Q, Lee Y-C, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir Med.* juill 2014;2(7):566-72.
4. Ley B, Collard H. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epidemiol.* nov 2013;483.
5. Nadrous, Myers HF, Decker JL, Ryu PA, H J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Patients Younger Than 50 Years. *Mayo Clinic Proceedings.* 1 janv 2005;37.
6. Raghu G, Chen S-Y, Hou Q, Yeh W-S, Collard HR. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18–64 years old. *Eur Respir J.* juill 2016;48(1):179-86.
7. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A Multidimensional Index and Staging System for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Intern Med.* 15 mai 2012;156(10):684.
8. 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.* 15 mars 2011;183(6):788-824.
9. Hutchinson JP, McKeever TM, Fogarty AW, Navaratnam V, Hubbard RB. Increasing Global Mortality from Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the Twenty-First Century. *Ann Am Thorac Soc.* oct 2014;11(8):1176-85.
10. Kim HJ, Perlman D, Tomic R. Natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* juin 2015;109(6):661-70.
11. Selman M, López-Otín C, Pardo A. Age-driven developmental drift in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* août 2016;48(2):538-52.
12. Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, Raghu G, Richeldi L, Selman M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Primer.* déc 2017;3(1):17074.
13. Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 24 janv 2014;9(1):157-79.
14. Mathai SK, Newton CA, Schwartz DA, Garcia CK. Pulmonary fibrosis in the era of stratified medicine. *Thorax.* déc 2016;71(12):1154-60.

15. Utz JP, Ryu JH, Myers JL, Michels VV. Usual Interstitial Pneumonia Complicating Dyskeratosis Congenita. *Mayo Clin Proc.* juin 2005;80(6):817-21.
16. Armanios MY, Chen JJ-L, Cogan JD, Alder JK, Ingersoll RG, Markin C, et al. Telomerase Mutations in Families with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 29 mars 2007;356(13):1317-26.
17. Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ, Xing C, Raghu G, Weissler JC, et al. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc Natl Acad Sci.* 1 mai 2007;104(18):7552-7.
18. Krauss E, Gehrken G, Drakopanagiotakis F, Tello S, Dartsch RC, Maurer O, et al. Clinical characteristics of patients with familial idiopathic pulmonary fibrosis (f-IPF). *BMC Pulm Med.* déc 2019;19(1):130.
19. Kropski JA, Mitchell DB, Markin C, Polosukhin VV, Choi L, Johnson JE, et al. A Novel Dyskerin (DKC1) Mutation Is Associated With Familial Interstitial Pneumonia. *Chest.* juill 2014;146(1):e1-7.
20. Alder JK, Stanley SE, Wagner CL, Hamilton M, Hanumanthu VS, Armanios M. Exome Sequencing Identifies Mutant TINF2 in a Family With Pulmonary Fibrosis. *Chest.* mai 2015;147(5):1361-8.
21. Stuart BD, Choi J, Zaidi S, Xing C, Holohan B, Chen R, et al. Exome sequencing links mutations in PARN and RTEL1 with familial pulmonary fibrosis and telomere shortening. *Nat Genet.* mai 2015;47(5):512-7.
22. Stanley SE, Gable DL, Wagner CL, Carlile TM, Hanumanthu VS, Podlevsky JD, et al. Loss-of-function mutations in the RNA biogenesis factor *NAFI* predispose to pulmonary fibrosis–emphysema. *Sci Transl Med.* 10 août 2016;8(351):351ra107-351ra107.
23. Alder JK, Chen JJ-L, Lancaster L, Danoff S, Su S -c., Cogan JD, et al. Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci.* 2 sept 2008;105(35):13051-6.
24. Mulugeta S, Nureki S-I, Beers MF. Lost after translation: insights from pulmonary surfactant for understanding the role of alveolar epithelial dysfunction and cellular quality control in fibrotic lung disease. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol.* 15 sept 2015;309(6):L507-25.
25. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, et al. A Common *MUC5B* Promoter Polymorphism and Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 21 avr 2011;364(16):1503-12.
26. Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, Peljto AL, Brown KK, Steele MP, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet.* juin 2013;45(6):613-20.

27. Noth I, Zhang Y, Ma S-F, Flores C, Barber M, Huang Y, et al. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med.* juin 2013;1(4):309-17.
28. Borie R, Kannengiesser C, Nathan N, Tabèze L, Pradère P, Crestani B. Familial pulmonary fibrosis. *Rev Mal Respir.* avr 2015;32(4):413-34.
29. Kropski JA, Young LR, Cogan JD, Mitchell DB, Lancaster LH, Worrell JA, et al. Genetic Evaluation and Testing of Patients and Families with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* juin 2017;195(11):1423-8.
30. Taskar VS. Is Idiopathic Pulmonary Fibrosis an Environmental Disease? *Proc Am Thorac Soc.* 1 juin 2006;3(4):293-8.
31. Selman M, Martinez FJ, Pardo A. Why Does an Aging Smoker's Lung Develop Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Not Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Am J Respir Crit Care Med.* févr 2019;199(3):279-85.
32. Raheison C, Girodet P-O. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev.* 1 déc 2009;18(114):213-21.
33. Tsukamoto K. Involvement of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 in disease progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 1 nov 2000;55(11):958-61.
34. Lawson WE, Crossno PF, Polosukhin VV, Roldan J, Cheng D-S, Lane KB, et al. Endoplasmic reticulum stress in alveolar epithelial cells is prominent in IPF: association with altered surfactant protein processing and herpesvirus infection. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol.* juin 2008;294(6):L1119-26.
35. Molyneaux PL, Cox MJ, Willis-Owen SAG, Mallia P, Russell KE, Russell A-M, et al. The Role of Bacteria in the Pathogenesis and Progression of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 oct 2014;190(8):906-13.
36. Huang Y, Ma S-F, Espindola MS, Vij R, Oldham JM, Huffnagle GB, et al. Microbes Are Associated with Host Innate Immune Response in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juill 2017;196(2):208-19.
37. For the CleanUP-IPF Study Team, Anstrom KJ, Noth I, Flaherty KR, Edwards RH, Albright J, et al. Design and rationale of a multi-center, pragmatic, open-label randomized trial of antimicrobial therapy – the study of clinical efficacy of antimicrobial therapy strategy using pragmatic design in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (CleanUP-IPF) clinical trial. *Respir Res.* déc 2020;21(1):68.
38. Raghu G. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 1 janv 2006;27(1):136-42.
39. Gravina S, Vijg J. Epigenetic factors in aging and longevity. *Pflüg Arch - Eur J Physiol.* janv 2010;459(2):247-58.

40. Huang SK, Scruggs AM, Donaghy J, Horowitz JC, Zaslona Z, Przybranowski S, et al. Histone modifications are responsible for decreased Fas expression and apoptosis resistance in fibrotic lung fibroblasts. *Cell Death Dis.* mai 2013;4(5):e621-e621.
41. Pandit KV, Milosevic J. MicroRNA regulatory networks in idiopathic pulmonary fibrosis. *Biochem Cell Biol.* avr 2015;93(2):129-37.
42. Yang IV, Pedersen BS, Rabinovich E, Hennessy CE, Davidson EJ, Murphy E, et al. Relationship of DNA Methylation and Gene Expression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* déc 2014;190(11):1263-72.
43. Hoare M, Ito Y, Kang T-W, Weekes MP, Matheson NJ, Patten DA, et al. NOTCH1 mediates a switch between two distinct secretomes during senescence. *Nat Cell Biol.* sept 2016;18(9):979-92.
44. Selman M, Pardo A. Alveolar Epithelial Cell Disintegrity and Subsequent Activation: A Key Process in Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juill 2012;186(2):119-21.
45. Selman M, Pardo A. Revealing the Pathogenic and Aging-related Mechanisms of the Enigmatic Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Integral Model. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mai 2014;189(10):1161-72.
46. Booth AJ, Hadley R, Cornett AM, Dreffs AA, Matthes SA, Tsui JL, et al. Acellular Normal and Fibrotic Human Lung Matrices as a Culture System for *In Vitro* Investigation. *Am J Respir Crit Care Med.* nov 2012;186(9):866-76.
47. Parker MW, Rossi D, Peterson M, Smith K, Sikström K, White ES, et al. Fibrotic extracellular matrix activates a profibrotic positive feedback loop. *J Clin Invest.* 1 avr 2014;124(4):1622-35.
48. Ebina M. Pathognomonic remodeling of blood and lymphatic capillaries in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* janv 2017;55(1):2-9.
49. Puxeddu E, Cavalli F, Pezzuto G, Teodori E, Rogliani P. Impact of pulmonary vascular volume on mortality in IPF: is it time to reconsider the role of vasculature in disease pathogenesis and progression? *Eur Respir J.* févr 2017;49(2):1602345.
50. Farkas L, Farkas D, Ask K, Möller A, Gauldie J, Margetts P, et al. VEGF ameliorates pulmonary hypertension through inhibition of endothelial apoptosis in experimental lung fibrosis in rats. *J Clin Invest.* mai 2009;119(5):1298-311.
51. Wan Y-Y, Tian G-Y, Guo H-S, Kang Y-M, Yao Z-H, Li X-L, et al. Endostatin, an angiogenesis inhibitor, ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Respir Res.* 20 mai 2013;14(1):56.
52. Ackermann M, Kim YO, Wagner WL, Schuppan D, Valenzuela CD, Mentzer SJ, et al. Effects of nintedanib on the microvascular architecture in a lung fibrosis model. *Angiogenesis.* août 2017;20(3):359-72.

53. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, van Moorsel CHM, van Es HW, van Beek FT, et al. Predicting Outcomes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Using Automated Computed Tomographic Analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 2018;198(6):767-76.
54. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 févr 2011;183(4):431-40.
55. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *The Lancet.* mai 2017;389(10082):1941-52.
56. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med.* 01 2016;194(3):265-75.
57. Margaritopoulos GA, Kokosi MA, Wells AU. Diagnosing complications and comorbidities of fibrotic interstitial lung disease. *Expert Rev Respir Med.* juill 2019;13(7):645-58.
58. Johkoh T, Sakai F, Noma S, Akira M, Fujimoto K, Watadani T, et al. Honeycombing on CT; its definition, pathologic correlation, and future direction of its diagnosis. *Eur J Radiol.* janv 2014;83(1):27-31.
59. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* mars 2008;246(3):697-722.
60. 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. Short-length version. *Rev Mal Respir.* oct 2017;34(8):852-99.
61. Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, Colby TV, Cramer D, Renzoni EA, et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* avr 2010;35(4):830-6.
62. Casan Clarà P, Martínez González C, Ancochea J. Lung function testing in idiopathic pulmonary fibrosis: More than just spirometry? *Arch Bronconeumol.* sept 2016;52(9):457-8.
63. Lee W, Chung WS, Hong K-S, Huh J. Clinical Usefulness of Bronchoalveolar Lavage Cellular Analysis and Lymphocyte Subsets in Diffuse Interstitial Lung Diseases. *Ann Lab Med.* 2015;35(2):220.
64. Brillet PY, Levand K, Moya L, Debray MP, Jeny F, Valeyre D, Brauner M. Pneumonies interstitielles idiopathiques. In: Grenier P. *Imagerie thoracique de l'adulte.* 4ème édition, 2018. Lavoisier, Paris. p. 563.
65. Lantuejoul L, Grangette E, Nerot A, Quetant S, Reymond E, Jankowski A, et al. Apports de la classification ATS/ERS/JRS/ALAT 2018 au diagnostic de la fibrose pulmonaire idiopathique. *J Imag Diagn Interv.* 2019;
66. Souza CA, Müller NL, Flint J, Wright JL, Churg A. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Spectrum of High-Resolution CT Findings. *Am J Roentgenol.* déc 2005;185(6):1531-9.

67. Walsh SLF, Calandriello L, Sverzellati N, Wells AU, Hansell DM, UIP Observer Consort. Interobserver agreement for the ATS/ERS/JRS/ALAT criteria for a UIP pattern on CT. *Thorax*. janv 2016;71(1):45-51.
68. Souza CA, Müller NL, Lee KS, Johkoh T, Mitsuhiro H, Chong S. Idiopathic Interstitial Pneumonias: Prevalence of Mediastinal Lymph Node Enlargement in 206 Patients. *Am J Roentgenol*. avr 2006;186(4):995-9.
69. Egashira R, Jacob J, Kokosi MA, Brun A-L, Rice A, Nicholson AG, et al. Diffuse Pulmonary Ossification in Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Prevalence and Associations. *Radiology*. 2017;284(1):255-63.
70. Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 août 2008;178(4):372-8.
71. 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*. 15 juill 2001;164(2):193-6.
72. Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, Schmidt RA, Wood DE, Godwin JD. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: A prospective study. *Chest*. nov 1999;116(5):1168-74.
73. Swensen SJ, Aughenbaugh GL, Myers JL. Diffuse lung disease: diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung. *Radiology*. oct 1997;205(1):229-34.
74. Groves AM, Win T, Screatton NJ, Berovic M, Endozo R, Booth H, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and diffuse parenchymal lung disease: implications from initial experience with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. avr 2009;50(4):538-45.
75. Win T, Thomas BA, Lambrou T, Hutton BF, Screatton NJ, Porter JC, et al. Areas of normal pulmonary parenchyma on HRCT exhibit increased FDG PET signal in IPF patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. févr 2014;41(2):337-42.
76. Justet A, Laurent-Bellue A, Thabut G, Dieudonné A, Debray M-P, Borie R, et al. [18F]FDG PET/CT predicts progression-free survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 27 2017;18(1):74.
77. Lee EYP, Wong CS, Fung SL, Yan PK, Ho JCM. SUV as an adjunct in evaluating disease activity in idiopathic pulmonary fibrosis - a pilot study. *Nucl Med Commun*. juin 2014;35(6):631-7.
78. Montesi SB, Izquierdo-Garcia D, Désogère P, Abston E, Liang LL, Digumarthy S, et al. Type I Collagen-targeted Positron Emission Tomography Imaging in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: First-in-Human Studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 2019;200(2):258-61.

79. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 21 mai 2011;377(9779):1760-9.
80. 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.* 29 mai 2014;370(22):2083-92.
81. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 22 sept 2011;365(12):1079-87.
82. 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.* 29 mai 2014;370(22):2071-82.
83. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS(®) trials. *Respir Med.* avr 2016;113:74-9.
84. George PM, Patterson CM, Reed AK, Thillai M. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med.* mars 2019;7(3):271-82.
85. Dournes G, Macey J, Blanchard E, Berger P, Laurent F. [MRI of the pulmonary parenchyma: Towards clinical applicability?]. *Rev Pneumol Clin.* févr 2017;73(1):40-9.
86. Gai ND, Malayeri A, Agarwal H, Evers R, Bluemke D. Evaluation of optimized breath-hold and free-breathing 3D ultrashort echo time contrast agent-free MRI of the human lung. *J Magn Reson Imaging JMRI.* mai 2016;43(5):1230-8.
87. Ohno Y, Koyama H, Yoshikawa T, Seki S, Takenaka D, Yui M, et al. Pulmonary high-resolution ultrashort TE MR imaging: Comparison with thin-section standard- and low-dose computed tomography for the assessment of pulmonary parenchyma diseases. *J Magn Reson Imaging JMRI.* févr 2016;43(2):512-32.
88. Dournes G, Grodzki D, Macey J, Girodet P-O, Fayon M, Chateil J-F, et al. Quiet Submillimeter MR Imaging of the Lung Is Feasible with a PETRA Sequence at 1.5 T. *Radiology.* juill 2015;276(1):258-65.
89. Stadler A, Jakob PM, Griswold M, Stiebellehner L, Barth M, Bankier AA. T1 mapping of the entire lung parenchyma: Influence of respiratory phase and correlation to lung function test results in patients with diffuse lung disease. *Magn Reson Med.* janv 2008;59(1):96-101.
90. Buzan MTA, Wetscherek A, Heussel CP, Kreuter M, Herth FJ, Warth A, et al. Texture analysis using proton density and T2 relaxation in patients with histological usual interstitial pneumonia (UIP) or nonspecific interstitial pneumonia (NSIP). *PloS One.* 2017;12(5):e0177689.

91. Chassagnon G, Martin C, Marini R, Vakalopolou M, Régent A, Mouthon L, et al. Use of Elastic Registration in Pulmonary MRI for the Assessment of Pulmonary Fibrosis in Patients with Systemic Sclerosis. *Radiology*. 2019;291(2):487-92.
92. Wang JM, Robertson SH, Wang Z, He M, Virgincar RS, Schrank GM, et al. Using hyperpolarized ¹²⁹Xe MRI to quantify regional gas transfer in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2018;73(1):21-8.
93. Weatherley ND, Stewart NJ, Chan H-F, Austin M, Smith LJ, Collier G, et al. Hyperpolarised xenon magnetic resonance spectroscopy for the longitudinal assessment of changes in gas diffusion in IPF. *Thorax*. 2019;74(5):500-2.
94. Chan H-F, Weatherley ND, Johns CS, Stewart NJ, Collier GJ, Bianchi SM, et al. Airway Microstructure in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Assessment at Hyperpolarized ³He Diffusion-weighted MRI. *Radiology*. 2019;291(1):223-9.
95. Vetter D, Kastler B, Patay Z. Imagerie de diffusion, perfusion et IRM fonctionnelle. In: Kastler B, Vetter D. *Comprendre l'IRM: manuel d'auto-apprentissage*. 7^{ème} édition. Elsevier-Masson, Issy-les-Moulineaux. p.318.
96. Vallée JP, Lazeyras F, Kasuboski L, Chatelain P, Howarth N, Righetti A, et al. Quantification of myocardial perfusion with FAST sequence and Gd bolus in patients with normal cardiac function. *J Magn Reson Imaging JMRI*. févr 1999;9(2):197-203.
97. Ramalho J, Ramalho M, Jay M, Burke LM, Semelka RC. Gadolinium toxicity and treatment. *Magn Reson Imaging*. déc 2016;34(10):1394-8.
98. Maxien D, Ingrisich M, Meinel F, Reiser M, Dietrich O, Nikolaou K. Quantification of Pulmonary Perfusion with Free-Breathing Dynamic Contrast-Enhanced MRI – A Pilot Study in Healthy Volunteers. *RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahren*. 24 juill 2013;185(12):1175-81.
99. Nikolaou K, Schoenberg SO, Brix G, Goldman JP, Attenberger U, Kuehn B, et al. Quantification of pulmonary blood flow and volume in healthy volunteers by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging using a parallel imaging technique. *Invest Radiol*. sept 2004;39(9):537-45.
100. Grand S, Lefournier V, Krainik A, Bessou P, Tropres I, Chabardes S, et al. [MR and CT perfusion imaging of the brain: principles and clinical applications]. *J Radiol*. mars 2007;88(3 Pt 2):444-71.
101. Cuenod CA, Balvay D. Perfusion and vascular permeability: basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI. *Diagn Interv Imaging*. déc 2013;94(12):1187-204.
102. Lin Y-R, Tsai S-Y, Huang T-Y, Chung H-W, Huang Y-L, Wu F-Z, et al. Inflow-weighted pulmonary perfusion: comparison between dynamic contrast-enhanced MRI versus perfusion scintigraphy in complex pulmonary circulation. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):21.
103. de Bazelaire C, Calmon R, Thomassin I, Brunon C, Hamy A-S, Fournier L, et al. Accuracy of perfusion MRI with high spatial but low temporal resolution to assess invasive

breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study. *BMC Cancer*. 19 août 2011;11:361.

104. Hueper K, Parikh MA, Prince MR, Schoenfeld C, Liu C, Bluemke DA, et al. Quantitative and Semiquantitative Measures of Regional Pulmonary Microvascular Perfusion by Magnetic Resonance Imaging and Their Relationships to Global Lung Perfusion and Lung Diffusing Capacity: The Multiethnic Study of Atherosclerosis Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study. *Invest Radiol*. avr 2013;48(4):223-30.

105. Cuenod CA, Balvay D. Perfusion and vascular permeability: Basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI. *Diagn Interv Imaging*. déc 2013;94(12):1187-204.

106. Watkins S, McGeoch R, Lyne J, Steedman T, Good R, McLaughlin M-J, et al. Validation of magnetic resonance myocardial perfusion imaging with fractional flow reserve for the detection of significant coronary heart disease. *Circulation*. 1 déc 2009;120(22):2207-13.

107. Croisille P, Revel D. Chapitre 10: diagnostic de la maladie coronaire : perfusion myocardique. In: Vignaux O. *Imagerie cardiaque: scanner et IRM*. 2^{ème} édition. Elsevier-Masson, Issy-les-Moulineaux. p.110.

108. Johns CS, Swift AJ, Hughes PJC, Ohno Y, Schiebler M, Wild JM. Pulmonary MR angiography and perfusion imaging—A review of methods and applications. *Eur J Radiol*. janv 2017;86:361-70.

109. Ohno Y, Koyama H, Lee HY, Miura S, Yoshikawa T, Sugimura K. Contrast-enhanced CT- and MRI-based perfusion assessment for pulmonary diseases: basics and clinical applications. *Diagn Interv Radiol*. 9 sept 2016;22(5):407-21.

110. Amundsen T, Torheim G, Kvistad KA, Waage A, Bjermer L, Nordlid KK, et al. Perfusion abnormalities in pulmonary embolism studied with perfusion MRI and ventilation-perfusion scintigraphy: an intra-modality and inter-modality agreement study. *J Magn Reson Imaging JMRI*. avr 2002;15(4):386-94.

111. Johns CS, Swift AJ, Rajaram S, Hughes PJC, Capener DJ, Kiely DG, et al. Lung perfusion: MRI vs. SPECT for screening in suspected chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2017;46(6):1693-7.

112. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, Carlos RC. Solitary pulmonary nodules: meta-analytic comparison of cross-sectional imaging modalities for diagnosis of malignancy. *Radiology*. mars 2008;246(3):772-82.

113. Hueper K, Vogel-Claussen J, Parikh MA, Austin JHM, Bluemke DA, Carr J, et al. Pulmonary Microvascular Blood Flow in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Emphysema. The MESA COPD Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 sept 2015;192(5):570-80.

114. Hecht EM, Rosenkrantz A. Pulmonary MR angiography techniques and applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. févr 2009;17(1):101-31.

115. Lavelle LP, Brady D, McEvoy S, Murphy D, Gibney B, Gallagher A, et al. Pulmonary fibrosis: tissue characterization using late-enhanced MRI compared with unenhanced anatomic high-resolution CT. *Diagn Interv Radiol Ank Turk.* avr 2017;23(2):106-11.
116. Gaeta M, Blandino A, Scribano E, Minutoli F, Barone M, Andò F, et al. Chronic infiltrative lung diseases: value of gadolinium-enhanced MRI in the evaluation of disease activity--early report. *Chest.* avr 2000;117(4):1173-8.
117. Montesi SB, Rao R, Liang LL, Goulart HE, Sharma A, Digumarthy SR, et al. Gadofosveset-enhanced lung magnetic resonance imaging to detect ongoing vascular leak in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* mai 2018;51(5):1800171.
118. Mirsadraee S, Tse M, Kershaw L, Semple S, Schembri N, Chin C, et al. T1 characteristics of interstitial pulmonary fibrosis on 3T MRI-a predictor of early interstitial change? *Quant Imaging Med Surg.* févr 2016;6(1):42-9.
119. Yi CA, Lee KS, Han J, Chung MP, Chung MJ, Shin KM. 3-T MRI for differentiating inflammation- and fibrosis-predominant lesions of usual and nonspecific interstitial pneumonia: comparison study with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* avr 2008;190(4):878-85.
120. Farkas L, Kolb M. Pulmonary Microcirculation in Interstitial Lung Disease. *Proc Am Thorac Soc.* 1 nov 2011;8(6):516-21.
121. Ebina M, Shimizukawa M, Shibata N, Kimura Y, Suzuki T, Endo M, et al. Heterogeneous Increase in CD34-positive Alveolar Capillaries in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* juin 2004;169(11):1203-8.
122. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, Kokosi M, Nair A, Karwoski R, et al. Mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis: evaluation of computer-based CT analysis with conventional severity measures. *Eur Respir J.* 2017;49(1).
123. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, Goh NSL, Cramer D, Nicholson AG, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Composite Physiologic Index Derived from Disease Extent Observed by Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* avr 2003;167(7):962-9.
124. King TE, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 oct 2001;164(7):1171-81.
125. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 août 2011;184(4):459-66.
126. Sharp C, Adamali HI, Millar AB. A comparison of published multidimensional indices to predict outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res.* janv 2017;3(1).
127. Bax S, Bredy C, Dimopoulos K, Kempny A, Devaraj A, Walsh S, et al. The composite physiological index strongly predicts mortality in interstitial lung disease (ILD) associated pulmonary hypertension (PH-ILD). In: *Pulmonary Circulation and Pulmonary Vascular Disease.* European Respiratory Society; 2017. p. PA2435.

128. Cherniack RM, Colby TV, Flint A, Thurlbeck WM, Waldron JA, Ackerson L, et al. Correlation of structure and function in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* avr 1995;151(4):1180-8.
129. Staples CA, Müller NL, Vedal S, Abboud R, Ostrow D, Miller RR. Usual interstitial pneumonia: correlation of CT with clinical, functional, and radiologic findings. *Radiology.* févr 1987;162(2):377-81.
130. Win T, Sreaton NJ, Porter JC, Ganeshan B, Maher TM, Fraioli F, et al. Pulmonary 18F-FDG uptake helps refine current risk stratification in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(5):806-15.
131. Hathaway EH, Tashkin DP, Simmons MS. Intraindividual variability in serial measurements of DLCO and alveolar volume over one year in eight healthy subjects using three independent measuring systems. *Am Rev Respir Dis.* déc 1989;140(6):1818-22.
132. Watadani T, Sakai F, Johkoh T, Noma S, Akira M, Fujimoto K, et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology.* mars 2013;266(3):936-44.
133. Wehrum T, Hagenlocher P, Lodemann T, Vach W, Dragonu I, Hennemuth A, et al. Age dependence of pulmonary artery blood flow measured by 4D flow cardiovascular magnetic resonance: results of a population-based study. *J Cardiovasc Magn Reson.* déc 2016;18(1):31.

Annexes

Annexe I. Index composite physiologique (CPI) (123).

Extension de la fibrose pulmonaire = 91

- (0.65 x TLCO pourcentage de la valeur théorique)

- (0.53 x CVF pourcentage de la valeur théorique)

+ (0.34 x VEMS pourcentage de la valeur théorique)

Annexe II. Article

Title : Assessment of magnetic resonance first-pass perfusion in idiopathic pulmonary fibrosis: a pilot study.

ABSTRACT

BACKGROUND: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most frequent pulmonary interstitial and fibrosing disease in the elderly, with a poor prognosis. Recently, structural alterations of the lung vasculature have been pointed out in the peripheral lung of IPF patients, although their functional modifications remains unknown. Imaging tools enabling to assess the dynamics of the lung small vessels involvement in IPF are needed.

PURPOSE: The main endpoint was to demonstrate that the feasibility of quantifying the lung first-pass peripheral perfusion in IPF and to correlate it to severity indexes. Secondary endpoint was to compare both first-pass and late perfusion between IPF and controls.

METHODS: The retrospective pilot study was held between February 2017 and December 2018. All participants had to perform thoracic-MRI at 1.5 T, chest-CT and pulmonary function tests (PFT). Both first-pass and late perfusions were assessed after gadolinium chelate injection, with calculation of the normalized peripheral pulmonary blood flow (PBF) and T1-weighted late enhancement ($\Delta T1w$), respectively. IPF severity was assessed using the Composite Physiological Index (CPI) and Transfer Lung Carbon Monoxide (TLCO) at PFT. Correlations were assessed using Spearman's test, comparisons using Mann-Whitney test, and reproducibility using intraclass correlation coefficients (ICC) .

RESULTS: 15 FPI and 17 controls were included. PBF significantly correlated to CPI ($\rho=0.56$; $p=0.03$) and TLCO% ($\rho=-0.58$; $p=0.02$). Both PBF and $\Delta T1w$ were significantly higher in IPF than in controls ($p<0.05$). The reproducibility of assessment was very good (ICC=0.93).

CONCLUSION: This pilot study showed that dynamic quantification of first-pass peripheral lung perfusion is feasible, reproducible and correlate to the severity of IPF. MRI may allow to speed up researches enabling to better understand the functional vascular involvement of IPF and to quantitatively follow-up the process in longitudinal studies.

Keywords: Magnetic resonance imaging, idiopathic pulmonary fibrosis, first-pass perfusion

Introduction

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most frequent chronic pulmonary interstitial and fibrosing disease in the elderly, with an incidence between 3 and 9 cases per 100 000 per year (1) in North America and Europe. It is characterized by a progressive lung fibrosis and a histopathological pattern of usual interstitial pneumonia (UIP). Diagnosis is made during multidisciplinary meeting, requiring a chest computed-tomography (CT) and/or a surgical lung biopsy (2). The prognosis is poor, with a median survival between 3 and 5 years without treatment, and the lack of biomarker available often led to a late diagnosis. Further diagnostic methods are needed to assess this evolutive disease early.

The pathological process is thought to be due to an aberrant inflammatory response secondary to iterative epithelial injury, in genetically susceptible ageing individuals. Recently, a structural modification of the intrapulmonary vascular compartment has also been pointed out as an important, although no well-known, component of IPF disease. Pathologic reports (3,4) found that a heterogenous alteration of the lung vasculature is involved. This was also confirmed in recent reports, demonstrating a relationship between an increase in intrapulmonary small vessels and mortality using CT (5), or vascular leakage of an Albumin-based contrast agent using MRI (6). In cases of exacerbation, authors observed increasing and dilating alveolar capillaries, while an increased uptake of 19-FDG has been reported using PET-CT, especially in areas of peripheral honeycombing (7). However, the functional dynamics underlying this vascular involvement are, by far, not well-known and there is an need in a quantitative biomarker to enable an assessment in vivo.

Pulmonary magnetic resonance imaging (MRI) is an emerging multimodality tool to assess chronic pulmonary diseases. Pulmonary blood flow (PBF) may represent an MR imaging biomarker to study the functional dynamics of the recently found modification in vessel structure. Our hypothesis is that the increase in peripheral lung perfusion relates to the severity of IPF. The main objective of this study is to determine whether there is a correlation between the first-pass peripheral pulmonary blood flow (PBF) and IPF disease severity index, as assessed by the Composite Physiological Index (CPI)(8). Secondary objectives were (i) to search for correlations between PBF and pulmonary function tests (PFT), (ii) to compare both first-pass and late perfusions between IPF and controls, (iii) to compare PBF between areas of honeycombing and reticulation in IPF patients, and (iv) to evaluate the reproducibility of evaluation.

Materials and Methods

This retrospective study was approved by the local ethical committee, and written informed consent was obtained from all patients. IPF patients were patients included in the PICIRM study (NCT03078426). The control group was composed of patients who had either completed their imaging during a preoperative assessment of a single apical pulmonary nodule, or were part of the PICIRM study control group and had normal CT imaging.

Subjects

This study recruited IPF patients and controls who underwent a lung MRI with dynamic contrast enhancement first-pass perfusion from February 2017 to December 2018. Diagnosis of IPF was established in a multidisciplinary discussion according to international official guidelines (2). IPF performed chest CT-scanner, MRI and pulmonary function tests in the same week. CPI (Appendix I) was calculated for each IPF patient.

In the control group, the inclusion criteria were, in subjects with pulmonary nodule, an age greater than 18 years, with imaging of a single apical nodule of less than 30mm, located above the plane of the aortic arch, and classified at maximum grade T1cN0M0 according to the TNM 8th edition classification. No other parenchymal abnormalities should be visible throughout the entire thoracic CT scan. For control subjects from the PICIRM study, the inclusion criteria were the absence of respiratory symptoms and the absence of visual CT abnormalities. Chest CT scan and thoracic MRI had to be performed less than one week apart. Patients in the control group should have recent pulmonary function tests (< 3 months) and it should not be altered.

In both groups, the exclusion criteria were: minors or protected adults, subjects not affiliated with social security, patients included in other study protocols, patients who specified their refusal to participate in research protocols, patients whose MRI sequences were not interpretable due to artifacts of technical origin, or related to patient movements. In the control group, were also excluded patients with known comorbidity, in particular a history of pulmonary embolism or emphysema.

MRI protocol

All MRI examinations were performed on a 1.5 Tesla MRI (MAGNETOM Aera®, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany), using a 18-phased-array body coil. Patients were positioned in the supine position with arms along the body. To assess delayed enhancement of

parenchymal lung, two breath-holding VIBE T1-weighted sequence (repetition time (TR) : 3,37 ms, echo time (TE) : 1,28 ms, slice thickness : 3mm, flip angle : 8°, matrix: 224 x 256 pixels, field of view : 320 x 280 mm, in-plane resolution : 0,6 x 0,6 mm, parallel imaging with an accelerating factor of 2) were performed before and 15 minutes after injection of Gadolinium chelate. In the meantime, first-pass perfusion was performed, started prior to the injection and then during a 20-second apnea, and prolonged by a 1 minute calm free-breathing. First pass perfusion sequence was a T1-weighted multishot TurboFLASH inversion recovery sequence (TR : 180 ms, TE : 1,05 ms, TI : 125 ms, slice thickness : 20 mm, flip angle : 12°, matrix : 90x160 pixels, field of view : 330 x 243 mm, in-plane resolution : 2,1 x 2,1 mm, parallel imaging with an accelerating factor of 2) was assessed with a 0.05mmol.kg⁻¹ intravenous bolus of gadoterate meglumine (Dotarem®; Laboratoire Guerbet, Villepinte, France) followed by a 20-ml flush of saline solution injected at a rate of 5 ml.s⁻¹ using an automated device (Accutron MR; Medtron AG, Saarbrücken, Germany).

Chest-CT

CT-scanner was performed according to the international guidelines (2) on 64 slice CT (DEFINITION 64®, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany).

Imaging analysis

Analyses and data collection were performed by a radiologist physician with 2 years of experience in thoracic imaging. After anonymization, data were analyzed in random order on a computer workstation using a medical software (DxMM®, version 7.5, Medasys, Le Plessis-Robinson, France), without any knowledge of medical history of the patient. A relative semi-quantitative analysis of PBF maps was performed with normalization to a region of interest (ROI) in the ascending aorta to normalize the values found within the pulmonary parenchyma to the systemic arterial flow of each patient. In IPF and controls, slices located above the inferior wall of aortic arch were excluded. Peripheral and central lung ROI did not overlap and were drawn in a way to exclude in-ROI macro-vessels (Supplemental Figure E1). Peripheral lung ROIs were drawn in an area less than 1cm from the visceral pleura. Measurements were performed on PBF maps and on T1 weighted VIBE sequences. For each ROI was noted the average signal value (VIBE sequences) or PBF value (PBF mapping). All values per patient were averaged to obtain a value per subject.

PBF lung values were divided by PBF aortic values, allowing a normalization for each patient. The values obtained were expressed as percentages: %PP (percentage of peripheral

lung perfusion) and %CP (percentage of central lung perfusion). %PP was calculated using one measurement per slice, and %PC was calculated using 3 measurements per slice and averaged over all slices for both measurements.

After measuring the segmented ROI signal on the VIBE sequences performed before and after injection (Figure 2), a percentage of enhancement was calculated for each corresponding ROI for both groups :

$$\Delta T1w = [\text{signal post injection} - \text{signal pre injection}] / \text{signal pre injection}.$$

In IPF patients, additional ROIs were drawn in reticulation and honeycomb areas (Supplemental Figure E2 and E3). 6 measurements (3 measurements per lung) per sequence were performed on reticulation and honeycombing areas and then averaged per subject.

Two series of measurements were carried out in order to assess intra-observer reproducibility, with an interval of 4 months between the two series.

Statistics

Statistics were calculated with MedCalc Statistical Software (MedCalc Software by, Ostend, Belgium). Data were expressed as medians with interquartile range (IQR). Correlations were calculated using Spearman Rank test. Comparisons were assessed using Mann-Whitney test. Kruskal-Wallis test with Dunn correction was performed for multiple comparisons. Reproducibility was assessed with intraclass correlation coefficient (ICC).

Results

Patient characteristics

Between February 2017 and December 2018, a total of 15 IPF patients and 17 control patients were included in the analysis. One IPF was not included because the diagnosis selected in the multidisciplinary discussion was "probable" IPF. All but two patients were receiving anti-fibrosing therapy. Patient characteristics are presented in Table 1. Control subjects were slightly younger than IPFs, while their PFT were within normal limits. In the IPF group, the interval between EFR and imaging was less than 7 days, while it was less than 3 months in the control group. There was no difference between groups in terms of body mass index and smoking level.

Correlation between MRI of perfusion and IPF severity index

In the peripheral lung, there were significant correlation between first-pass perfusion, as indicated by %PPmean, and CPI ($\rho = 0.56$; $p = 0.03$). %PP mean was also found to significantly correlate to TLCO% ($\rho = - 0.58$; $p = 0.02$) (Table 2) but not to FVC%.

Conversely, neither central perfusion (%PC) or delayed enhancements were found to correlate to all PFT results ($p > 0.05$).

Comparison of MRI of perfusion between FPI and controls

Regarding first-pass perfusion, %PPmean was significantly higher in to the peripheral lung of IPF than in controls (Figure 3, Supplemental Tables E1 and E2). However, there was no significant difference in this index for the central lung.

Regarding late perfusion, $\Delta T1w$ also demonstrated higher values in the peripheral lung of FPI while there was no significant difference in the central lung.

Additional measurements focused in areas of either honeycombing or reticulation shows that %PPmean was significantly higher than the mean value of the peripheral lung of the controls ($p = 0.01$). However, there was no significant difference between reticulation and honeycombing (Figure 4).

Intra observer reproducibility

ICC are given in Table 3, and showed very good concordance between the two reproducibility analyses.

Discussion

The study has shown that the quantitative measurement of first-pass perfusion is feasible in IPF. The MR metrics allowed to assess the functional dynamic involved in the distal vascular bed of IPF patients and was found to positively correlate to the disease severity, as assessed by CPI and TLCO% at PFT. Both first-pass and late perfusions were significantly higher than in a control group of subjects without lung interstitial abnormalities at CT. The quantitative measurement showed very good reproducibility.

Pathogenesis of IPF involves complex and intricate pathophysiological mechanisms, which are currently not fully elucidated. There is probably an inflammatory component and a vascular component, occurring in predisposed subjects who are conditioned in an environment suitable to the development of the disease. One of the hypotheses highlighted on the

pathogenesis of IPF is the dysregulation of neo-angiogenesis in inflammatory lung areas, reported on pathological studies (3,4,9). There is an increased neo-angiogenesis within the inflammatory areas, associated with destruction of lymphatic vessels, reducing the clearance of pro-inflammatory molecules. Two main parameters are classically studied in pulmonary perfusion imaging: pulmonary blood volume (PBV) and pulmonary blood flow (PBF). The PBV corresponds to the area under the signal-time intensity curve; however, this variation does not only depend on pulmonary blood volume, but also on recirculation effects and the interstitium-related "reservoir" effect. Its value also depends on the time interval during which the measurement is made, as the reservoir effect is prolonged in IPF and even tends to infinity. The study of the PBF (enhancement slope) makes it possible to free oneself from the variations linked to these two important sources of bias. At the tissue level, the PBF varies mainly as a function of the number and dilatation of the vessels studied in the section.

In our study, the semi-quantitative analysis of PBF mapping showed a significant correlation with CPI and TLCO, while these indexes have recently been reported as the best predictors of mortality (10). PBF was correlated with TLCO but not with FVC. However, TLCO is the pulmonary function test marker that correlates best with disease extension, both histologically (11) and on computed tomography (12). As discussed in some pathological studies (3,9), the increase in capillary density in certain areas of the lung may reflect disease activity.

This study also showed an increase in mean lung flow in the cortical lung compared to a control population. Interestingly, it could be discussed that it is generally admitted that a pure fibrotic tissue may display a low first-pass perfusion together with a high delayed perfusion. The fact that, in our study, both features were found elevated may raise interesting questions and novel hypotheses.

A possible explanation may be that a high first-pass perfusion value may relate to areas of active inflammation. There is also report of neovascularization and an increase in size of the extracellular sector, under the influence of pro-inflammatory cells and mediators (48). According to this hypothesis, after distribution through the vascular system, gadolinium chelates would diffuse to the extracellular sector in the lung. In the event of an increase in the number of local vessels, the dilation of these vessels and the increase in size of the extracellular sector, the enhancement related to the gadolinium chelates is increased.

Nevertheless, consistently with our MR results, previous CT studies demonstrated that a structural increase in intra-pulmonary vascular volume, measured using automatic segmentation software, was predictive of increased mortality (5,13). These authors had also

proposed to couple the CPI score with the measured vascular volume, which would constitute a mixed score for mortality prediction. Another MR study using Albumin-based contrast agent found that there was a vascular leakage of the contrast product. PET-CT studies have also demonstrated that the highest uptake in ^{18}F -FDG, a known biomarker of inflammation, was maximal in peripheral areas of honeycombing in IPF.

However, despite a significant increase in PBF in the peripheral lung in the FPI group, the study data nevertheless suggest that heterogeneity exists in these patients. One hypothesis would be the variable expression of the disease. Therefore, beyond pure structural information, MRI may allow add functional assessment to better phenotype and stage the disease severity. Following this first attempt pilot study, a longitudinal follow-up study would be worth doing to evaluate the prognostic value and follow-up over time, potentially under a given treatment. In this study, we did not found a difference in PBF between areas of honeycombing and reticulation. Nevertheless, this evaluation may be impaired by the known lack of inter-observer reproducibility to discriminate between these two features visually (14).

The study had limitations. First, it was monocenter, retrospective with a small number of patients. Regarding the secondary comparative endpoint, the control group was not matched in age and sex. However, it has been shown that cardio-pulmonary senescence was responsible for a significant decrease in PBF (15) and thus, the younger age of the control group is unlikely to have impaired the comparison conclusions. Moreover, the lack of difference in smoking status suggests that it was not a confounding factor.

To conclude, the dynamic and quantitative assessment of first-pass perfusion was found feasible and reproducible in IPF disease using functional MRI. The MR biomarker could be used to speed up studies aiming at evaluating the recently highlighted vascular alterations involved in IPF, to follow-up them longitudinally and eventually assess novel treatments.

References

1. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J.* sept 2015;46(3):795-806.
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.* sept 2018;198(5):e44-68.
3. Ebina M, Shimizukawa M, Shibata N, Kimura Y, Suzuki T, Endo M, et al. Heterogeneous Increase in CD34-positive Alveolar Capillaries in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* juin 2004;169(11):1203-8.
4. Farkas L, Kolb M. Pulmonary Microcirculation in Interstitial Lung Disease. *Proc Am Thorac Soc.* 1 nov 2011;8(6):516-21.
5. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, Kokosi M, Nair A, Karwoski R, et al. Mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis: evaluation of computer-based CT analysis with conventional severity measures. *Eur Respir J.* 2017;49(1).
6. Montesi SB, Rao R, Liang LL, Goulart HE, Sharma A, Digumarthy SR, et al. Gadofosveset-enhanced lung magnetic resonance imaging to detect ongoing vascular leak in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* mai 2018;51(5):1800171.
7. Groves AM, Win T, Screaton NJ, Berovic M, Endozo R, Booth H, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and diffuse parenchymal lung disease: implications from initial experience with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* avr 2009;50(4):538-45.
8. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, Goh NSL, Cramer D, Nicholson AG, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Composite Physiologic Index Derived from Disease Extent Observed by Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* avr 2003;167(7):962-9.
9. Ebina M. Pathognomonic remodeling of blood and lymphatic capillaries in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* janv 2017;55(1):2-9.
10. Sharp C, Adamali HI, Millar AB. A comparison of published multidimensional indices to predict outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res.* janv 2017;3(1).
11. Cherniack RM, Colby TV, Flint A, Thurlbeck WM, Waldron JA, Ackerson L, et al. Correlation of structure and function in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* avr 1995;151(4):1180-8.
12. Staples CA, Müller NL, Vedal S, Abboud R, Ostrow D, Miller RR. Usual interstitial pneumonia: correlation of CT with clinical, functional, and radiologic findings. *Radiology.* févr 1987;162(2):377-81.
13. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, van Moorsel CHM, van Es HW, van Beek FT, et al. Predicting Outcomes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Using Automated Computed Tomographic Analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 2018;198(6):767-76.
14. Watadani T, Sakai F, Johkoh T, Noma S, Akira M, Fujimoto K, et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology.* mars 2013;266(3):936-44.
15. Wehrum T, Hagenlocher P, Lodemann T, Vach W, Dragonu I, Hennemuth A, et al. Age dependence of pulmonary artery blood flow measured by 4D flow cardiovascular magnetic resonance: results of a population-based study. *J Cardiovasc Magn Reson.* déc 2016;18(1):31.

Table 1. Patient characteristics

	IPF (n=15)		Controls (n=17)		p-value
Age (years)	73.5	[69-77]	57	[50-70]	0.01
Gender (male/female)	14 / 1		10 / 7		0.02
BMI (kg.m-2)	28.5	[26-32]	26	[21-28]	0.06
Tobacco consumption					
Current or ex-smoker (yes/no)	12 / 3		12 / 5		0.85
Pack.years	19	[0-30]	21	[7.7-33.7]	0.72
PFT					
FEV1 (%)	75	[56-86]	90	[85-101]	0.01
FVC (%)	72	[54-78]	98	[93-102]	<0.001
FEV1/FVC	0.82	[0.80-0.86]	0.79	[0.74-0.82]	0.06
TLC (%)	64.5	[56-72]	105	[97-110]	<0.001
TLCO (%)	42.5	[28-51]	70	[60-100]	<0.001
CPI	56.84	[47.75-66.28]	NA		

Note: data are medians with [interquartile range] for continuous variables, and absolute value for categorical variables.

Legend: IPF=idiopathic pulmonary fibrosis; BMI=body mass index; PFT=pulmonary function test; FEV1=forced expiratory volume in 1 second; FVC=forced vital capacity; TLC=total lung capacity; TLCO=transfer lung capacity of carbon monoxide; %=percentage predicted, CPI: composite physiological index. NA: not applicable.

Table 2. Correlation between first pass perfusion and IPF severity indexes.

	%PP mean		%CP mean	
	rho	p-value	rho	p-value
CPI	0.56	0.03	0.51	0.051
TLCO%	-0.58	0.02	-0.50	0.055
CVF%	-0.28	0.31	-0.45	0.09

Note: data are Spearman's correlation values.

Legend: %PP = peripheral perfusion percentage; %CP = central perfusion percentage; CPI = composite physiologic index; TLCO = transfer lung capacity for carbon monoxide ; FVC = forced vital capacity; % = predicted percentage.

Table 3. Reproducibility of First-pass MR perfusion in 15 patients with IPF

	ICC	95% CI
%PP mean	0.93	[0.82; 0.97]
%PC mean	0.89	[0.70; 0.96]

Legend: IPF=idiopathic pulmonary fibrosis; ICC=intraclass correlation coefficient; CI=confidence interval.

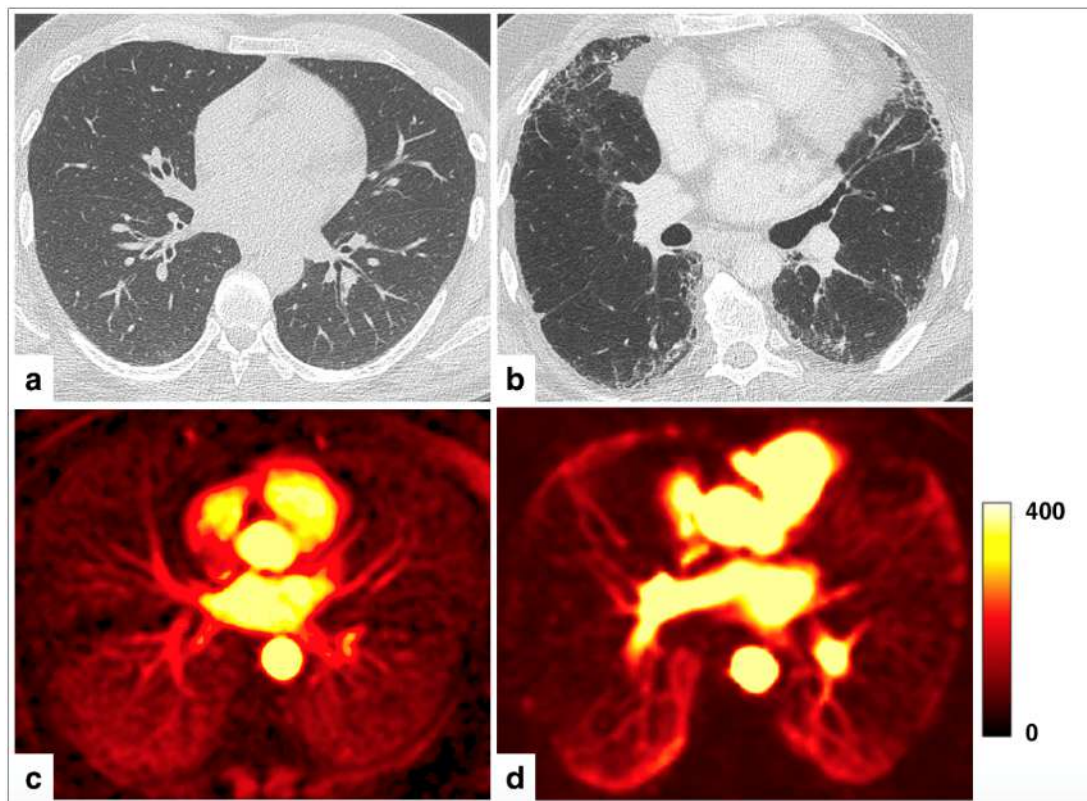


Figure 1 CT (a, b) and corresponding MR PBF map (c, d) in a 50 year old male control patient (a, c) and a 65 year old male IPF (b, d). Note a normal antero-posterior gradient in (c) and a peripheral dominance of PBF velocity in IPF patient(d), in visual agreements with the areas of honeycombing . PBF scale in ml/100g tissue/minute.

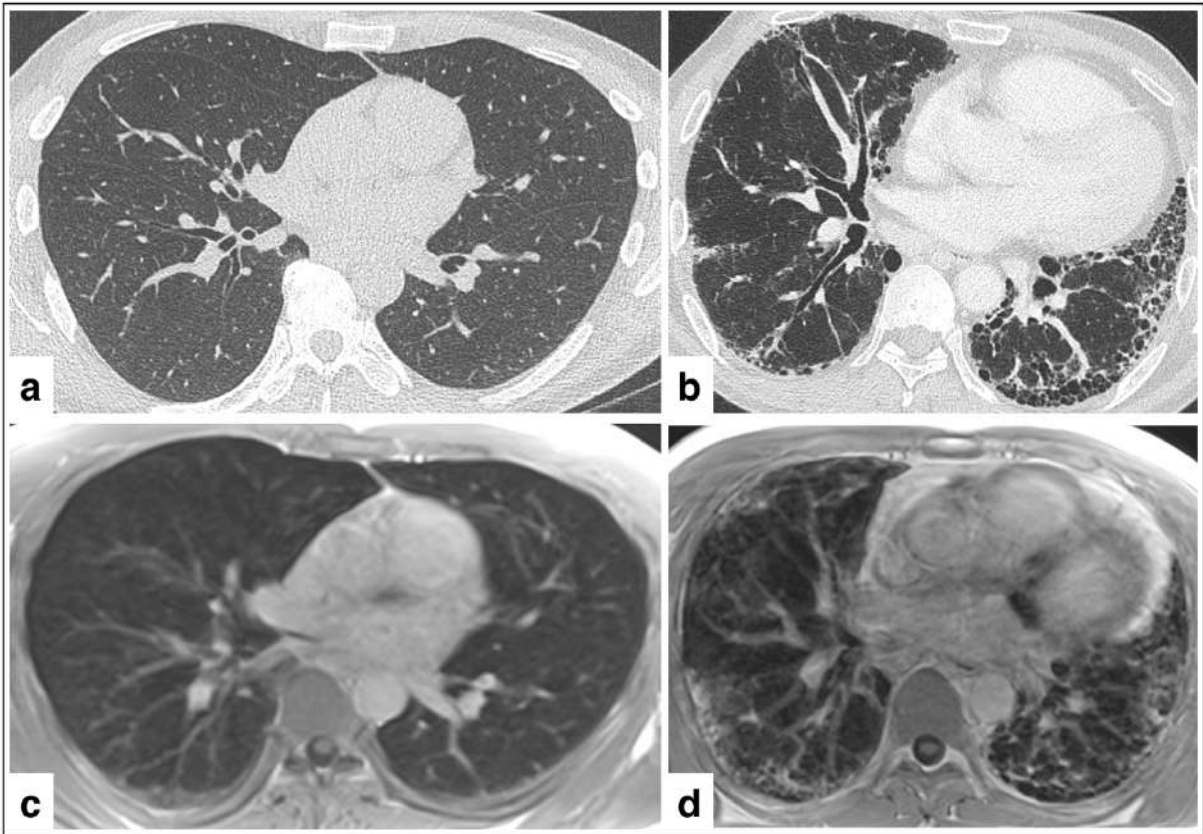


Figure 2: CT (a, b) and corresponding T1 VIBE (c, d) sequences performed after 15 minutes of injection of gadolinium chelates, in a 50 year-old male control patient (a, c) and a 63 year-old male IPF (b, d). Note the uptake of Gadolinium chelate visually corresponding to the areas of fibrotic modifications.

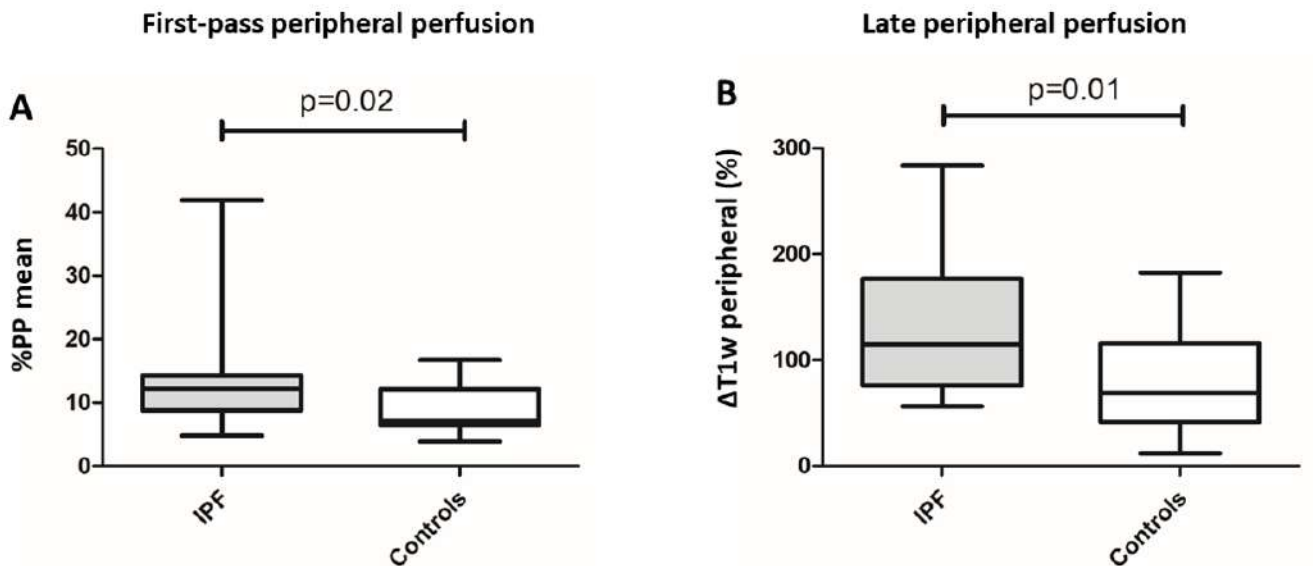


Figure 3: Box plots representing the differences between peripheral lung in IPF and controls. A) Normalized peripheral mean pulmonary blood flow over the aorta (%PPmean) B) Percentage of elevation between sets performed before and 15 minutes after injection.

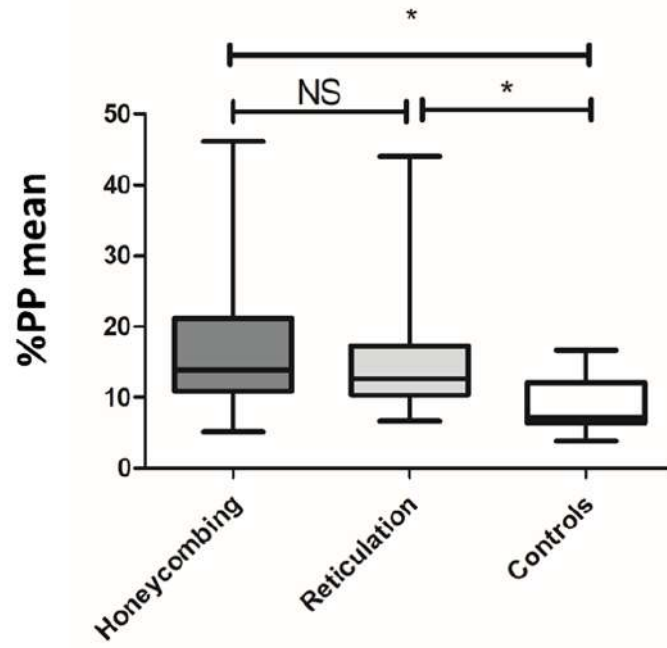


Figure 4: Comparison of pulmonary blood flow (PBF) between honeycomb, reticulation and visually healthy peripheral lung areas. *NS: not significant; stars (*) : $p = 0.01$.

SUPPLEMENTAL MATERIAL

SUPPLEMENTAL METHOD

Appendix I

Extent of disease on CT = 91.0

- (0.65 percent predicted DlCO)

- (0.53 percent predicted FVC)

+ (0.34 percentage predicted FEV1)

SUPPLEMENTAL TABLES

Supplemental Table E1. Comparison of MRI perfusion parameters between IPF and controls.

		IPF (n=15)		Controls (n=17)		p-value
		Median	IQR	Median	IQR	
First-pass perfusion	%PP mean	12.1	[8.7-13.9]	7.2	[6.3-12.0]	0.02
	%CP mean	7.4	[5.1-13.1]	5.5	[4.6-8.0]	0.06
Delayed perfusion	Δ T1w peripheral (%)	115	[78.8-173.1]	69.7	[43.9-114.8]	0.01
	Δ T1w central (%)	74.8	[19.7-93]	75	[47-118]	0.52

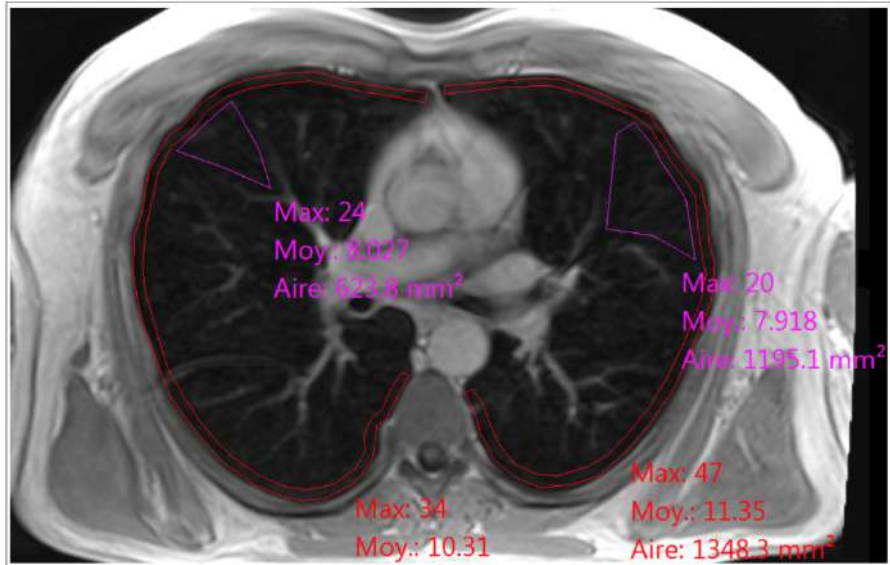
Legend: IPF=idiopathic pulmonary fibrosis; IQR=interquartile range; %PP=percentage peripheral perfusion; %CP=percentage central perfusion; Δ T1w=relative variation of mean T1w signal intensity before and after 15 minutes of Gadolinium salt injection.

Supplemental Table E2 Comparison of raw MR perfusion parameters between IPF and controls.

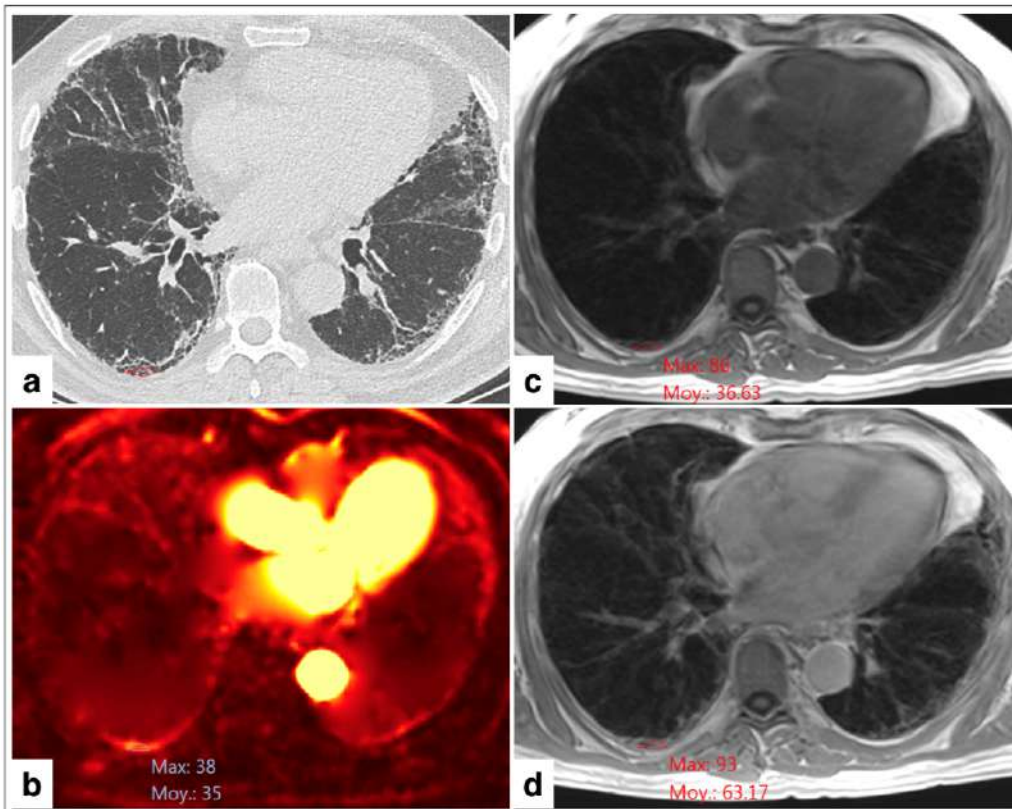
		IPF (n=15)		Controls (n=17)		p-value
		Median	IQR	Median	IQR	
First-pass perfusion						
	Peripheral lung	23.2	[15.8-32]	19.1	[12.3-26.7]	0.51
	Central Lung	14.6	[9.45-20]	12.6	[9.45-16.15]	0.66
	Ascending aorta	192	151-254	218	194-320	0.07
Delayed perfusion						
Peripheral lung	Mean T1w preGado	17.3	[13.6-19.3]	6.8	[5.7-9.3]	<0.001
	Mean T1w postGado	39.2	[30.4-45.7]	13.2	[8.6-15.8]	<0.001
Central lung	Mean T1w preGado	6.1	[4.6-8.7]	5.1	[3.9-5.7]	0.055
	Mean T1w postGado	12.0	[8.2-15]	8.6	[6.4-10.3]	0.10

Legend: IPF=idiopathic pulmonary fibrosis; IQR=interquartile range; PP=peripheral perfusion; PC=central perfusion;

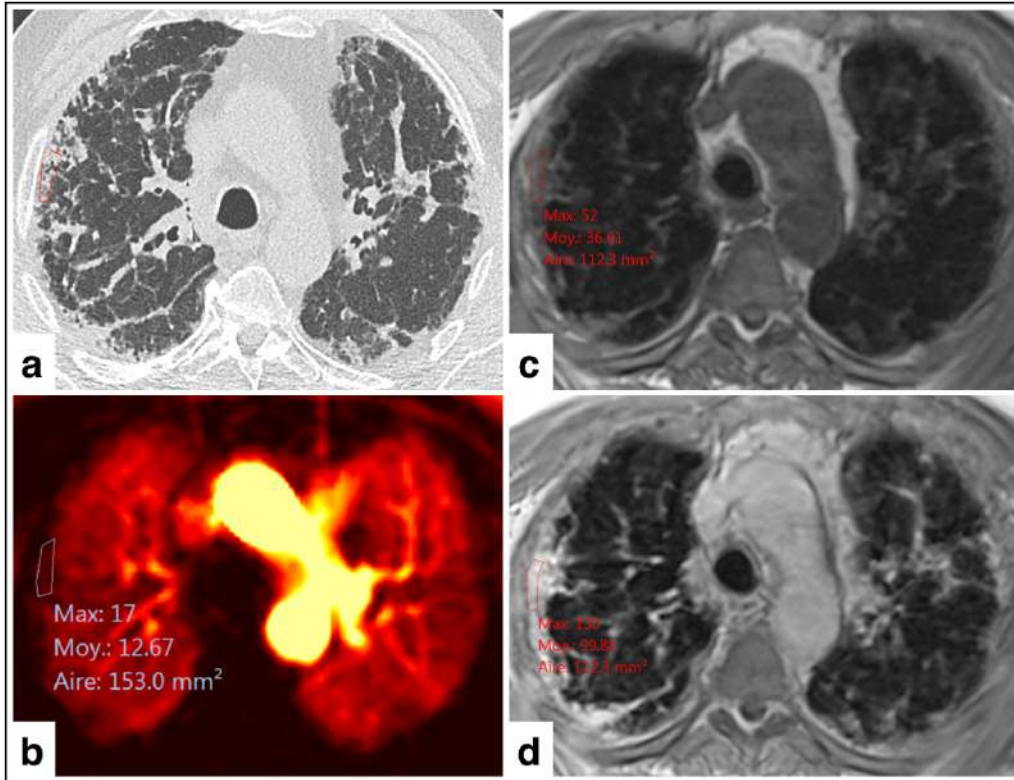
SUPPLEMENTAL FIGURES



Supplemental Figure E1 : Example of central and peripheral lung segmentation on the T1 VIBE sequence performed after injection in a 50 year-old male control patient.



Supplemental Figure E2 : Example of segmentation of a honeycomb area in a 80 year old male IPF patient. a) CT scan section. b) PBF mapping. c) T1 VIBE sequence performed before injection. d) T1 VIBE sequence performed 15 minutes after injection. Note the increase of PBF and the elevation consistent with honeycomb areas.



Supplemental Figure E3: Example of segmentation of a reticulation zone in a 75 year old male IPF patient. a) CT scan section. b) PBF mapping. c) T1 VIBE sequence performed before injection. d) T1 VIBE sequence performed 15 minutes after injection.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

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

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

TITRE : Évaluation de la perfusion de premier passage pulmonaire en IRM chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique : étude pilote.

RÉSUMÉ :

Contexte : La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la maladie interstitielle pulmonaire fibrosante la plus fréquente du sujet âgé, et son pronostic est péjoratif, en raison de l'absence de biomarqueur, conduisant souvent à un retard diagnostique. Une hypothèse physiopathologique est une atteinte vasculaire, avec une augmentation hétérogène de la densité capillaire pulmonaire.

Objectif : L'objectif principal de cette étude est de déterminer s'il existe une corrélation entre le débit sanguin pulmonaire (PBF) au sein du poumon périphérique, et un index de sévérité de la maladie, l'index composite physiologique (CPI) chez des patients FPI. Une comparaison du PBF et du rehaussement tardif a ensuite été réalisée entre des patients FPI et une population contrôle.

Méthodes : FPI et contrôles ont réalisé des imageries par résonance magnétique (IRM) thoraciques avec séquences de perfusion pulmonaire de premier passage, des séquences T1 réalisées sans et après injection, une tomodynamométrie pulmonaire et des épreuves fonctionnelles respiratoires. Une analyse semi-quantitative a été réalisée sur des cartographies de PBF, avec normalisation du signal sur celui de l'aorte ascendante. Un pourcentage de rehaussement a été calculé à partir des séquences T1. Les corrélations ont été calculées avec le test de Spearman.

Résultats : 15 FPI et 17 contrôles correspondaient aux critères de l'étude. Le PBF moyen normalisé était corrélé avec le CPI ($\rho=0.56$; $p=0.03$) et la TLCO ($\rho=-0.58$; $p=0.02$). Le PBF normalisé était significativement supérieur au sein du poumon périphérique des FPI par rapport aux contrôles ($p=0.02$) de même que le rehaussement tardif ($p=0.01$). Le PBF des zones de réticulation et de rayon de miel était significativement supérieur en comparaison du poumon périphérique des sujets contrôles. Les mesures réalisées entre les deux séries étaient reproductibles.

Conclusion : Le débit sanguin pulmonaire périphérique est mesurable de façon reproductible et est corrélé avec la sévérité de la FPI.

MOTS CLÉS: fibrose pulmonaire idiopathique – imagerie par résonance magnétique – perfusion de premier passage – vascularisation

TITLE : Assessment of magnetic resonance first-pass perfusion in idiopathic pulmonary fibrosis: a pilot study.

ABSTRACT:

BACKGROUND: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most frequent pulmonary interstitial and fibrosing disease in the elderly, with a poor prognosis. Recently, structural alterations of the lung vasculature have been pointed out in the peripheral lung of IPF patients, although their functional modifications remains unknown. Imaging tools enabling to assess the dynamics of the lung small vessels involvement in IPF are needed.

PURPOSE: The main endpoint was to demonstrate that the feasibility of quantifying the lung first-pass peripheral perfusion in IPF and to correlate it to severity indexes. Secondary endpoint was to compare both first-pass and late perfusion between IPF and controls.

METHODS: The retrospective pilot study was held between February 2017 and December 2018. All participants had to perform thoracic-MRI at 1.5 T, chest-CT and pulmonary function tests (PFT). Both first-pass and late perfusions were assessed after gadolinium chelate injection, with calculation of the normalized peripheral pulmonary blood flow (PBF) and T1-weighted late enhancement ($\Delta T1w$), respectively. IPF severity was assessed using the Composite Physiological Index (CPI) and Transfer Lung Carbon Monoxide (TLCO) at PFT. Correlations were assessed using Spearman's test, comparisons using Mann-Whitney test, and reproducibility using intraclass correlation coefficients (ICC).

RESULTS: 15 FPI and 17 controls were included. PBF significantly correlated to CPI ($\rho=0.56$; $p=0.03$) and TLCO% ($\rho=-0.58$; $p=0.02$). Both PBF and $\Delta T1w$ were significantly higher in IPF than in controls ($p<0.05$). The reproducibility of assessment was very good (ICC=0.93).

CONCLUSION: This pilot study showed that dynamic quantification of first-pass peripheral lung perfusion is feasible, reproducible and correlate to the severity of IPF. MRI may allow to speed up researches enabling to better understand the functional vascular involvement of IPF and to quantitatively follow-up the process in longitudinal studies.

KEYWORDS: Magnetic resonance imaging, idiopathic pulmonary fibrosis, first-pass perfusion

DISCIPLINE: Radiodiagnostic et imagerie médicale

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX – 146 rue Léo Saignat 33076 BORDEAUX CEDEX