



HAL
open science

Les cellules Club dans les patterns anatomopathologiques de pneumopathies interstitielles diffuses

Paul Reynaud

► **To cite this version:**

Paul Reynaud. Les cellules Club dans les patterns anatomopathologiques de pneumopathies interstitielles diffuses. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-03238450

HAL Id: dumas-03238450

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03238450>

Submitted on 8 Jun 2021

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par
Paul REYNAUD

Le 19 Octobre 2018

TITRE

Les cellules Club
dans les patterns anatomopathologiques
de pneumopathies interstitielles diffuses

Directeur de thèse : Pr Arnaud BOURDIN

JURY

Président : Pr Pascal DEMOLY

Assesseurs :

Pr Arnaud BOURDIN

Pr Maurice HAYOT

Dr Anne-Sophie GAMEZ

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par
Paul REYNAUD

Le 19 Octobre 2018

TITRE

Les cellules Club
dans les patterns anatomopathologiques
de pneumopathies interstitielles diffuses

Directeur de thèse : Pr Arnaud BOURDIN

JURY

Président : Pr Pascal DEMOLY

Assesseurs :

Pr Arnaud BOURDIN

Pr Maurice HAYOT

Dr Anne-Sophie GAMEZ

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

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

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

Professeurs Emérites

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

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé

BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie

BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale

CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation

COMBE Bernard - Rhumatologie

COSTA Pierre - Urologie

COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile

COUBES Philippe - Neurochirurgie

CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie

CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire

DAVY Jean Marc - Cardiologie

DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation

DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales

DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale

DUFFAU Hugues - Neurochirurgie

DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication

ELIAOU Jean François - Immunologie

FABRE Jean Michel - Chirurgie générale

GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie

HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation

JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation

JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence

JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie

KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire

LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention

LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation

LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

MAUDELONDE Thierry - Biologie cellulaire

MERCIER Jacques - Physiologie

MESSNER Patrick - Cardiologie

MOURAD Georges-Néphrologie

PELLISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation

RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale

REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales

RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation

ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie

SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion

TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale

UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie

VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1re classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion

AVIGNON Antoine-Nutrition

AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie

BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie

BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale

BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

BORIE Frédéric-Chirurgie digestive

BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles -Pédiatrie
CAMU William-Neurologie
CANOVAS François-Anatomie
CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion
CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal-Anesthésiologie-réanimation
CORBEAU Pierre-Immunologie
COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
COURTET Philippe-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation
DAUVILLIERS Yves-Physiologie
DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEMOLY Pascal-Pneumologie ; addictologie
DEREURE Olivier-Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane -Urologie
DUCROS Anne-Neurologie -
FRAPIER Jean-Marc-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence
KOENIG Michel-Génétique moléculaire
LABAUGE Pierre- Neurologie
LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie
LECLERCQ Florence-Cardiologie
LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan -Physiologie
MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel-Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis-Pédiatrie
NAVARRO Francis-Chirurgie générale

PAGEAUX Georges-Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie
PUJOL Pascal-Biologie cellulaire
PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie
QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TOUITOU Isabelle-Génétique
TRAN Tu-Anh-Pédiatrie
VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie
CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CAPTIER Guillaume-Anatomie
CAYLA Guillaume-Cardiologie
CHANQUES Gérald-Anesthésiologie-réanimation
COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale
COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation
DAIEN Vincent-Ophtalmologie
DE VOS John-Cytologie et histologie
DORANDEU Anne-Médecine légale -
DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud -Oto-rhino-laryngologie
GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie
GENEVIEVE David-Génétique

GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -
GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice-Physiologie
HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence
KALFA Nicolas-Chirurgie infantile
KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie
LAVIGNE Jean-Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric-Rhumatologie
MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier-Néphrologie
MOREL Jacques -Rhumatologie
NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NOCCA David-Chirurgie digestive
PANARO Fabrizio-Chirurgie générale
PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie
POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PRUDHOMME Michel-Anatomie
RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François-Pédiatrie
ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François-Cardiologie

SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation

SEGNARBIEUX François-Neurochirurgie

SIRVENT Nicolas-Pédiatrie

SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire

SULTAN Ariane-Nutrition

THOUVENOT Éric-Neurologie

THURET Rodolphe-Urologie

VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie

VILLAIN Max-Ophtalmologie

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

VINCENT Thierry-Immunologie

WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1re classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2ème classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIER Laurent - Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1re classe :

LAMBERT Philippe

2ème classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

DAVID Michel

RAMBAUD Jacques

PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie)

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

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique

CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

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

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

PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie

PUJOL Joseph-Anatomie

RAMOS Jeanne-Anatomie et cytologie pathologiques

RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie

RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie

SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

STOEBNER Pierre-Dermato-vénéréologie

MCU-PH de 1^{re} classe

ALLARDET-SERVENT Annick-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire

BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire

BOULLE Nathalie-Biologie cellulaire

BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie

BRET Caroline-Hématologie biologique

COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire

GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie

GIANSILY-BLAIZOT Muriel-Hématologie ; transfusion

GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire

LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion

LE QUINTREC Moglie-Néphrologie

MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie
MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie
TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MCU-PH de 2^{ème} classe
BERTRAND Martin-Anatomie
BRUN Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
DU THANH Aurélie-Dermato-vénéréologie
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire
GOUZI Farès-Physiologie
JEZORSKI Éric-Pédiatrie
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire
LESAGE François-Xavier-Médecine et Santé au Travail
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale

COSTA David
FOLCO-LOGNOS Béatrice

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard
GARCIA Marc
MILLION Elodie
PAVAGEAU Sylvain
REBOUL Marie-Catherine
SEGURET Pierre

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Maitres de Conférences hors classe

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

Maitres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine - Neurosciences

BERNEX Florence - Physiologie

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

CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire

DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire

GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques

LAINÉ Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé

LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé

LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques

MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques

MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences

MOUTOT Gilles - Philosophie

PASSERIEUX Emilie - Physiologie

RAMIREZ Jean-Marie - Histologie

TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

Praticiens hospitaliers universitaires

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie

BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention

FAILLIE Jean-Luc-

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique

HERLIN Christian -Chirurgie plastique ; reconstructrice et esthétique ; brûlologie

HERRERO Astrid-Chirurgie générale

PANTEL Alix-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

PERS Yves-Marie-Thérapeutique, médecine d'urgence ; addictologie

PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

REMERCIEMENTS

A mon jury :

Pr Demoly : merci de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Si j'ai peu travaillé avec vous durant mon internat, ces moments ont toujours été riches en enseignement, et vous avez toujours fait preuve d'une grande amabilité à mon égard, malgré le monde de connaissances qui nous sépare.

Pr Bourdin : merci pour tout ce que cette thèse te dois (c'est à dire... beaucoup) mais surtout merci pour tout le reste. Mes compétences en pneumologie sont essentiellement de ton fait, par ce que tu m'as transmis mais surtout par ta façon de faire cogiter, de répondre à une question par une question, et de ne jamais rien considérer comme évident. De tout les professeurs que j'ai pu avoir, tu es celui qui m'aura le plus influencé et appris, non en m'enseignant dogmatiquement mais en me montrant comment réfléchir, toujours avec un sourire en coin. Sincèrement, merci.

Pr Hayot : merci Maurice d'avoir accepté de faire parti du jury de cette thèse. Merci d'avoir su transmettre votre passion pour la physiologie Et merci pour votre disponibilité au cours de mon stage chez vous, donnant le sentiment que votre porte était toujours ouverte (au propre comme au figuré) pour discuter de tout, de la coupe du monde aux problèmes les plus complexes, que vous semblez toujours heureux d'aider à décortiquer.

Dr Gamez : je ne pense pas que tu t'en souviennes, mais ma première garde de pneumo était avec toi. J'avais fait 2 lignes de mot pour une patiente pas très en forme puis j'étais venu recueillir ton aval: après l'avoir vu, tu avais fait une observation en 13 points, avec analyse et conduite à tenir pour chacun. J'ai mesuré ce jour le chemin à parcourir ! Tu es d'une grande rigueur mais tu ne l'imposes jamais aux autres, et c'est très agréable de travailler avec toi, je suis heureux que cela continue.

Un énorme merci aux quasis co-auteurs de cette thèse :

Isabelle V. : maman de la recherche pour nous tous. Merci pour ton aide à tous les niveaux de cette thèse, qui tout est beaucoup en terme de clarté. Merci de garder la tête froide et de faire redescendre tout le monde sur terre quand c'est nécessaire. Heureusement que tu es là, pour ma thèse et pour tout MedBioMed.

Yann : tu auras été ma bouée de sauvetage dans certains moments de détresse (« mec... j'ai un léger souci... tout est faux »), où tu as toujours été disponible. Je n'oublierai jamais ces discussions statistiques de hautes volées où l'on essayait de se comprendre sans parler la même langue, sur fond de McDo. Merci, ma thèse et ma santé mentale te doivent beaucoup.

Isabelle S. : merci pour ta compétence en anatomo-pathologie, utile pour ma thèse mais surtout pour notre pratique quotidienne à tous à ADV. Merci de m'avoir consacré de ton temps précieux, avec une grande patience devant mon ignorance crasse dans ton domaine, et ce toujours avec gentillesse.

Laure : merci d'avoir su garder ton calme et ton sourire devant les 258 recoupes et colorations successives que j'ai fini par demandé, chacune étant « la dernière, c'est promis ».

Sébastien : merci pour ton expertise radiologique au sein de ce travail, mais aussi dans nos staffs et notre quotidien. On est bien content que tu sois là. Et bien sûr merci pour les connaissances en radiologie thoracique que tu m'a transmises et continue de me transmettre.

Gérard : merci d'avoir accepté sans aucune hésitation le travail laborieux que je vous ai proposé. Et merci pour vos connaissances en radiographie thoracique.

Lulu : Merci de t'être spontanément proposé pour ce travail si ingrat. Je n'oublierai pas ce dimanche matin que tu as passé à l'hosto pour moi, et où tu me disais après « j'espère que ça ira ». Finalement, derrière ce débit de parole irréal et ce besoin incessant de me mettre mal à l'aise (« c'est toi qui pue comme ça ? »), se cache un gros cœur et un très gros cerveau, ou l'inverse.

A ma famille :

Maman : merci de chercher à m'apprendre l'humilité (je n'oublierai pas le mois d'aide soignant en gériatrie long séjour). Merci d'avoir toujours été là quand il y avait un bobo, et finalement encore maintenant (je me souviens encore de l'appel désespéré que je t'ai passé après mon premier jour d'interne « Et ils me regardent tous ! Mais moi j'en sais rien si on peut arrêter l'oxygène! »). Merci d'avoir consacré autant de ta vie à notre éducation. C'est pour toi que j'ai écrit le premier remerciement, et si j'avais du en écrire qu'un ça aurait été celui là. Je ne te le dis probablement pas assez souvent, mais sincèrement merci.

Papa : même si je m'en suis toujours défendu (et que je continuerai farouchement), je me doute bien que j'ai un peu fait médecine grâce/à cause de toi. Peut-être que cette histoire de premier tier a finit par aboutir à quelque chose (et on parlait de crapaud quand même). Merci de m'avoir inculqué les valeurs qui font ce que je suis aujourd'hui. Je suis fier de suivre la même voie que toi, j'espère que toi aussi.

Lou : Loulou. J'aurai tellement de chose de te dire. Merci de m'avoir appris dès l'enfance l'art du combat de rue. Merci pour cette première cigarette au petit-Luco, suivie de 15 minutes de toux, qui n'est sans doute pas pour rien dans ma vocation. Et surtout, merci pour ce que tu es maintenant dans ma vie, à la fois confidente infatigable, conseillère avisée, humble maîtresse du 10 000... globalement la personne que j'appelle en cas de problème, et c'est tellement précieux. Merci d'être ma sœur.

Céline : tu as un rôle unique dans ma vie, celui de sœur-mère. Merci d'avoir changé mes couches. Merci de t'être finalement dénoncé pour le marron glacé. Merci pour ton sens de la justice, ta gentillesse, ta sensibilité et pour ta douceur. Merci aussi pour tes conseils de style, je pense que je te dois (avec Lou) plus de la moitié de ma « garde-robe ». Je sais que je serai toujours ton petit-frère, que je pourrai toujours compter sur toi quoiqu'il arrive, et j'espère que tu sais que toi aussi.

Franck : mon beauf, même si c'est pas encore officiel (#clind'œilappuyé). Déjà merci d'être là parce que ça ne doit pas toujours être simple avec toute ces filles, et surtout merci de les rendre heureuses. Merci pour ton œil de sniper de sac-à-main. Merci pour ces footings estivaux (dédicace au genou qui craque, puis ne craque plus). J'aurai plein d'autre petites dédicaces comme ça qui traduisent les bons moments qu'on a pu passer ensemble, je suis heureux de me dire qu'ils seront encore nombreux !

MatThieu : on ne se connaît pas encore beaucoup, mais tu transpires le mec bien. Mais genre le mec que t'as pas envie de croiser à 17h sur la ligne 13. Merci pour ton calme et ton bon sens dans cette famille de fou, et surtout merci de rendre ma sœur aussi épanouie.

Anna, Zoé, Léonie : les petits diables. L'ouragan force 8. Les déferlantes du 14^e. Merci pour toutes ces batailles d'eau, guerres de piscine et autres jetés de nièces. Merci d'apporter toute cette vie, et de m'appeler tonton Paul.

Nouba : wouf.

Christophe : Tof, Pilou, tonton. Des combats de sumo aux blagues sur les stats de ma thèse, autant de leçons de vie ! Je pense que tu m'as plus appris que tu ne l'imagines. Merci de me transmettre un peu l'idée que tu te fais du bonheur. Et surtout, gros plus professionnel, merci de m'avoir prouvé qu'il n'y avait pas de cas désespérés en matière de sevrage tabagique !

Catou : merci de nous avoir accueilli pendant toutes ces vacances ! Ta patience est proverbiale. Merci pour tous les petits rochers etc... Et merci d'avoir essuyé le pied de cette hollandaise.

Pia : tellement de souvenirs, en général drôles à mes dépens bizarrement ! Dans les moments de bravoure, on notera une sombre histoire de fil électrique à sanglier ou de l'avis général de 2 personnes il faut bien « voir ce que ça fait quand même », et le classique « maye famili izoveurzer ». Vivement qu'on s'en fasse d'autres, sur des plus jeunes j'espère...

Jeff : l'homme tranquille, sauf quand il s'agit de gagner un haut-fait de la plus haute importance, genre une passe à 10 dans une piscine ! Merci d'être dans la famille ! Pleins de belles discussions politiques en perspective.

Tita : aaah le cousin. Merci de m'avoir généreusement prêté une demi-combi pour du canyoning, de faire exprès de sauter moins haut des rochers et surtout de m'accompagner (m'entraîner ?) dans de splendides

révélations lunaires. Ca m'étonne à chaque fois de voir qu'on a autant de points communs. Même si t'es vachement plus vieux (BIM !).

Maud : Madame la sous-préfète. Merci pour l'accueil permanent dans votre maison (ça vaut aussi pour toi Tita). J'espère que je vais longtemps continuer à barrer ton score au 10 000. C'est un honneur. Et grosses bisex à Eléonore, Salomé et Eloi.

Daniel et Laurence : Merci pour vos conseils avisés en botanique (je ne sais vraiment pas comment j'aurai fait sans vous). Merci pour le temps et l'énergie que vous savez me consacrer sans jamais rien attendre en retour (« Oh ça va Paul t'es notre neveu quand même ! »). Daniel, merci de me montrer une autre façon de faire de la médecine, et de faire sa vie en général. Honnêtement, si je ne peux pas dire que je sois venu dans le sud pour vous, qu'est ce que je suis content que vous y soyez !!

Antoine et Anne-Karine : Même si je trouve qu'on ne se voit pas assez (sans doute par ma faute), c'est toujours un plaisir de vous voir ! Pareil, je suis bien content qu'on soit dans la même ville.

A toute les familles Desfossez, Rumelhart, Gaudin et Martinet qui rendent ces réunions de famille tellement agréable. On choisit pas sa famille, mais j'aurai pris celle là ! Vivement la prochaine cousinade ! (Pia faut qu'on se bouge).

Mami: Tu as été parmi les premières à être médecin et tu as eu une vie pas croyable (ton premier jour d'interne comme chef de service de gynéco-pédiatrie au fond de la brousse me fait encore aujourd'hui relativiser mes difficultés professionnelles...). Malgré cela, tu as toujours été là pour me faire un petit déjeuner avec ta confiture de cerise maison. Aujourd'hui à 92 ans, tu continues à recoudre mes jeans, et nos heures de discussion m'apprennent toujours autant, sur à peu près tout. Merci d'être et d'avoir été là.

Papi : Cette thèse t'est dédiée, je sais que tu aurais été fier.

A mes co-internes de pneumologie :

Stefan : tu dois être un des mecs que j'estime le plus. Doué, attentif aux autres, loyal... et surtout tellement humble. Puis qu'est ce qu'on se marre avec le Nowak, de la Nowakthérapie. Je pense que cette fameuse chemisette restera pour longtemps (peut-être à vie ?) ma plus grosse barre. Mais au delà de ça, t'as vraiment un bon fond (et je pèse mes mots), je suis chanceux de t'avoir comme ami, et persuadé qu'on va le rester. Il est cependant dommage que tu sois si nul à Mario-Kart (1654-1653... nerver forget). En un mot, je pense tout ce qu'on a pu se dire éclat'max.

Camille : tu es arrivée « femme de », et au début j'aurai pas misé sur toi, mais je pense qu'on est devenu bon amis. Franchement, t'es dans les filles les plus intelligentes que je connaisse. Et je pense que tu me connais très bien maintenant, plus que beaucoup d'autres finalement. Je suis bien content que t'ai pris pneumo, le mec qui t'a conseillé ça déchire. Et enfin, merci du fond du cœur de m'avoir ajouté dans le groupe « interne pneumo été 2018 ». En Septembre.

Mathilde : j'ai eu le sourire dès que j'ai pensé à toi pour ton remerciement. Fan de canapés marseillais, l'équivalent maléfique du sapin sent bon qu'on accroche au retro, championne intercontinentale du « mais euuuuuh » ... j'ai envie de détailler plein de choses, mais en fait ce qui te caractérise le mieux et qui me fais sourire, c'est que t'es gentille. On sous-estime la gentillesse, mais toi t'es tellement stratosphériquement gentille que ça fait de toi une super médecin, une femme géniale et une amie qui déchire.

Anais : madame mine de rien. Genre j'ai l'air toute gentille et inoffensive, mais en fait je suis capable de lancer les dance-contest les plus immoraux de l'histoire. T'as toujours le sourire, plein de projets en tête et je t'ai jamais vu à cours d'énergie. C'est vraiment agréable de t'avoir dans son entourage. Manu à de la chance. D'ailleurs Manu, peut être que je te dois la vie, de cette fameuse nuit où, alors que tu me connaissais pas, tu m'as retrouvé éméché, sanguinolent, chemise déchirée, bipant une voiture inexistante, et que t'as pas hésité une seconde à être mon taxi. J'espère qu'on se verra plus, t'as l'air d'un mec bien.

Agathe : clairement au début je t'ai jugée. Tu sentais la Niçoise un peu prude, l'aspirateur de fun. My god comme j'ai eu tort. En fait t'es encore plus trash que nous, sous tes dehors de bonne catholique. La moindre personne qui te verras danser ce soir comprendra l'étendu de mon erreur (oui, merci de tous prendre un

moment pour regarder danser Agathe ce soir). Pour de vrai, t'es quelqu'un de confiance, professionnellement et dans la vie, et c'est cool de bosser avec toi !

Matthieu : l'homme aux multiples visages. Capable à 9h de passer en caleçon devant les chambre de l'USIP pour une blague quelconque (dont personne n'à compris la teneur), d'inventer à 10h la fameuse Scouette, (qui reste dans mon top 10), et tout le reste de la journée de faire un super boulot, l'air de rien, avec toujours un sourire en coin et l'air de pas y toucher. Ah, et puis en fait, bah t'étais de repos de garde. Bravo mec change rien. Ps : si je ne t'ai pas mis dans les chefs, c'est pour faire dégonfler un peu ton melon de réanimateur.

Engi : Il y a un peu de tout dans Engi. Et souvent des trucs qui vont pas ensemble, du coup ça fait un drôle de mélange. Un génie scientifique, une maman de pneumo, un gros level de dance floor, une repartie acide, des fulgurances de wesh... Et bah paradoxalement le résultat est vachement stylé. Imaginer que tu pourras peut-être mon interne est l'objet de certains de mes plus sombres cauchemars (dans lesquels tu as un prix Nobel à la main et moi un hochet).

Tiana : j'ai appris à mieux te connaître, et à découvrir ce qui se cache derrière ce rire bien connu (j'ai entendu dire qu'Amiens t'avait mis dehors à cause de ça, à confirmer). Et ben c'est cool derrière, c'est sympa, ça bosse, c'est drôle... mais maintenant c'est fini on est plus potes, et tu me vouvoie. Cordialement.

Anouschka : j'apprends toujours des trucs insoupçonnés sur toi qui me font dire « ah ouais ?! » (« Ah ouais elle parle chinois !? » « Ah ouais c'est à elle cette bagnole !? » etc...). Merci pour l'effet de surprise.

Nataf : merci d'être parti. En vrai tu nous manques potioc ! Y'a plus personne pour sortir une batte de baseball parce que des types sont assis sur le pallier à discuter maintenant.

Didier : merci pour ce semestre aux EFR, je n'oublierai pas ces conversations téléphoniques du Pr Matecky partagées et ces discussions licorne...

Elodie et Maëlle : on se connaît pas trop, mais les fois où on a bossé ensemble ou partagé un cours de DES ont toujours été des bons moments, je suis sûr que ça va continuer !

Juliette : big up KB! Sisi 9-4. T'es marrante, tu bosses bien puis t'es hyper franche, c'est cool de t'avoir dans ses collègues/amis. Et merci de me distraire agréablement pendant les staffs Montpellier-Nîmes.

Arthur : notre djihadiste roux. Toujours un plaisir de te croiser à l'improviste en festoch. A bientôt, probablement dans d'autres circonstance !

Aux plus jeunes, Marion, Flora, Quentin : j'ai eu trop peu l'occasion de vous fréquenter, mais bienvenu dans la grande famille de la pneumo !!

A mes chefs de pneumologie (dont évidemment beaucoup aurait pu/du être rangés dans les amis) :

Jo : l'homme idéal. Capable des soirées les plus irracontables (Dark Jo), et d'aller le lendemain chercher son panier bio juste à temps pour arriver à l'heure à son cours de yoga. Au delà de ça, tu as une philosophie de vie que j'admire et beaucoup de choses à m'apprendre. T'es un super collègue, un véritable ami, et tu seras un excellent père j'en suis sûr (et je dis pas ça à la légère). Une grosse bise à Zulai aussi, que je connais pas assez mais ça viendra Ps : Malo, bon courage dude, c'est des cons.

Jérem : sous des dehors sévères tu caches plein de qualités, et malheureusement pour toi on le sait en fait. De toute façon depuis que je t'ai vu manger des cheveux tu me fais plus peur. J'ai un peu la pression de me retrouver ton co-chef, mais je suis aussi bien content : t'as encore pleins de trucs à m'apprendre. Surtout sur le Munchkin (big up à big Jo »).

Romain : merci pour ce semestre à l'HDJ, où tu auras su canaliser les énergies. C'est très agréable de bosser avec toi, c'est calme et posé, sauf quand tu imploses, mais à ce moment là ça devient drôle pour tout le monde. Merci pour ta patience, notamment envers mes courriers, qui tu l'avoueras, ne manquaient pas de poésie (ok ils voulaient rien dire mais quand même). Je suis bien content que tu restes au CHU (j'ai du lire dans Closer car cette info a longtemps été ultra-secrète). Ah, et merci pour la tête que tu fais quand tu descends en rappel à l'escalade.

Jean-Pierre : de cette veste de vélo éblouissante, à cette espèce de garrigue que tu mets dans une tasse en passant par le désuet mais déjà culte « Oui, Jean Pierre Mallet le pneumologue à l'appareil », tu auras pris une grosse part dans mon internat, avec bienveillance. Tu as toujours su prendre le temps, soit d'écouter tes patients comme personne, soit de refaire une 24^e contre visite de la journée dans le seul but d'atténuer mon stress. Tu m'as beaucoup appris, pas uniquement sur la « technique » (fibroscopique notamment) mais aussi sur le côté humain, et je t'en remercie encore.

Nat' : merci de n'avoir jamais soupiré quand je venais te voir pour la 44^e fois (dont la 43^e remonte à 5 minutes) pour te demander « il est là Arnaud ? ». Merci de ta patience et de ne pas me détester pour mes courriers fleuves. Et surtout merci de ta bonne humeur en toute circonstance, terriblement contagieuse.

Clément : c'est simple t'es probablement le meilleur médecin que je connaisse. T'es over-compétent, tes patients t'adorent (limite humiliant de passer après d'ailleurs... « oui oui, et sinon il est pas là le docteur Boissin ? »), et surtout tout a toujours l'air facile avec toi. T'es le genre à donner envie de venir bosser.

Marine : même si c'est pas toujours facile de te suivre, tu m'auras appris une forme de rigueur qui me sera bien utile pour la suite, et je t'en remercie.

Benoit : merci de m'avoir permis d'assouvir de bas instinct à grand coup de masse dans les murs de ta baraque.

Franssoué : merci de ton talent pour vendre des cochons-dinde.

Farès : toujours plein d'énergie et de projets, tu sais aussi prendre le temps d'écouter et de conseiller. Tu as toujours été disponible à la seconde (« comment on fait les CI ??? ça m'énerve » « J'arrive »), et surtout tu as une vraie âme d'enseignant qui rend ton contact très instructif pour ceux qui t'entourent. Merci pour ça.

Aux autres de la pneumologie, qui m'auront tous enseigné à leurs manières (Pr. Pujol, Xavier, Raphael, Christophe, Philippe et d'autres que j'oublie).

Merci à toute l'équipe de pneumologie du CH Béziers pour m'avoir aidé à faire mes premiers pas de bébé pneumologue. Cœur avec les mains (M. Goutorbe, Baihas, Hélène, Bertrand, Rym et Barbara, et tout les para médicaux).

Merci à toute l'équipe de réanimation médicale du CHU de Nîmes, pour ce que vous m'avez enseigné et tout ces bons moments (Saber, Geoffroy, Ghislaine, Benjamin, Rémi, Caroline et Pablo « Ba-bam » Massanet), et para-médicale, notamment pour cette dernière nuit de garde mémorable.

Merci à toute l'équipe de la radiologie d'ADV, Pr Vernhet, Valérie, Hamid, Cyril, ainsi qu'à tout les manips.

Merci à toute l'équipe de MedBioMed pour m'avoir supporté pendant cette année, les paramédicaux (Chris, Stef, Anne, Sabrina, Alex), et particulièrement Aurélie et Charlotte pour m'avoir aidé dans ma découverte à tâtons de la recherche, avec patience. Merci à Noémie pour le soutien qu'on a pu s'apporter à nos débuts. Bon courage pour ta médecine.

Merci aux techniciennes des EFR d'accepter sans rechigner de prendre des saturations à tout le monde (Mr Sat') pour que je puisse faire le malin.

Merci à Christophe Hédon pour son apport cardiologique à ma formation, pour m'avoir prouvé que les cardiologues pouvaient être cool et pour ces regards compréhensifs échangés lors des discussions tuyaux.

Merci à tous les paras médicaux du CHU, plus particulièrement aux infirmières de pneumo B et de l'USIP qui m'ont supporté (dans tout les sens du terme) pendant ces années. J'avais prévu de ne remercier personne plus particulièrement pour pas faire de jaloux, mais je suis obligé de remercier Charlotte pour ses blagues horribles, et surtout Mag, Aurore, et Cyril pour m'avoir tant aidé en HDJ, notamment en tolérant mes humeurs. Gros soutien moral, et un humour à toute épreuve. Merci.

A mes anciens collocs :

Sasa : tu détestes qu'on fasse allusion à ton autorité, mais sans la douceur mêlée de fermeté subtile avec laquelle tu as su manager cette colloc, je suis persuadé qu'on se serait entretenu. Tu es à la fois quelqu'un avec de vraies valeurs, d'une très grande force mentale mais aussi une des filles les plus drôle que je connaisse et une vraie gentille. T'avoir dans un groupe d'ami est une vraie chance.

Fafa : docteur Bourgeois comme la bourgeoisie, tu es la femme la plus sincèrement débordante de générosité que je connaisse. Toujours à l'écoute des autres, laissant constamment le bonheur des autres passer avant le tien... On ne compte plus les cagnottes d'anniversaires que tu as organisé pour nous tous, ou le temps passé à acheter des cadeaux. Vivre avec toi a toujours été un plaisir, ainsi que te voir courir nue dans le couloir, et je sais qu'on restera proche. Amour.

Simon : capable d'être tellement rationnel que ça en devient pénible mais aussi des pires folies, on sait jamais trop sur quelle personnalité on va tomber un jour donné. Merci pour ces heures de HoTS, pour les longues discussions philosophiques, pour les sculptures d'art moderne du salon, pour ces putains de lignes de niveau... et tellement de choses partagées. Tu es quelqu'un d'une honnêteté et d'une franchise rare, et un de ceux (celui ?) en qui j'ai le plus confiance. Je vais pas m'étendre parce que ce n'est pas notre genre, mais sache que j'ai fait exprès pour les crêpes... quand tu veux.

Simon 2.0 : merci pour tout ces fous rires de soirées, fait de battle de mayo, de vitres et de pouces cassés. Merci de nous avoir appris à tous le véritable visage de la violence gratuite et de la vengeance disproportionnée.

Renren : t'es un peu comme un frère. Tu es capable de m'exaspérer (« au fait... t'as une machine à sortir ») et de forcer mon admiration dans la même journée. Comme avec un frère, on peut tout se dire par ce qu'on se connaît par cœur, et ton avis compte beaucoup. Je sais que même si les règles du Risk te sont parfois floues, tu seras toujours là dans la minute si j'ai besoin de toi. Je pense qu'on a grandi pendant nos années ensemble, et je sais qu'on continuera de le faire.

Et merci pour toute ces heures de sommeil perdues (« p'tit baby ? »).

Et à vous 4/5, merci pour ces années qui resteront peut-être les meilleures de ma vie.

Aux Bitterrois :

Damec : merci d'être aussi beau. Merci d'avoir laissé des marrons suisses dans les chiottes. Merci pour ces branlés au squash. Merci pour cette dance mémorable d'Alzonne. Merci pour les virées en kite... Je pourrais continuer un bon moment, mais merci pour tous ces bons moments, passés et à venir. Tu reste mon meilleur ami à poils longs.

Pierre : merci d'avoir toujours pris le temps de venir me voir dans mon bain, merci d'avoir piqué la brosse à dent d'Arnaud (je sais aujourd'hui que c'est toi), merci de m'avoir initié au Kung-fu, et surtout merci pour cette capacité à enchaîner tout seul des blagues comme tu sais si bien le faire, avec cette gueule inimitable.

Jess : cardiologue, cuisinière, dessinatrice, déconditionnée, solide devant les difficultés, épileptique de circonstance, appréciant la diversité à sa juste valeur... finalement ce remerciement ressemble à un Kamoulox. Tu es un Kamoulox Jess. Et ça c'est moche...

Ps : t'as vu j'ai même pas dit que tu hurlais tout le temps et que du coup on t'aime pas ! (en vrai cœur cœur)

Coco : tu auras été mon premier co-interne, avec qui j'aurai partagé mes frayeurs de mal faire, et des vendredi matins... difficiles. T'as une petite tendance à vriller mais au fond t'es doux et sensible comme un agneau, et bourré de qualités essentielles. T'es un vrai cocopain, et t'as intérêt à rester dans le coin !

Sarah : merci pour ta bonne humeur contagieuse, ta petite tête blonde fait toujours plaisir à voir. T'es comme une micro-pile qui balance du fun !

Marion : ma petite Marion, merci pour ta gentillesse, ton humanité avec les patients, ta sensibilité. Merci pour cette fameuse blague avec Bertrand dont on parle encore. J'espère que tu viendras souvent nous voir ! (Et vice-versa).

Bruno : BRUUUUUNO0000.

Floflo : merci d'avoir toujours su me remettre à ma place quand j'avais tendance à me la jouer un peu, et merci de toujours te passionner pour mes histoires de cœur. Et bravo pour la ptiote !!

Manon : merci pour ces innombrables « 000000hh ». Je les entends encore durant les nuits sans lune. Vive le jambon.

Anto : merci d'être toujours motivée pour sortir, pleine d'entrain, pour n'importe quel Smallworld ou Rockstore. Merci de supporter la lourdeur des blagues sur la spéléo, c'est une vraie qualité pour moi. Sous tes airs de sainte-nitouche t'es ultra-fun, j'adore j'adhère. Et merci de nous avoir accueilli ce fameux soir de coupe du monde, mes punaises et moi. Tu déchires.

Merci Alix, Loris, Orianne... et tout les autres pour ce semestre inoubliable.

Aux Dupat :

Flo : merci d'être là à Montpellier. Tu l'as toujours nié mais on sait tout les deux que tu es venue pour me surveiller. Merci d'accepter parfois mes propositions de boire un verre, quand tu n'es pas prise par un séminaire motoneurone. Merci d'écouter patiemment mes histoires, avec ta patience/raison/empathie coutumière, et merci des conseils toujours avisés qui en découlent. T'es vraiment une pote, je suis heureux que tu sois là, et j'espère que ces verres perdureront (entre autre).

Pierre : on a toujours été très différent toi et moi, et en même temps je pense qu'on a les mêmes valeurs. J'ai envie de te remercier un peu « pour l'ensemble de ton œuvre », d'avoir toujours été là dans les bons (le T-shirt de Nico) et les mauvais moments (certaines balades à Palaiseau). Instigateur de fous rires ou sachant dire les vérités qui fâchent comme le font les vrais amis. Il y a peu de gens dont je sais avec autant de certitude qu'ils seront mes potes pour toujours. Je suis extrêmement fier d'être ton témoin. Viens à Montpeul mec. Et surtout merci pour les Jambananes.

Nico : de la NPUSR aux Etats-Unis, du Benin aux boites Berlinoises, t'as pas changé. Amoureux des chiens et des avions, tu restes un homme GQ. En vrai, on a partagé tellement de moments, tellement de fous rires, tellement de cuites (manquer de se faire virer quand t'es seuls dans la boite c'est propre quand même) ... Et à coté de ça tu es un des mecs les plus droits, franc et honnête que je connais. Toi aussi pour tout ça je suis archi fier d'être ton témoin.

Vincent : Vince, ça doit faire plus de 10 ans qu'on se connaît, je n'ai pas le souvenir de t'avoir vu une fois t'énerver ou réagir de façon inapproprié. Toujours bienveillant (merci de ne pas avoir ri pour ce ballon à Berlin), capable de finir les soirées de Budapest sans sourciller et d'être le Tom-Tom go officiel et toujours de bonne humeur le lendemain, tu me surprendras toujours. Le mec bien par excellence. Mag a de la chance, et t'en a aussi, elle déchire.

Benda : the Bendude. Il y en a pas deux comme toi (et finalement tant mieux). De ces découvertes en conf où on est passé à deux doigts de la catastrophe (hum), aux BBN, et à ce désormais classique « ca y est, j'ai mon billet », on ne s'ennui jamais avec le Benda. Et bien au delà de ça, ta connaissance filmographique n'égale que ton grand cœur.

Guigui : merci pour ton boule enchanteur, d'avoir géré les zouz comme un chef en Thaïlande (genre zero coup de fil stressant n'ont filtré...), d'avoir toujours suivi mes conseils pour ton IronMan et autres. Merci pour Frenchman au nouvel-an. Plus sérieusement pour tous ces moments de bonheur ou de serrage de dents ou j'ai pu compter sur toi. Et merci pour ces heures passées sur ces p***** de fauteuils du 3^e au KB.

Mag : je me revois me raser le crane chez toi avant le Benin, et je te vois danser au soleil levant à ton mariage. Je nous revois galérer en sous-colle (ou tu étais toujours en retard, merde) et délirer sur la Bamba Triste. Et tout ces trucs vécus, bah je pense que c'est pour ça que, même si on se voit moins maintenant, quand mon

portable décide de t'appeler tout seul depuis ma poche on peut rester 2h à délirer au téléphone. Je suis sûr que ça durera.

Philou : impliquée à fond dans tout ce que tu fais, tu es d'une très grande probité (j'ai du revérifier mais oui : ce mot te correspond vachement bien). Tu ne prends jamais les choses à la légère et on sait qu'on trouvera toujours une oreille pour ses problèmes quand on vient te voir. Merci chère consoeur. Bon courage avec l'énergumène.

FX : c'est avec toi que j'ai passé une des soirées les plus mémorable de ma vie (ce bon vieux shi-fu-mi bière...). Toujours de bonne composition, tellement marrant, tu as depuis tellement longtemps quitté le statut de pièce rapportée (même si on t'y ramène souvent) pour devenir un ami, et je sais que ça va durer. Si tu as besoin de conseils vestimentaires, je serai toujours là.

Polo : le grand chef indien par excellence, doublé d'un furieux de la course tout en étant un mec qui sait profiter. Tant de bon moment, et même si on se voit moins c'est toujours un bonheur de te recroiser, faut qu'on se fasse ça plus souvent.

Lara : Omolara, j'ai beaucoup à apprendre de ta coolitude je pense. J'ai rarement vu quelqu'un d'aussi peace, du coup c'est toujours agréable pour les autres de trainer avec toi.

Camille : c'est marrant comme ton surnom est attaché à ton nom dès que je pense à toi, mais il n'est pas assez convenable ici.. Merci pour les bons moments passés ensemble, de l'AS aux confs et bien d'autres, et plein de bonnes choses.

Carole : toujours sensible (limite à fleur de peau), ton envie de venir à ma thèse m'a beaucoup touchée.

Enora : merci pour tout les bons moments passés ensemble, je te souhaite sincèrement beaucoup de bonheur dans ta cancérologie Lilloise !

Perrine : merci pour ta prudence vis-à-vis des jets de clés, et pour avoir toujours supporté avec humour mes blagues lourdes à ton encontre.

Mathilde : la vraie Parisienne ! Merci pour les moments chez ta mère-grand, et pour tout le reste.

Justine : à la fois hippie au grand cœur et d'une intelligence rare, t'es pleine de surprise. Je t'ai un peu redécouverte dans tes séjours à Montpel et ça serait cool que ça perdure ! Bravo pour « l'heureux événement ».

A mes proches, Montpelliérains et d'ailleurs :

Chakr : MAIS WHAT ?! Je te l'ai déjà dit (saoul j'imagine) mais j'ai jamais accroché aussi vite avec quelqu'un (amicalement je parle, calmes toi). T'es toujours archi motivé pour tout, jovial, tu cogites et on peut te faire confiance. C'est vraiment un kiff de t'avoir rencontré.

Brice : Minaaaaaaaaaay.

Berthol : merci d'avoir soigné mon doigt fragilou, et d'être aussi stock.

D'Arcy : merci pour les délires pro (avec ce good Ol' Dick) et perso (en mode léopard voiture-balai). Et surtout merci de soigner le cœur des enfants. Le monde se porte mieux grâce à toi.

Thibault : merci d'être allergique au sommeil, et toujours autant de bonne humeur. Quand t'es là on sait que ça sera une bonne soirée.

Hedi : la beauté d'un Panama en début de nuit... La subtilité d'un mouvement suggérant une ouverture... La délicate rosée sur le comptoir du Fizz ... Avec personne d'autre que toi je n'ai-je pu aussi bien discuter du frisson de la chasse. Tu resteras un maitre pour moi. Un artiste.

Yannis : merci pour ces nombreuses soirées, et de bien vouloir gérer la banque quand on joue à 7 Wonders.

Hugo : je me souviens d'une époque où tu disais « délire négatif » quand on faisait une blague un peu méchante. T'es le seul que je connais qui arrive à envoyer deux-mille blagues/seconde et toujours en étant positif et en mettant les autres en valeur. Chapeau. Et en te remerciant je remercie Diana, ton double avec des boobs.

Olive : merci d'arriver à sortir des réflexions de l'au-delà sur n'importe quel sujet à n'importe quel moment. Et le pire c'est qu'au final t'as souvent raison...

JohnnyBoy : tu as commencé par nous acheter en mode « ouais je suis le serveur cool, qui veut une bière », puis en fourbe tu nous as pris une brebis dans notre cheptel. Mais bon tu t'en occupe tellement bien qu'elle a viré d'animal rétif à boule de love, du coup on te pardonnera si tu ouvres un bar.

Virginie : merci de m'avoir appris tant de choses sur moi-même. Merci pour les bons moments, et ils furent nombreux !

Maiss-maiss : merci de m'avoir appris à organiser un pot de thèse.

Adrien : merci pour cette barbe si bien taillé que j'admire tant sans jamais avoir pu te l'avouer. Et pour ces moments barbeuc très intime chez vous.

Fanny G: merci pour ton humour et ton esprit de la fête, qui paraissent incompatible avec cette capacité de travail, sauf chez toi.

Clément et Arthur : merci pour ces moments... particuliers dans les vestiaires de la réa (Hey dis-donc... on s'entretient ?!)

Kandel : l'homme parfait. Merci de montrer chaque jour l'exemple à suivre.

Adil : t'es vraiment une pure pièce rapportée, c'est vraiment cool qu'Anto t'ai sorti de ton addiction au poker et à l'imitation de mafieux espagnol (Joderrr !!). Lui dit pas mais si vous rompez c'est toi qui aura ma garde (c'est bon je déconne). Parce que bon t'es pas vraiment un ami... enfin tu vois quoi, mais en vrai si !

Willou : j'aurai pu te mettre là, dans la pneumo (quasi, t'emballes pas), dans le rugby... Tu as su t'infiltrer dans de nombreux compartiments de ma vie. Merci d'arrêter de me suivre. Cordialement.

Panch : merci pour ton rire incroyable, et pour cette soirée mémorable, à base de Fizz et slow dans ton salon par la suite... (non c'était pas avec moi).

Debourdeau : merci pour ces bons plans reviewing d'articles, ou ma connaissance de Vesoul est mise en valeur.

Yann : en vrai tu devrais être en premier, peut être juste après ma mère, mais j'ose pas mettre trop en avant que m'ai sauvé la vie en kite, c'est quand même ma thèse. Mais en vrai merci mec, mes futurs enfants entendront parler de toi.

Zouzou : merci d'avoir transmis à Fanny tes goûts médiatiques... particuliers.

Mèl : merci d'avoir eu le courage de prendre cette grande astreinte Vignette. Tu n'es pas assez payée, mais franchement tu as toujours été la plus qualifiée pour le poste.

Bousquet et Momo : merci de nous montrer tous les jours qu'on peut avoir un gosse et rester cool.

Aline : merci pour ta joie de vivre ultra communicative ! Tu claques t'as vu wesh.

Caro : merci de me m'avoir toujours montré à quel point c'est hype de ne pas se prendre au sérieux. Merci d'être aussi fidèle en amitié et surtout merci de t'être autant incrusté dans ma famille...

Alexia : opticienne, sherpa, référence en crustacé supérieur, imitatrice de Patricia Cassée, chef étoilée, championne de keirin...tellement de skills dans un si petit corps ! J'ai hâte de découvrir tes autres talents cachés, à l'image de ton esprit d'initiative en tant que co-pilote.

Merci tout le Corto pour cet accueil viril mais correct.

Et merci à Cyrielle pour son côté grande sœur mais aussi à Eve, Doro, Remy, Sèv, Laura, Sof et toute cette bande de dingue.

Merci à Juliette pour son regard qui s'illumine devant les potins, à Clacla pour cette tête de tigre que j'attends toujours, à Rosa pour ses câlins aux portes de four, à Hind pour son rire inimitable, à Titou pour le film DD4 (et oui encore), à Toto pour avoir supporté certains bruits à une certaine époque, à Sof et Elo, à JB et Marie, à Pampeul pour les trails et le rugby dans la bonne humeur, à Léo parce que c'est un honneur de connaître un ortho, Robin, Martin, à Yassir notre chef à tous et à Vigour pour sa vigueur (et d'être aussi drôle), .

Table des matières

I- INTRODUCTION	28
A) LES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES (PID)	28
1- DESCRIPTION GENERALE	28
2- PHENOMENE DE BRONCHIOLISATION	31
B) LA CRYOBIOPSIE (CB)	32
C) LES CELLULES CLUB	35
1- ROLE DANS LE METABOLISME	36
2- ROLE DANS PROLIFERATION/DIFFERENCIATION	36
3- ROLE DE SECRETION	36
II- RATIONNEL ET OBJECTIFS	37
A) RATIONNEL	37
1- ROLE BENEFIQUE DES CELLULES CLUB DANS LES PID	37
2- ROLE DELETERE DES CELLULES CLUB DANS LES PID	37
B) OBJECTIFS	38
III- MATERIEL & METHODES	39
A) POPULATION	39
1- PATIENTS APPARTENANT A L'ETUDE CRYOPID	39
2- SUJETS TEMOINS	41
B) ANALYSE DU TISSU PULMONAIRE	41
1- HEMATOXYLINE-EOSINE	41
2- IMMUNOHISTOCHEMIE (IHC)	42
3- COLORATION AU BLEU ALCIAN	44
4- ANALYSE DE L'EPITHELIUM : CELL-P	44
C) DETERMINATION DU PRONOSTIC	48
1- EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES (EFR)	48
2- SCANNOGRAPHIQUE	48
D) ANALYSE STATISTIQUE	51
IV- RESULTATS	52
A) DIAGNOSTICS ET CONCORDANCE DE L'ETUDE CRYOPID	52
B) CARACTERISTIQUES DES SUJETS	53
C) EXPRESSION DE CCSP	54
1- PATIENTS ATTEINTS DE PID VS TEMOINS :	54
2- PIC VS NON-PIC VS TEMOINS	54
3- BPC VS CB	55
4- CORRELATIONS ENTRE CCSP/HE ET DONNEES CLINIQUES ET FONCTIONNELLES	57
5- CORRELATIONS ENTRE CCSP/HE ET DONNEES SCANNOGRAPHIQUES	57
D) ETUDE MORPHOLOGIQUE COMPARATIVE EN BPC ET CB	60
V- DISCUSSION	62
VI- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	67

Abréviations :

%PN: Pourcentage de Poumon Normal

α -SMA: α -Smooth Muscle Actin

AJRCCM : American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine

AMP : Atténuation Moyenne Pulmonaire

BPC : Biopsie Pulmonaire Chirurgicale

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

BR-PID : Bronchiolite Respiratoire avec Pneumopathie Interstitielle Diffuse

CB : CryoBiopsie

CCSP : Club Cell Secretory Protein

CPP : Comité de Protection des Personnes

CPT : Capacité Pulmonaire Totale

CSP : Code de Santé Publique

CVF : Capacité Vitale Fonctionnelle

DDB : Dilatation Des Bronches

DICV : Déficit Immun Commun Variable

DIP : Desquamative Interstitial Pneumoniae

DLCO : Diffusion Libre du CO (monoxyde de carbone)

EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires

FPI : Fibrose Pulmonaire Idiopathique

HE : Hauteur Epithéliale

IHC : ImmunoHistoChimie

IL-8 : Interleukine 8

IQR : Interquartile

LBA : Lavage Bronchiolo-Alvéolaire

PaO₂ : Pression Artérielle en Oxygène (O₂)

PHS : Pneumonie d'HyperSensibilité

PID : pneumopathies Interstitielles Diffuses

PIC : Pneumonie Interstitielle Commune

PINS : Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique

PNN : PolyNucléaires Neutrophiles

VPT : Volume pulmonaire total

RB-ILD : Respiratory Bronchiolitis Interstitial Lung Disease

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

ROI : Region Of Interest

TDM : Tomodensitométrie

TRAIL : Tumour necrosis factor Related Apoptosis Inducing Ligand

UH : Unités Hounsfield

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

VR : Volume Résiduel

I- Introduction

A) Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID)

1-Description générale

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) englobent les différentes atteintes du compartiment interstitiel pulmonaire, tissu de soutien des voies respiratoires et des alvéoles pulmonaires. Elles représentent un groupe hétérogène de pathologies aux mécanismes physiopathologiques et aux pronostics variés.

Deux grands groupes de pathologies se dégagent en termes de fréquence au sein des PID : d'une part les pathologies fibrosantes, dont l'archétype est la Fibrose Pulmonaire Idiopathique (FPI), d'autre part les pathologies inflammatoires (pneumonies liées aux connectivites, atteintes pulmonaires médicamenteuses...)

Si l'examen clinique de ces patients présente de nombreuses similitudes, ces différences majeures se retrouvent au niveau diagnostique (tomodensitométrie, histologie...), pronostique et thérapeutique.

	Pneumonies Interstitielles Communes (PIC)	Pneumopathie Interstitielles Non Spécifiques (PINS)
Pathologies associées le plus fréquemment	FPI	PINS provisoire (1) Pneumonie d'hypersensibilité (PHS) Pneumonie médicamenteuse Pneumonie liée aux connectivites
Anatomopathologie	<ul style="list-style-type: none"> - Fibrose marquée, distorsion architecturale +/- rayon de miel à prédominance sous pleurale/para septale - Fibrose lacunaire - Foci fibroblastiques - Pas de signes évocateurs d'un autre diagnostic (2) - Bronchiolisation (3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pattern cellulaire : <ul style="list-style-type: none"> - Inflammation interstitielle chronique légère ou modérée - Hyperplasie des pneumocytes 2 dans les zones d'inflammation • Pattern fibrosant <ul style="list-style-type: none"> - Fibrose interstitielle dense ou lâche sans l'hétérogénéité spatiale de la PIC - Architecture pulmonaire relativement conservée - Inflammation interstitielle chronique légère a modérée (4)
Tomodensitométrie	<ul style="list-style-type: none"> - Rayon de miel - Réticulations - Bronchiectasies de traction - Prédominance basale et périphérique - Caractère lacunaire (5) 	<ul style="list-style-type: none"> - Verre dépoli - Réticulations - Bronchiectasies de traction - Prédominance basale (5)
Pronostic	Le pire au sein PID Médiane de survie a 3,8 ans (6)	Hétérogène mais nettement plus favorable que celui de la FPI
Thérapeutique	Traitements anti-fibrosants (Pirfenidone, Nintedanib) (7) Effet délétère des corticoïdes (8)	Traitements anti-inflammatoires (corticoïdes, immunosuppresseurs)

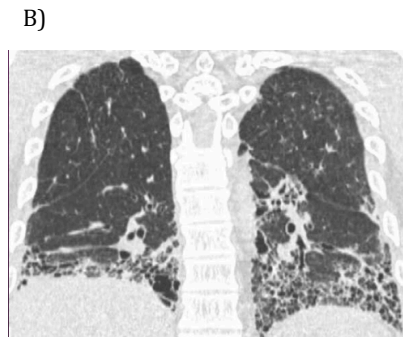
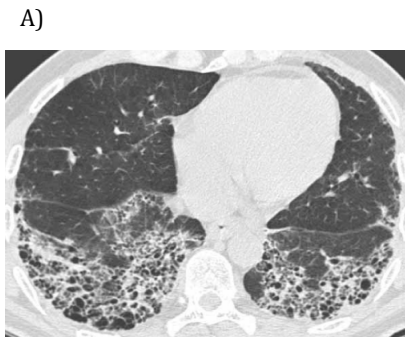


Figure 1 :
tomodensitométrie
(TDM) d'une PIC
typique. Rayon de
miel à prédominance
périphérique et
basale, réticulations,
pas de verre dépoli. A)
coupe axiale B) coupe
coronale

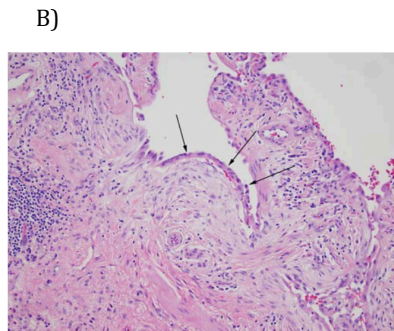
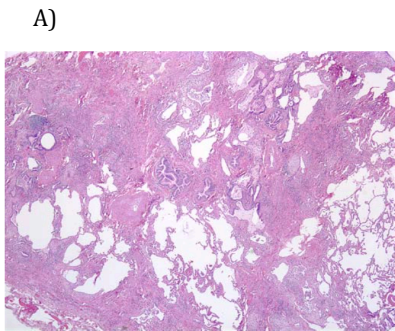


Figure 2 : Histologie
d'une PIC. Foci
fibroblastique,
rayon de miel,
distorsion
architecturale. A)
X100) B) X400, foci
fibroblastique et
pneumocytes
hyperplasiques

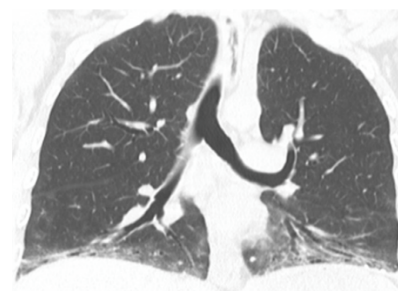
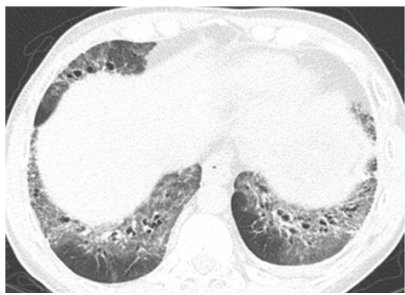


Figure 3 : TDM d'une
PINS. Atteinte en
verre dépoli bi-basale
avec bronchiectasie
de traction. A) coupe
axiale B) coupe
coronale.

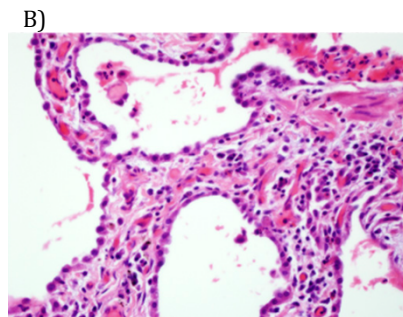
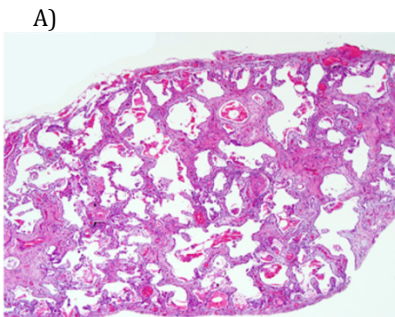


Figure 4 : Histologie
d'une PINS.
Inflammation
interstitielle.
Architecture
alvéolaire
préservée, pas de
rayon de miel, pas
de foci
fibroblastique.
A)X100 B)X400

Ces dernières années, notre compréhension de ces pathologies tend à évoluer, nous enjoignant désormais à considérer un continuum au sein de ces pathologies. En effet, si ces deux entités sont bien définies en théorie, les frontières les séparant sont poreuses à plusieurs titres en pratique.

Ainsi, l'examen tomodensitométrique ne permet pas souvent de trancher, nécessitant une confirmation histologique. La présence de verre dépoli est souvent un critère pour effectuer cet examen anatomopathologique, qui conclura finalement à une PIC. De plus, plusieurs études ont démontré que des scores de fibrose associant rayon de miel et réticulations possèdent une valeur pronostique pour les scanners classés PIC comme attendu, mais également pour ceux classés PINS (9,10), appuyant cette idée d'un spectre continu y compris scannographique.

De même, l'examen anatomopathologique est souvent moins définitif qu'attendu par les cliniciens certaines pathologies, notamment les pneumonies d'hypersensibilité, évoluent d'une phase inflammatoire avec des patterns scannographiques et anatomopathologiques initiaux de PINS, à une phase ultérieure fibrosante correspondant à une PIC (11). De plus, les foci fibroblastiques, éléments typiques des PIC, peuvent être retrouvés dans l'analyse d'un tissu de PINS, conduisant parfois la classification en pneumopathie interstitielle inclassable. La densité de foci fibroblastique possède d'ailleurs une valeur pronostique péjorative indépendante (12,13), et sont liés à la présence de bronchiectasies de traction (14), elles-mêmes associées à un mauvais pronostique.

2-Phénomène de bronchiolisation

La bronchiolisation, décrite initialement en 1972 par Nettesheim et Szakal (15), est définie par une métaplasie péri-bronchiolaire au dépend du compartiment alvéolaire (16). Il s'agit d'un phénomène pathologique couramment observé dans le pattern anatomopathologique de la PIC (3), bien qu'il ne fasse pas partie des critères diagnostiques officiels (4).

Ce phénomène prend une importance croissante dans la littérature actuelle, et de plus en plus d'auteurs lui accordent un rôle causal dans le développement des PID (17,18). Le concept de bronchiectasie « de traction » est remis en cause pour considérer un continuum bronchiolisation-DDB-rayon de miel.

On retrouve peu d'articles étudiant le lien entre cellules Club et bronchiolisation. En 1998, Jensen-Taubman et al. ont décrit une diminution du nombre de cellules Club au sein de cette métaplasie (dans un contexte de néoplasie pulmonaire) (19).

Plus récemment, Fukumoto et al. (20) retrouvent également une diminution du marquage CCSP dans les zones bronchiolisées. Ils constatent également un lien entre bronchiolisation et activité pro-fibrotique, mesurée par un marquage dirigé contre α -Smooth Muscle Actin (α -SMA).

B) La cryobiopsie (CB)

Dans un nombre non négligeable de cas, les examens cliniques et scannographiques ne permettent pas d'affirmer un diagnostic et l'examen anatomopathologique devient alors nécessaire (7).

L'obtention du tissu pulmonaire nécessaire à la réalisation de cet examen est alors réalisé au cours d'une biopsie pulmonaire chirurgicale (BPC), examen fortement invasif possédant de nombreuses contre-indications et complications, avec un taux de mortalité post-opératoire de 3,6% (21), qui paraît inacceptable pour un geste diagnostique.

Pour ces raisons, une technique novatrice est actuellement à l'étude : la CryoBiopsie (CB). Elle consiste en l'introduction d'une cryode par voie endoscopique, permettant l'extraction de tissu autour de celle-ci après une période de congélation entre 5 et 7 secondes.

Si cette méthode n'est pas dénuée de complications, au premier rang desquelles figurent le pneumothorax et l'hémorragie, les risques encourus semblent moindres que dans le cas d'une BPC. La méta-analyse de Dhooria et al. rapporte 7,2% de complications sévères, avec notamment 6,8% de pneumothorax (bien que le taux semble très variable selon les études, les équipes et l'expérience de l'opérateur), 0,3% d'hémorragies sévères et 0,1% de décès (suite à une exacerbation de PIC) (22). De plus, la prise de précautions de mieux en mieux maîtrisées, notamment le contrôle scopique vis à vis du pneumothorax et

l'utilisation d'une sonde de Fogarty pour juguler un éventuel saignement, rend le geste plus sûr.

La concordance diagnostique est plus faible que celle rapportée dans la BPC, de 85,9% pour les diagnostics certains et probables (22). Cependant dans l'étude de Tomassetti et Al. dans l'American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (23), les participants d'une réunion de concertation pluridisciplinaire s'accordaient sur la confiance qu'ils portaient à leur hypothèse diagnostique à chaque étape (étape 2 : clinico-radiologique, étape 4 : après LBA, étape 6 : après histologie, étape 8 : au cours du suivi). Cette étude conclue à un apport identique de l'histologie (obtenue par CB ou BPC) en termes de confiance diagnostique,

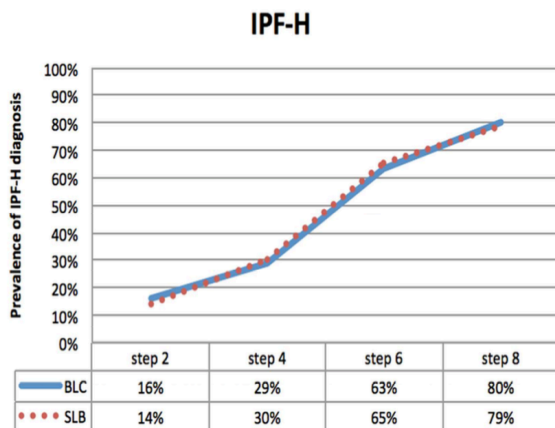


Figure 5 : Impact de la BPC et de la cryobiopsie sur la confiance diagnostique chez les patients atteints de FPI, d'après Tomassetti et Al, AJRCCM 2016.

Step 2 : Sur données clinico-radiologiques

Step 4 : + données LBA

Step 6 : + données histologiques (CB ou BPC)

Step 8 : au cours du suivi

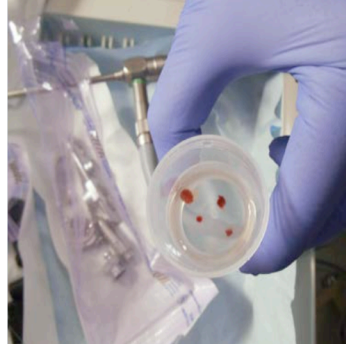
Les prélèvements subissent également moins les artefacts de collapsus inhérents aux BPC (24).

Enfin, une étude réalisée en Espagne en 2015 rapporte un coût de la cryobiopsie de 953 contre 1925 euros pour une BPC (25), pour une durée d'hospitalisation de 2,6j vs 6,1j pour la BPC (26).

A)



B)



*Figure 6 :
A) Cryode
B) Prélèvements
réalisés au cours de
4 passages de
cryobiopsies.*

Du fait de prélèvements réalisés par voie endoscopique et non chirurgicale (abord « interne »), la zone pulmonaire étudiée serait, ce qui est intuitif, plus proximale.

C) Les cellules Club

Initialement identifiées par Kölliker en 1881, les cellules Club furent décrites pour la première fois en 1937 par l'anatomiste Max Clara, qui leur donne son nom. Cependant, les travaux de Max Clara furent réalisés sur des prisonniers exécutés par le régime nazi (27), et ce sombre contexte historique a conduit la communauté scientifique à modifier la dénomination officielle de ces cellules. Elles deviendront donc les « Club cells » ou « cellules Club » en référence à leur forme en dôme.

Ce sont des cellules non muqueuses, non séreuses, non ciliées sécrétantes et en forme de dôme présentes dans l'arbre bronchique (28), essentiellement au niveau des bronchioles et de l'arbre respiratoire distal (29).

Les différentes fonctions des cellules Club ont fait l'objet de nombreuses études au cours du 20^e siècle.

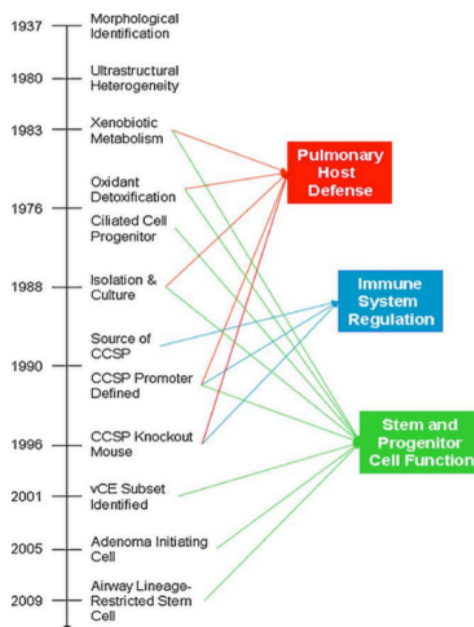


Figure 7 : Découvertes concernant les cellules Club dans le 20^e siècle, d'après Reynolds et al.

1- Rôle dans le métabolisme

Les cellules Club ont un rôle particulier dans le métabolisme des xénobiotiques. De fort taux de GSH (30) et de cytochrome P450 (31) les rendent spécialisées dans le métabolisme des toxiques (28), ce qui fût bien démontré chez la souris. C'est d'ailleurs cette propriété qui permet l'utilisation des modèles au Naphtalène (toxique notamment présent dans la fumée de cigarette) pour étudier l'agression des cellules Club chez la souris, bien qu'il soit moins utile chez l'humain (possédant CYP2F1 et non Cyp2f2).

2- Rôle dans prolifération/différenciation

Les cellules Club représentent 15 à 44% du renouvellement cellulaire des voies aériennes distales (32). Elles sont considérées à ce jour comme des cellules progénitrices « facultatives », régressant de leur état différencié en cas d'agression tissulaire, permettant ainsi de réguler le pool de cellules de manière fine, en s'auto renouvelant et en restaurant les cellules ciliées et à mucus.

3- Rôle de sécrétion

La principale protéine sécrétée par les cellules Club lui est spécifique, et se nomme CCSP, pour Club Cells Secretory Protein. Elle a auparavant porté les noms de CC10, CC16, Blastokinine, Utéroglobine jusqu'à qu'une conférence lui donne le nom officiel de SCGB1A1 mais, c'est bien le nom de CCSP qui demeure le plus usité.

CCSP est sécrétée en majorité dans le poumon, et elle constitue la protéine la plus importante des Lavages Bronchiolo-Alvéolaire (LBA), avec des concentrations de 4mg/ml en moyenne (contre 15 à 40 ug/ml dans le sang), et une forte variabilité interindividuelle(33).

La protéine CCSP possède un rôle anti-inflammatoire, démontré grâce à l'étude de souris Knock-Out (KO) pour son gène, via notamment la réduction du stress oxydant (34) et une inhibition de NF- κ B (35).

Le rôle de CCSP comme inhibiteur des neutrophiles fut clairement démontré dans le syndrome de détresse respiratoire aigu. Plus récemment, l'équipe de notre laboratoire a pu démontrer la coprécipitation de CCSP avec l'IL8 et la diminution associée du chimiotactisme des neutrophiles (36).

II- Rationnel et objectifs

A) Rationnel

Bien que l'étude de l'effet des cellules Club dans la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) a conduit à la publication de nombreux papiers (37), les études sur l'effet des cellules Club dans les PID sont relativement rares.

1-Rôle bénéfique des cellules Club dans les PID

Les fonctions des cellules Club laissent imaginer un rôle bénéfique des cellules Club dans les PID. En effet, leurs propriétés anti-inflammatoires (discuté plus haut) pourraient inhiber l'inflammation des pathologies associées au pattern de PINS tandis que leurs effets sur l'inhibition des neutrophiles (36)(dont le taux dans le LBA est un facteur de mauvais pronostic dans la FPI(38)) pourraient se révéler positifs dans la FPI.

Leur rôle de cellules souches accessoires semble **établi**, notamment pour la FPI où l'hypothèse d'une association de microtraumatismes des cellules épithéliales alvéolaires à une réponse immune déséquilibrée et à une réparation anormale est prédominante (39).

L'étude de Lesur et Al. montre une inhibition de la migration fibroblastique (elle même fortement impliquée dans la fibrogénèse) induite par les cellules Club (40).

2-Rôle délétère des cellules Club dans les PID

Deux études sous-tendent principalement cette hypothèse :

La première, publiée en 2013 dans l'European Respiratory Journal par Akram et Al. (41), montre une majoration *in vitro* de l'apoptose des cellules épithéliales alvéolaires et bronchiolaires en contact avec les cellules Club, associée à une inhibition de la réparation de lésions induites, et ce via un mécanisme TRAIL dépendant (Tumour necrosis factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand). Les cellules Club semblent également être situées dans les zones les plus touchées par la fibrose *ex vivo* chez des patients atteints de FPI, et entraîner l'apoptose des cellules épithéliales environnantes.

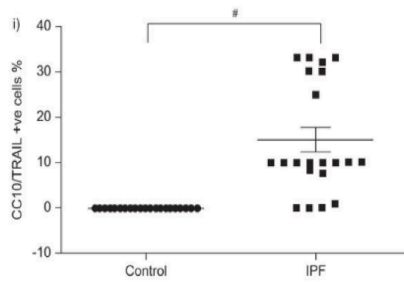


Figure 8 : Analyse quantitative des cellules co-marquées CC10 (ou CCSP) et TRAIL chez les sujets contrôles et les patients atteints par une FPI.

La seconde, publiée en 2016 dans *Aging* par Fukumoto et Al. (20), suggère que les cellules Club seraient liées à la pathogénèse de la FPI par l'intermédiaire du phénomène de bronchiolisation. Elle émet l'hypothèse d'un lien entre métaplasie bronchiolaire, cellules Club et processus fibrotique.

La phénoconversion des cellules Club développerait leur capacités de migration et de prolifération, au dépend de leur capacité à produire du CCSP. Ces cellules dédifférenciées auraient une activité pro fibrosante, comme démontré par la juxtaposition au marquage α -SMA, traduisant la présence de myofibroblastes, acteurs clé de la fibrogénèse.

B) Objectifs

L'objectif de ce travail est d'étudier le rôle des cellules Club dans les PID. Nous rechercherons donc en premier lieu si celles-ci sont présentes dans des proportions différentes dans les tissus de patients atteints de PID vis-à-vis de sujets témoins, ce qui représentera notre objectif principal. Nous comparerons donc la mesure de la densité de marquage épithélial par l'anticorps CCSP.

Par ailleurs, nous chercherons une différence dans la densité tissulaire de cellules Club entre les patients atteints de FPI par rapport aux autres PID.

Nous examinerons la relation entre la présence de cellules Club et les différents facteurs pronostic des patients.

Enfin, nous rechercherons des différences entre CB et BPC concernant l'expression des cellules Club. Nous observerons les CB sous un prisme bronchiolaire, peu étudié à ce jour.

III-Matériel & méthodes

A) Population

1-Patients appartenant à l'étude CryoPID

Cette étude est ancillaire de l'étude CryoPID, identifiée sous le numéro ID RCB : 2015-A01350-49 et dont le Professeur Arnaud BOURDIN est l'investigateur coordonnateur. L'étude CryoPID est une étude prospective, interventionnelle, européenne bi-centrique (Montpellier et Bologne) qui a pour objectif de déterminer la concordance diagnostique entre les cryobiopsies trans-bronchiques (CB) et les biopsies pulmonaires chirurgicales (BPC) dans les PID.

Elle a obtenu l'autorisation du Comité de Protection des Personnes (CPP) avec un Avis favorable rendu le 27/10/2015 ainsi que de l'ANSM avec une Autorisation fournie le 13/10/2015.

a) Critères d'inclusions

•Patient devant bénéficier d'une biopsie pulmonaire chirurgicale selon les recommandations actuelles et validées par la réunion multidisciplinaire dédiée

- Recueil du consentement écrit éclairé
- Age supérieur ou égal a 18 ans
- Obligation d'affiliation ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale

b) Critères d'exclusions

- Contre indication à l'un ou l'autre des deux gestes
- Femmes enceintes ou allaitantes selon l'article L1121-5 du CSP
- Personnes vulnérables selon l'article L1121-6 du CSP
- Personnes majeures placées sous tutelle ou curatelle

c) Déroulement de l'étude CryoPID

Au cours de cette recherche, 21 patients ont été recrutés en France et en Italie sur une période de 12 mois.

Lors d'une visite de consultation en amont de la chirurgie, le médecin investigateur a revérifié les critères d'inclusion et de non inclusion, préalablement établis lors de la

réunion pluridisciplinaire. Il a informé le patient du déroulement de l'étude, des bénéfices et des risques. Si le patient a accepté de participer à la recherche, il lui a été demandé de signer le formulaire de consentement éclairé.

La durée de participation du patient à la recherche est d'une journée (jour de la chirurgie), durant laquelle les deux procédures (biopsie chirurgicale, Cryobiopsie transbronchique) sont appliquées successivement.

Dans le cadre du suivi habituel, le patient est vu le lendemain de l'intervention par le chirurgien qui s'assure de l'absence d'effet secondaire inattendu lié à la procédure chirurgicale. Lors d'une visite ultérieure, environ 1 mois après la chirurgie, les résultats des biopsies sont donnés au patient et la thérapeutique adéquate est mise en place.

d) Obtention du tissu pulmonaire

Une fois le patient anesthésié et intubé, la cryode sera introduite par le canal opérateur jusqu'à environ 10mm de la paroi thoracique puis refroidie à l'azote liquide jusqu'à -89°C pendant 4 secondes puis retirée avec le tissu pulmonaire congelé à son extrémité. La sonde est alors plongée dans du sérum physiologique pour décongeler le tissu pulmonaire qui est ensuite récupéré et fixé dans du formol à 4%.

Par la suite et dans le même temps opératoire le patient est placé en décubitus latéral et la thoracotomie vidéoassistée peut débuter.

Les lames sont lues initialement en routine par l'anatomopathologiste du CHU préleveur, puis une deuxième lecture est réalisée en aveugle par le professeur [Colby](#), de Phoenix, Arizona.

Nous disposerons donc de biopsies à la fois pariétales (BPC) et plus proximales (CB), permettant des analyses complémentaires.

e) Paramètres recueillis et méthodes de recueil

Lors de la première visite les données démographiques ont été notées, ainsi que les arguments issus de la réunion pluridisciplinaire indiquant le geste.

Les détails de l'intervention ont également été relevés, notamment le temps respectif de chaque procédure, la qualité des prélèvements (nombre, taille).

Les complications éventuelles de chaque procédure pendant le geste (saignement, désaturation, pneumothorax), à distance à 24h et lors de la visite d'annonce du diagnostique finalement retenu ont également été conservées.

A distance, les données nécessaires à l'étude sont recueillies à l'aide d'une grille harmonisée d'analyse anatomopathologique contenant la description des prélèvements, la description des lésions élémentaires identifiées et le diagnostic final proposé.

2-Sujets témoins

10 sujets considérés comme témoins ont été inclus dans l'étude.

Ces sujets furent choisis aléatoirement au sein de notre bio-banque parmi les patients ayant subi une résection lobaire ou pulmonaire pour une métastase à distance d'un cancer colique dans les deux dernières années, non fumeurs.

L'analyse anatomopathologique a été réalisée sur les coupes à distance de la métastase, au sein du parenchyme considéré comme sain.

B) Analyse du tissu pulmonaire

Le tissu pulmonaire a été fixé dans une solution de formaline 4% à pH 7,4 puis inclus en paraffine après tentative d'insufflation pour les BPC (celle-ci n'étant pas nécessaire pour les cryobiopsies). Des sections de 3 micromètres d'épaisseur ont été réalisées pour l'étude CryoPID, sur lesquelles a été effectuée la coloration en Hématoxyline-Eosine.

Une classification des blocs sur une échelle semi-quantitative de 0 à 5 selon l'abondance bronchiolaire du prélèvement a été réalisée permettant une comparaison morphologique entre CB et BPC.

Les blocs les plus riches en bronchioles par patient ont été recoupés pour obtenir 4 coupes jointives, la première pour l'immunohistochimie, la seconde pour la coloration au Bleu Alcian et deux lames conservées « blanches » pour des analyses ultérieures.

1-Hématoxyline-Eosine

Les principales analyses morphométriques seront réalisées grâce à une coloration à l'Hématoxyline-Eosine.

○Déparaffinage/Réhydratation

- Xylène 3minutes X2
- Xylène 50% Ethanol 50% 3 minutes
- Ethanol 100% 3 minutes
- Ethanol 90% 3 minutes
- Ethanol 70% 3 minutes
- Ethanol 50% 3 minutes
- Rinçage à l'eau 2 minutes X3

○Coloration à l'Hématoxyline :

- Hématoxyline 10 min
- Ammoniac 0,08% 15 à 20 passages
- Rinçage à l'eau 1 minute

○Coloration à l'Eosine

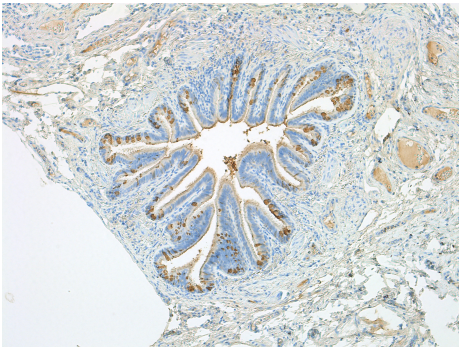
- Eosine 1 minute
- Rinçage à l'eau 1 minute X4

Enfin, on extrait l'eau restant sur la lame en réalisant le schéma inverse de celui amenant les lames à l'eau (d'Ethanol vers Xylène), on ajoute du milieu de montage et on monte le tissu entre lame et lamelle.

2-Immunohistochimie (IHC)

L'immunohistochimie avec marquage de la protéine CCSP a permis de mettre en évidence les cellules Club (cellules colorés en marron), permettant par la suite leur quantification via Cell-P.

A)



B)

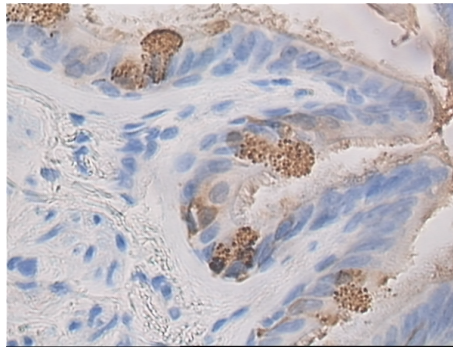


Figure 9: IHC CCSP. A) X100, centrée sur une bronchiole ; B) X500, centrée sur une cellule Club.

Après l'analyse morphométrique, 2 à 3 blocs contenant au moins une bronchiole furent sélectionnés par patient pour l'IHC, dont au moins un provenant des cryobiopsies et un des BPC.

○Déparaffinage/Réhydratation

Cf. protocole ci-dessus

○Démasquage des antigènes

-Faire chauffer à l'aide d'un bain marie les lames pendant 30 minutes dans une solution à base EDTA.

-Laisser refroidir à température ambiante

-Rinçage au PBS

○Marquage à l'anticorps anti CCSP

-Blocage des peroxydases endogènes : H2O2 pendant 15 minutes

-Rinçage au PBS

-Blocage des sites de fixation aspécifique : blocking sérum pendant 10 minutes

-Application de l'anticorps primaire anti CCSP, dilué au 1/10 000, laisser une heure à température ambiante.

-Rinçage au PBS

-Application de l'anticorps secondaire biotinylé (anticorps anti-mouse, anti-rabbit, anti-goat) pendant 10 minutes

-Rinçage PBS

-Incubation avec stepavidine/peroxydase pendant 5 minutes

-Rinçage PBS

-Exposition des lames marquées au Diaminobenzidine (DAB) jusqu'à intensité souhaitée (sous contrôle visuel au microscope)

-Rinçage eau du robinet

o Contre coloration à l'Hématoxyline

-Hématoxyline 90 secondes

-Ammoniac 0,08% 15 à 20 passages

Enfin, on enlève l'eau restant sur la lame en réalisant le schéma inverse de celui amenant les lames à l'eau (d'Ethanol vers Xylène), on ajoute du milieu de montage et on monte le tissu entre lame et lamelle.

3-Coloration au Bleu Alcian

La coloration au Bleu Alcian d'une lame jointive à celle où est réalisée l'immunohistochimie dirigée contre l'anticorps anti-CCSP permet d'affirmer le marquage de cellules Club et d'exclure le marquage de cellules à mucus (pouvant dans certains cas être reconnues par l'anticorps anti-CCSP).

o Déparaffinage/Réhydratation

Cf. protocole ci-dessus

o Coloration au Bleu Alcian

-Bleu Alcian 20 minutes

-Rinçage

4-Analyse de l'épithélium : Cell-P

Le logiciel Cell-P a été utilisé pour quantifier de manière semi-automatisée :

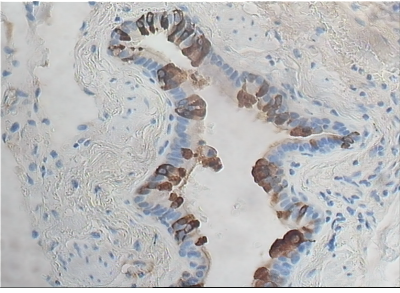
- La surface totale d'épithélium bronchiolaire au sein du ROI.

- Le pourcentage de surface du ROI marqué par l'IHC CCSP, estimant la densité de cellules Club.
- Le pourcentage de surface du ROI marqué par le bleu Alcian sur coupes jointives permettant d'exclure l'éventuel marquage de cellules à mucus.
- La longueur de la membrane basale de l'épithélium étudié (nécessairement supérieure à 1,5mm par patient pour un échantillon représentatif).
- La hauteur de l'épithélium bronchiolaire permettant l'estimation du caractère proximal ou distal de la bronchiole (calculée en divisant la surface étudiée par la longueur de membrane basale).

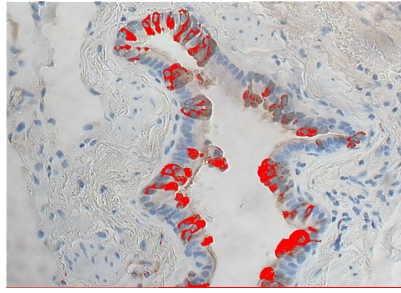
Pour cela, nous avons procédé de la manière suivante :

- Utilisation d'un microscope Olympus BH2/RF et d'une camera Sony DXC-950P
- Configuration antérieure a l'analyse de la détection de particule : Choix des seuils de détection automatisée des particules par Cell-P via sélection de gammes « RVB » (pour niveaux de Rouge, Vert et Bleu) réalisant un équilibre visuel entre sensibilité et spécificité (les seuils retenus sont pour l'immunohistochimie CCSP R : 0-200 V : 0-130 B : 0-130 pour le marquage au Bleu Alcian R : 0-180 V : 170-255 B : 140-255)
- En grossissement X200, repérage d'une bronchiole (définie par un diamètre interne <2mm, l'absence de cartilage et de glandes sous muqueuse (37))
- Détermination de l'épithélium bronchiolaire comme zone d'intérêt ou ROI (pour « Région Of Interest ») par contourage manuel.
- Mesure de la longueur de membrane basale.
- Détection des particules et calcul automatisé du pourcentage de surface détectée
- Calcul de la hauteur épithéliale (surface / longueur membrane basale).

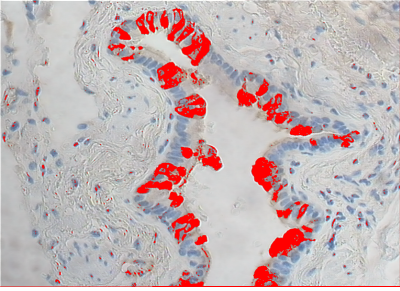
A)



B)



C)



D)

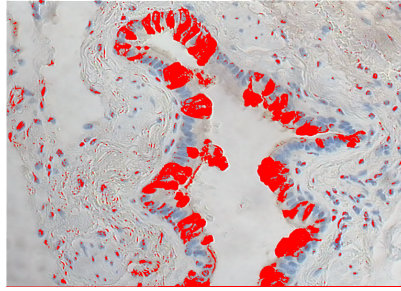
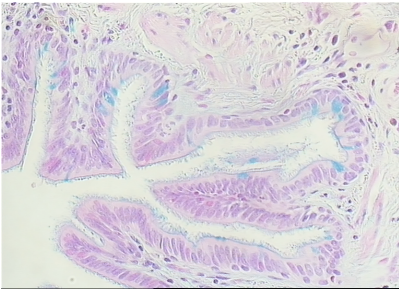
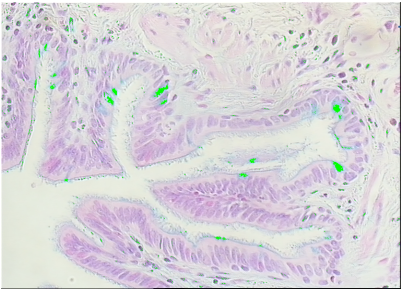


Figure 10 : Réglage du seuil de détection de particules pour l'IHC CCSP. A) IHC CCSP X250 centrée sur une bronchiole ; B) Seuil détection particules RVB R :0-200, V :0-100, B :0-100 ; C) Seuil détection particules RVB R :0-200, V :0-130, B :0-130 (seuil retenu) ; D) Seuil détection particules RVB R :0-200, V :0-150, B :0-150

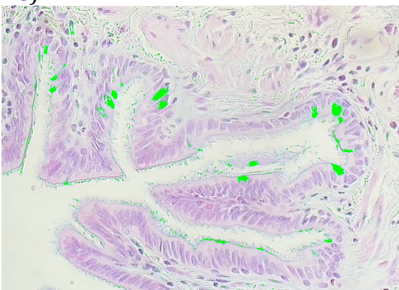
A)



B)



C)



D)

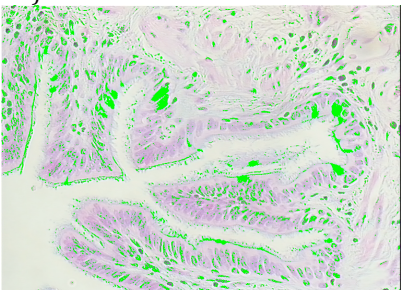
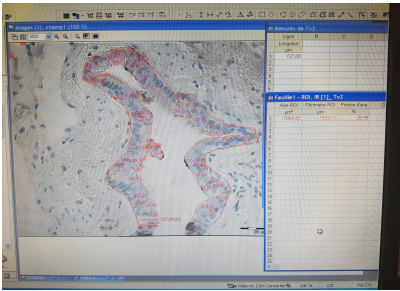


Figure 11: Sélection du seuil de détection de particules pour le bleu Alcian.. A) Coloration Bleu Alcian X250 centrée sur une bronchiole ; B) Seuil détection particules RVB: R :0-160, V :170-255, B :140-255 ; C) Seuil détection particules RVB: R :0-170 V :170-255 B :140-255 (seuil retenu) ; D) Seuil détection particules RVB: R :0-180 V :170-255 B :140-255

A)



B)

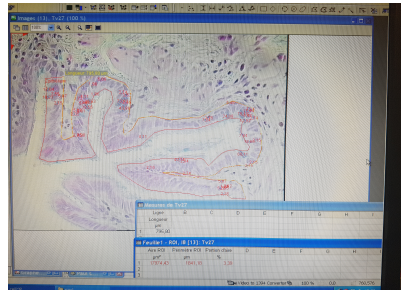
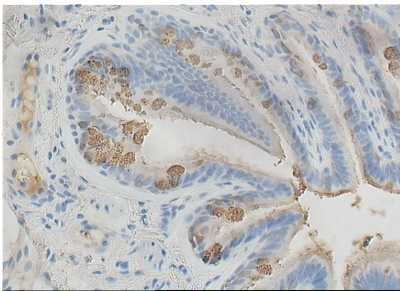
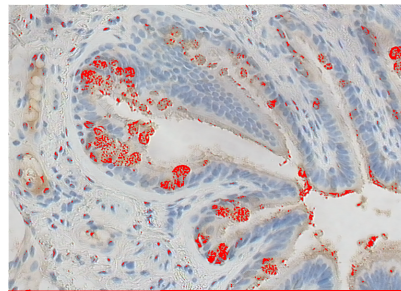


Figure 12 : Calcul de la portion de surface marquée au sein des ROI, mesure de la longueur de membrane basale
A) IHC CCSP ;
B) Coloration au bleu Alcian

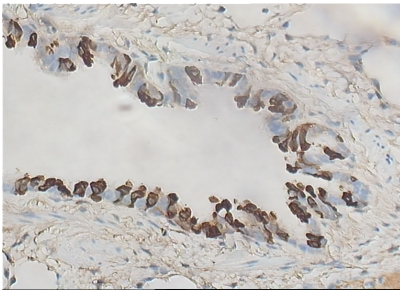
A)



B)



C)



D)

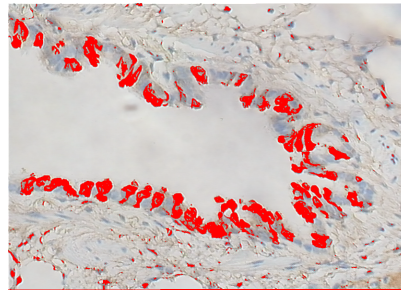


Figure 13: IHC CCSP centrée sur une bronchiole de patient atteint de PID et de témoin, sans et avec détection colorimétrique via Cell-P. A) X250, patient atteint de PID ; B) A avec détection colorimétrique via Cell-P : 4,10% de surface marquée au sein du ROI (ROI non présent sur l'image), hauteur épithéliale : 24,6um, traduisant une bronche proximale ; C) X250, témoin ; D) C avec détection colorimétrique via Cell-P : 32,45% de surface marquée au sein du ROI (ROI non présent sur l'image), hauteur épithéliale : 18,2um.

C) Détermination du pronostic

1-Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR)

Le pronostic des patients sera estimé sur les EFR via la DLCO et la CVF, marqueurs reconnus dans les pneumopathies interstitielles diffuses (42).

2-Scannographique

Chaque patient suivi pour une PID aura bénéficié d'un TDM au début de sa prise en charge, qui sera utilisé pour la détermination du pronostic.

Les scanners étaient réalisés à l'aide d'un appareil Révolution de General Electric 256 barrettes. Les images étaient obtenues en inspiration et en position supine, comprenaient des coupes de 6mm d'épaisseur jointives en haute résolution.

Les images étaient par la suite envoyées à une base de donnée centrale en format DICOM.

a) Evaluation visuelle

Une première analyse visuelle fut réalisée par deux praticiens, un radiologue sénior avec 13 années d'expériences spécialisé dans les pathologies thoraciques (SB), et un pneumologue sénior avec 30 années d'expériences effectuant une activité dans le service de radiologie 1 jour par semaine (GD).

Après une première phase d'entraînement sur 15 scanners de patients atteints de PID pris successivement dans la file active, il leur a été demandé une analyse des bronchiolectasies, dont l'impact pronostic dans les PID a été démontré dans plusieurs études, et une quantification subjective de la charge lésionnelle, ayant également un caractère pronostique (9,10). Les analyses étaient réalisées sur l'entièreté du parenchyme.

Les bronchiolectasies étaient cotées de 0 à 3 (nulles, légères, modérés, sévères) dans chaque lobe (en considérant la lingula comme un lobe à part entière) puis additionnées pour aboutir à un score sur 18 pour la totalité des deux poumons.

La charge lésionnelle comprenait d'une part la quantification d'un score de fibrose, pourcentage du parenchyme total atteint par du rayon de miel ou de la fibrose arrondi à 5%, ainsi qu'une évaluation du verre dépoli, rapportée de la même manière au parenchyme total et arrondie à 5%.

b) Quantification automatisée

Depuis quelques années, on constate l'essor de la quantification scannographique automatisée, notamment pour l'emphysème dans la BPCO (43). Ces techniques se développent également récemment dans les PID, jusqu'à obtenir des valeurs pronostiques identiques voir supérieures aux experts en radiologie thoracique (44).

Ces analyses sont souvent réalisées à l'aide de voxels prédéfinis sur une quinzaine de scanners permettant au logiciel de définir le poumon normal ou atteint par tel ou tel pattern radiologique, mais des analyses plus simples en définissant emphysème et atteinte interstitielle sur la base des Unités Hounsfield (UH) s'avèrent également à caractère pronostique (45,46).

Une seconde analyse a donc été réalisée via l'extraction des images (série acquise en fenêtre médiastinale) vers le logiciel « thoracic VCAR », permettant la quantification relative de fourchettes d'UH.

Après analyse de la littérature (47,48), nous avons défini 4 groupes

- inférieur à -950 UH : emphysème
- de - 950 à 700 UH : parenchyme fonctionnel
- de -700 à -500 UH : atteinte interstitielle
- supérieur à -500 UH : extra-parenchymateux.

A)



B)

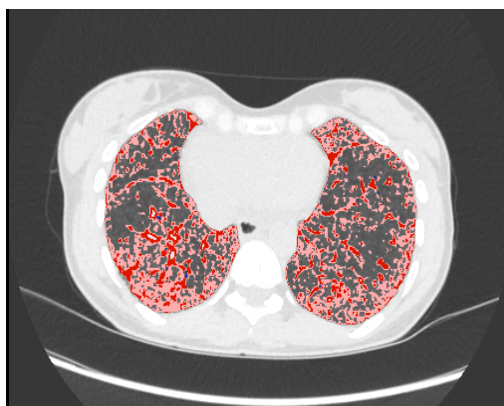
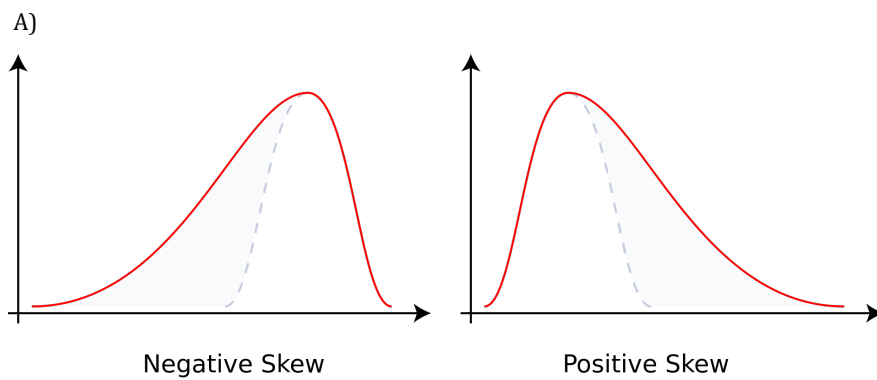


Figure 14: Analyse automatisée par Thoracic VCAR. Bleu : emphysème (UH inférieures à -950) (absence), rose : atteinte interstitielle (UH -700 à -500), rouge : Extra-parenchymateux (UH -500 à 0). A) Pré analyse ; B) Post analyse

	Volume (L)	Portion du volume total (%)
(-1024 à -950)	0,0036	0,001663
(-950 à -700)	1,2362	0,565599
(-700 à -500)	0,6196	0,282483
(-500 à 0)	0,3262	0,149255
Total	2,1858	1

Tableau 1 : Données chiffrées correspondantes à la figure 14

Nous avons ainsi déterminé le volume du volume pulmonaire total (VPT), le pourcentage de ce volume de poumon estimé normal (%PN) et la valeur de l'atténuation moyenne pulmonaire (AMP), correspondant à la moyenne des UH du parenchyme total. Ces 3 paramètres sont reconnus comme pronostiques dans la littérature (45,46,49), ainsi que la détermination de valeurs de « skewness » et de « kurtosis » des histogrammes d'atténuation pulmonaire (50) (correspondant respectivement au caractère effilé et à la pente descendante de la courbe) que nous avons également étudiés.



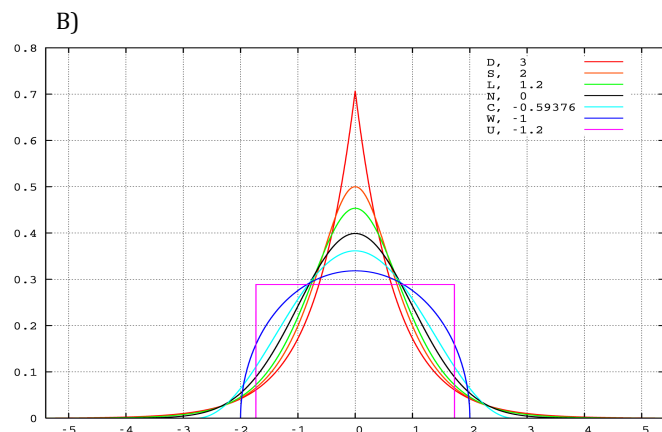


Figure 15: Schémas explicatifs. A) Coefficients d'asymétries positif et négatif ; B) Kurtosis variable.

D) Analyse statistique

Le critère de jugement principal CCSP/HE est exprimé en pourcentage d'aire marquée par millimètre d'épithélium.

Pour des raisons de taille d'échantillon les statistiques descriptives et les comparaisons simples sont réalisées avec des modèles non paramétriques et présentées sous la forme « médiane (IQR) ».

On considèrera un seuil de significativité à 95% pour une p value >0,05

Les analyses comparant les patients (PID vs Témoins, sous-groupes...) furent effectuées en comparant les moyennes des valeurs de CCSP/HE par patient. Les analyses portant sur les méthodes prélèvements (BPC vs CB...) comparent les mesures non moyennées.

Les comparaisons entre 2 groupes ont été effectuées via un test de Wilcoxon pour les comparaisons interpatients, celles concernant 3 groupes via Kurskal-Wallis.

La comparaison de la répartition des mesures semi-quantitatives a été réalisée par un test de Fischer

Les corrélations furent étudiées via un test de Spearman et des modèles de régression linéaire.

IV-Résultats

A) Diagnostics et concordance de l'étude CryoPID

Nous avons étudié 16 des 21 patients de l'étude CryoPID (les patients du centre français). Les diagnostics obtenus, après analyse anatomopathologique seule ainsi qu'après la RCP finale, sont présentés ci-après. BR-PID= Bronchiolite Respiratoire avec Pneumopathie Interstitielle Diffuse (ou RB-ILD en anglais), DICV= Déficit Immun Commun Variable.

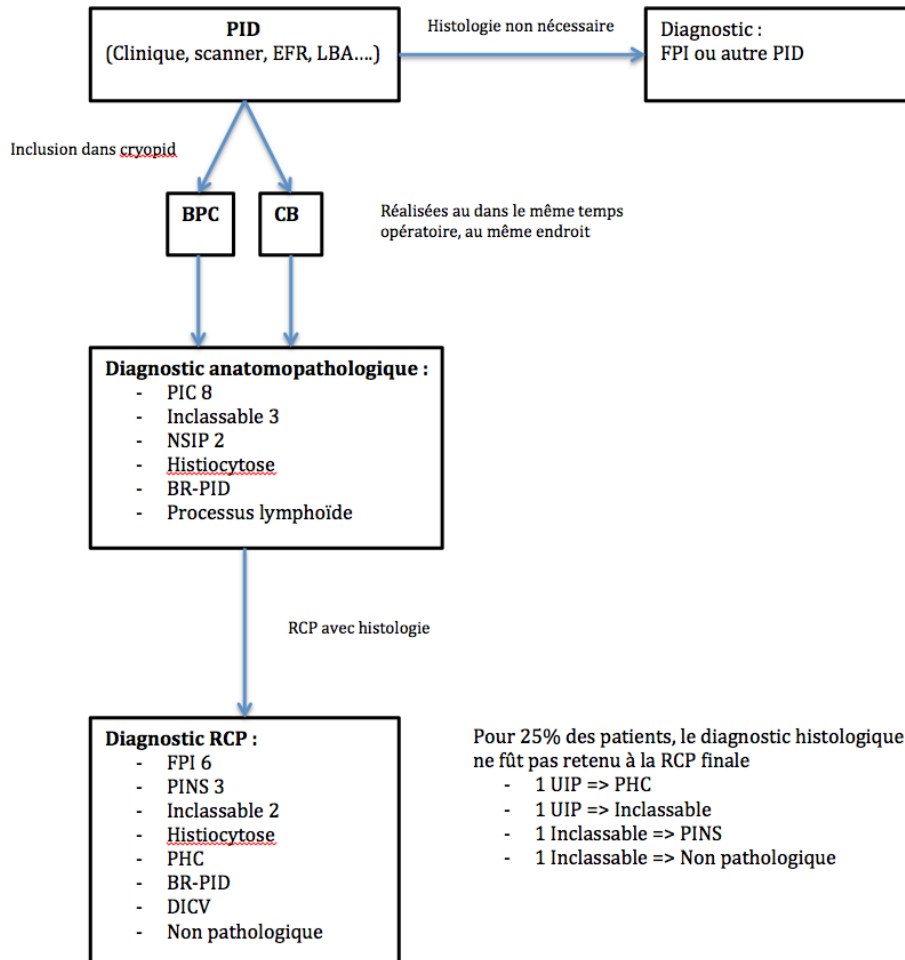


Figure 16: Diagnostic anatomopathologique et de RCP de CryoPID.

C) Expression de CCSP

1-Patients atteints de PID vs Témoins :

Il n'y a pas de différence significative de densité de marquage CCSP en immunohistochimie rapportée à la hauteur épithéliale (HE) chez les patients souffrant de PID vis-à-vis des témoins (ni), selon le diagnostic posé à la RCP.

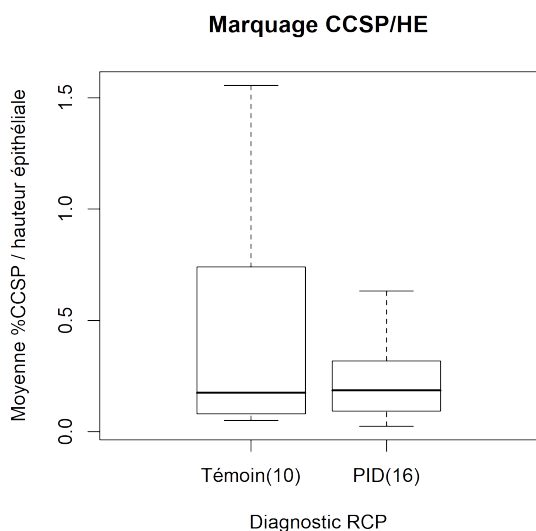


Figure 17: Différence entre les pourcentages de surface d'épithélium marquée par l'IHC CCSP divisée par la hauteur épithéliale (HE), témoins vs PID.

La coloration au bleu Alcian retrouve des pourcentages d'aire marquée médian dans chaque groupe inférieur à 1%. Aucune différence de marquage n'a été constatée entre les groupes (témoin vs PID de pourcentage d'aire marquée avec médiane [IQR] : 0.3033% [0.06527-1.406] vs 0.6666% [0.1009-2.361] (p=0.56)).

2-PIC vs non-PIC vs témoins

L'analyse en sous groupe selon le diagnostic de la RCP ne retrouve pas de différence significative entre les groupes (témoins : 0,18 [0,09-0,61] vs FPI 0,19 [0,11-0,39] vs non-FPI 0,12 [0,07-0,15], p= 0,3).

CCSP/HE analyse en sous-groupe

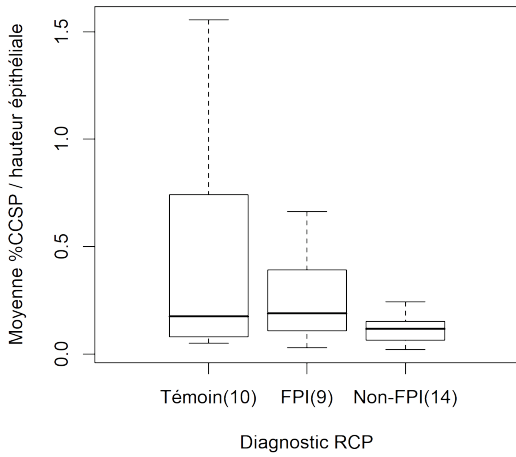


Figure 18 : Différence entre les pourcentages de surface d'épithélium marquée par l'IHC CCSP divisée par la hauteur épithéliale (HE), , patients atteints de PID non-PIC.

3-BPC vs CB

CCSP/HE n'est pas significativement différent selon la méthode de prélèvement, mais on note une tendance à la diminution au sein des CB (0,18 [0,05-0,25] vs 0,13 [0,02-0,13] ; $p=0,08$).

Marquage CCSP/HE

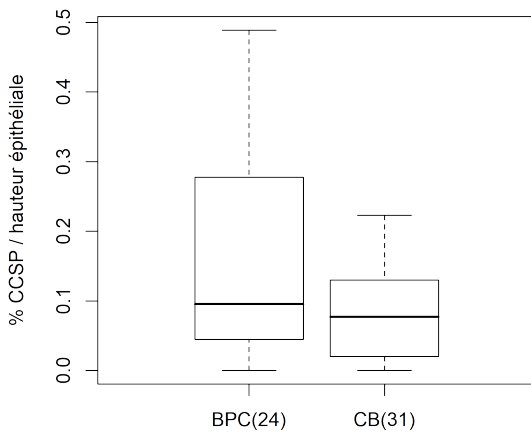


Figure 19 : Différence entre CCSP/HE selon la méthode de prélèvement, (BPC vs CB)

Dans une analyse en sous groupe selon le **diagnostic** anatomo-pathologique porté sur le prélèvement, CCSP/HE est significativement différent selon la méthode de prélèvement (BPC de PIC : 0,20[0,09-0,34] vs CB de PIC : 0 [0-0,02] ; $p < 0,01$)

CCSP/HE selon la méthode de prélèvement et le diagnostic histologique

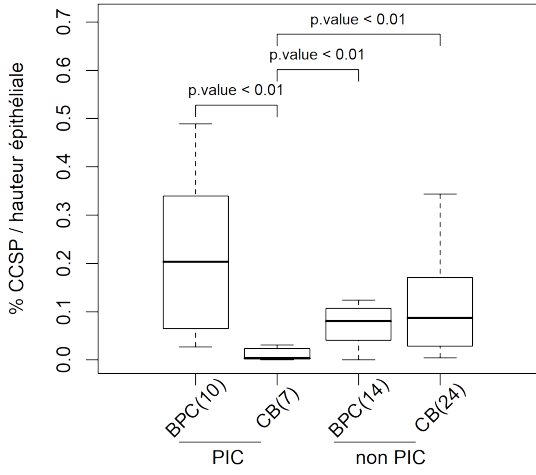


Figure 20: Différence entre CCSP/HE selon la méthode de prélèvement, (BPC vs CB) et le diagnostic histologique.

4-Corrélations entre CCSP/HE et données cliniques et fonctionnelles

	rho	p-value
Age	0,04	0,7
Taille	0,11	0,24
Tabac	0,02	0,82
VEMS	0,27	<0,01*
%VEMS	0,17	0,06*
CPT	0,31	<0,01*
%CPT	0,38	<0,01*
CVF	0,28	<0,01*
%CVF	0,29	<0,01*
VR	0,31	<0,01*
%VR	0,09	0,32
DLCO	0,18	0,07
KCO	0,06	0,53
PaO2	-0,02	0,79

Tableau 3: Coefficients de corrélation entre CCSP/HE et les données cliniques et fonctionnelles.

5-Corrélations entre CCSP/HE et données scannographiques

	Rho	p-value
Score de fibrose	-0,44	<0,01*
Verre dépoli	-0,07	0,46
Score de DDB	-0,54	<0,01*
Volume pulmonaire total	0,38	<0,01*
% poumon normal	0,42	<0,01*
Atténuation moyenne pulmonaire	-0,44	<0,01*
Kurtosis	0,39	<0,01*
Coefficient d'asymétrie	0,44	<0,01*

Tableau 4: Coefficients de corrélation entre CCSP/HE et les données scannographiques.

Score de fibrose : estimation rayon de miel + réticulation (analyse visuelle) ; Verre dépoli : estimation du verre dépoli (analyse visuelle) ; DDB : estimation des DDB (analyse visuelle) Volume pulmonaire total: Volume en litre (analyse automatisée) ; % poumon normal : % parenchyme entre -950 et -700 UH (analyse automatisée) ; Atténuation moyenne pulmonaire : moyenne des UH du parenchyme (analyse automatisée) ; Kurtosis et coefficient d'asymétrie : paramètres traduisant la répartition des UH (cf méthodes)

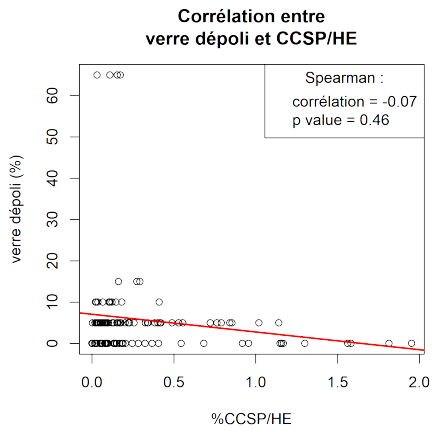
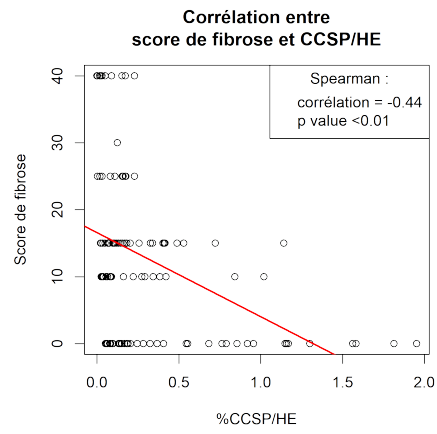
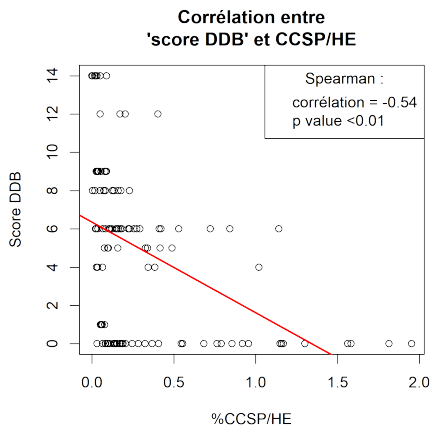


Figure 21: Représentations graphiques des corrélations entre analyses scannographiques visuelles et CCSP/HE

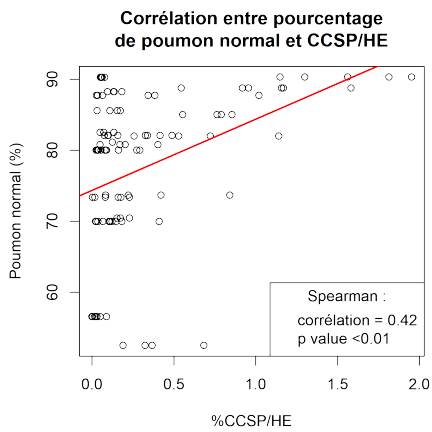
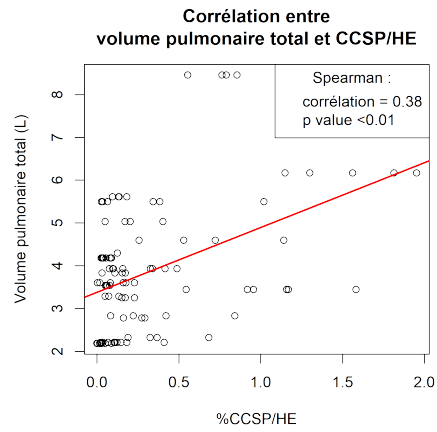
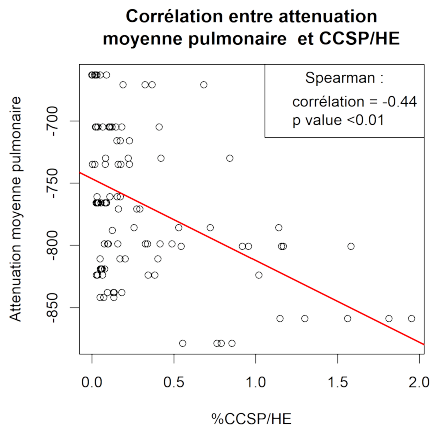
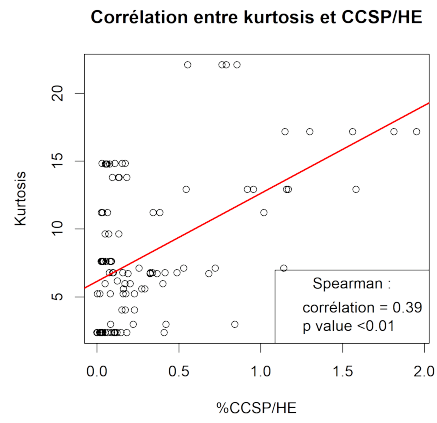
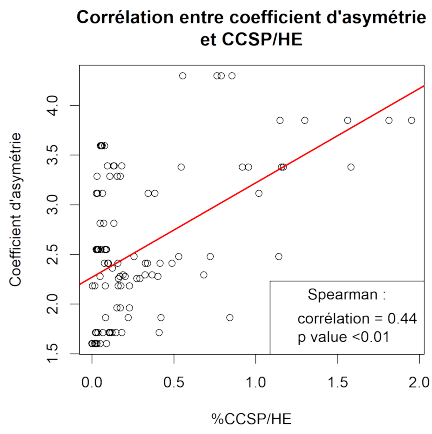


Figure 22: Représentations graphiques des corrélations entre analyses scannographiques automatisées et CCSP/HE

D) Etude morphologique comparative en BPC et CB

La taille des prélèvements obtenus par CB est significativement inférieure à celle des prélèvements obtenus par BPC (médiane (IQR) 49,5[40,5-58,8] vs 7[5-9]; ($p < 0,01$)).

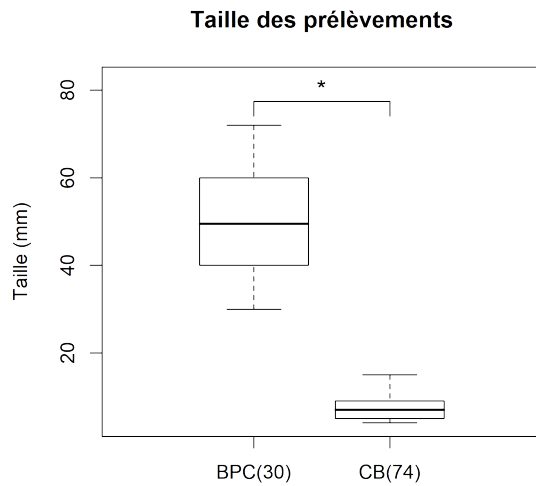


Figure 23: Représentation graphique de la taille des prélèvements de BPC et CB. ($p < 0,01$)

La quantité de bronchioles par bloc sur une échelle semi-quantitative est significativement différente entre CB et BPC (test de Fisher : $p = 0,01^*$).

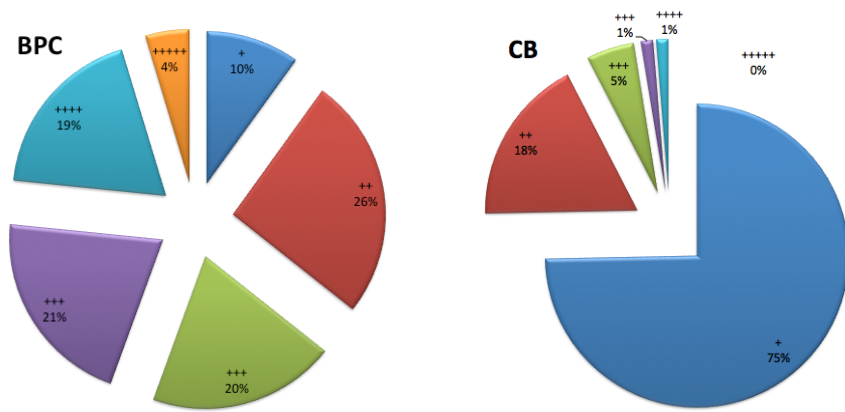


Figure 24: Distribution des blocs selon une classification semi-quantitative en fonction de la densité bronchiolaire, . ($p=0.01$)

V- Discussion

Dans cette étude, nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les témoins et les patients atteints de PID concernant les proportions de marquage CCSP/HE, reflet de la présence de cellules Club.

Plusieurs hypothèses sont possibles pour expliquer ce résultat. Avant toute chose, le faible nombre de sujets étudiés peut être mis en cause.

L'hétérogénéité du groupe étudié, regroupant des pathologies aussi diverses qu'une bronchiolite respiratoire et un déficit immun commun variable, est un autre facteur. On constate de fortes différences « inter-patients », élargissant les intervalles interquartiles.

Par ailleurs, et ceci représente probablement le facteur principal, nous avons retrouvé dans cette étude comme dans la littérature (32), une très grande hétérogénéité au sein d'un même sujet. Celle-ci est particulièrement grande au sein de la population atteinte de FPI. On constate un important pléiomorphisme dans l'expression des cellules Club avec des amas de cellules exprimant CCSP conjoints à des zones non marquées, correspondant possiblement à des lésions d'âges différents (20).

Cette variabilité se retrouve aussi dans un axe proximo-distal, avec une tendance forte à la diminution de l'expression de CCSP/HE au sein des CB par rapport aux BPC ($p=0,08$).

En effet, l'observation de la morphologie des bronchioles issues de CB n'est pas superposable à celle issue des BPC. Tout d'abord, le réseau de bronchioles y est significativement moins dense ($p<0,001$). De plus, les atypies caractéristiques de la bronchiolisation y sont nettement observées, avec un épithélium composé de cellules cubiques de petite taille non ciliées tapissant des alvéoles (correspondant à la définition de Nettesheim et Szakal puis d'Allen (15,16)). Cela est sans doute dû au caractère plus proximal du prélèvement. Les bronchioles présentes et observables sont donc majoritairement issues de métaplasie bronchiolaire, raison de leurs présences dans ce territoire proximal.

Or ces zones de bronchiolisation semblent dépourvues de cellules Club. Cette absence est d'autant plus surprenante que les cellules Club sont classiquement retrouvées en plus grand nombre quand la hauteur épithéliale (HE) est faible.

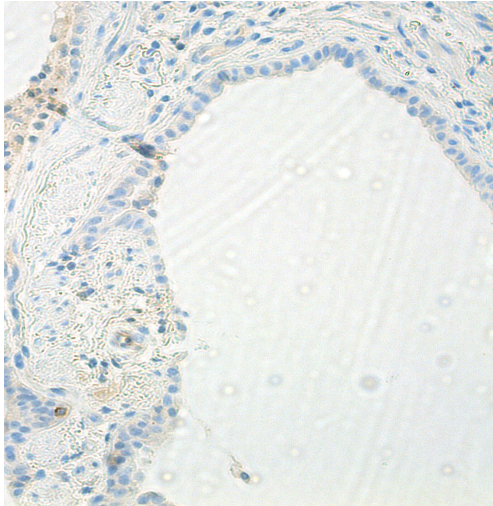


Figure X : Bronchiole présentant les caractéristiques typiques de bronchiolisation : forme ovale globalement régulière, cellules de petite taille cubiques, non ciliées, non en dôme.

A noter la franche absence de marquage CCSP.

Le pattern histologique le plus pourvoyeur de bronchiolisation est le pattern de pneumopathie interstitielle commune (PIC) (3). Nous avons donc cherché à confirmer notre hypothèse en comparant les BPC et les CB avec un pattern de PIC. De façon intéressante, on y observe une diminution significative de CCSP/HE au sein des CB, faisant fortement suspecter une faible représentation des cellules Club au sein de la métaplasie bronchiolaire.

On remarque dans cette métaplasie des cellules semblant immatures, de novo ou plus probablement ayant involué. Ceci semble concordant avec la littérature existante. Dans leur étude, Fukumoto et al. (20), retrouvent également la perte initiale de marquage CCSP de cellules cuboidales migrant vers les alvéoles pulmonaires, pouvant toutefois rester positive pour la Claudin-10 (marqueur des cellules Club plus précoce dans la différenciation cellulaire, disparaissant donc plus tardivement en cas d'involution).

Un article de Jensen-Taubman et Al., paru en 1998 dans l'International Journal of Cancer, retrouve une diminution semblable (19), corrélée à l'importance du phénomène de métaplasie bronchiolaire.

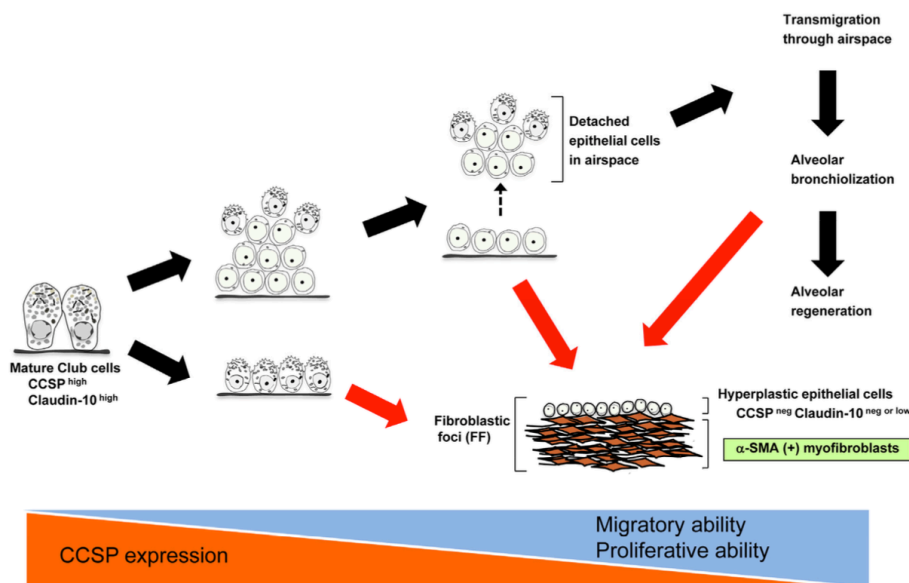


Figure 25 : modèle hypothétique d'implication des cellules Club dans la FPI, d'après Fukumoto et al.

Ces résultats sont intéressants à plusieurs titres. La présence d'une densité bronchiolaire plus faible au sein des CB n'a jamais été démontrée dans la littérature à notre connaissance, probablement du fait de la nouveauté de la technique. De même, la plus grande proportion de métaplasie bronchiolaire au sein des CB n'est pas décrite. Si celle-ci s'avérait reproductible, les CB pourraient être un outil adéquat pour détecter ou étudier la bronchiolisation.

La réduction de la proportion de cellules Club au sein de la métaplasie bronchiolaire est pressentie mais non démontrée à ce jour. Très peu d'auteurs ont traité le sujet, particulièrement dans le champ des PID.

Les effets de ces cellules immatures au sein des zones bronchiolisées restent à explorer.

Fukumoto et al. (20) décrivent l'association entre ces cellules migratrices et des zones fortement fibrotiques (positive pour le marquage dirigé contre α-SMA).

L'hypothèse d'une responsabilité de la senescence dans ce cas semble plausible. La prolifération excessive (décrite plus haut dans la figure 25) et les agressions répétées

pourraient conduire à une senescence répllicative ou prématurée. Le rôle du SASP (Senescence Associated Secretory Phenotype), notamment l'interleukine 8 (IL-8), provenant des cellules épithéliales alvéolaires est démontré dans la FPI (51,52). De plus, la supplémentation en CCSP réduit la production d'Interleukine-8 (IL-8) dans les cellules bronchiques humaines (53).

La carence en CCSP et la senescence des cellules Club entraînent donc une majoration de l'IL-8, qui contribue au recrutement des neutrophiles par les macrophages alvéolaires (54). Or les neutrophiles jouent un rôle clé dans la fibrogénèse (55)

Ces hypothèses expliquent les corrélations pronostiques constatées dans notre étude, notamment en termes d'analyse scannographique, à la fois observationnelle et automatisée.

La corrélation la plus importante est avec le score de DDB, évaluée selon la méthode décrite par Edey et al. (56). Les bronchiolectasies des PID seraient possiblement la traduction scannographique de la bronchiolisation à un stade avancée. On retrouverait donc ici ce continuum entre bronchiolisation, bronchiolectasie, DDB et rayon de miel, en accord avec l'évolution actuelle des connaissances (17,18). L'épithélium bronchiolaire serait un facteur causal du développement des PID, ce qui remet en cause le dogme de la bronchiectasie « de traction », simple conséquence de la fibrose alentour.

Des études complémentaires seront nécessaires. Tout d'abord, l'inclusion d'un nombre plus important de patients sera nécessaire pour s'affranchir des grandes variabilités intra et inter patient, éventuellement avec un groupe plus homogène de patients, par exemple composé de patients atteints uniquement de FPI.

Des marquages SOX2 et TTF1 permettraient d'affirmer l'origine bronchiolaire ou alvéolaire des cellules observées (3). Ils démontreraient une carence en cellules Club au sein de la bronchiolisation (si couplé avec un nouveau marquage CCSP, éventuellement associé à la Claudin-10). De plus, un comptage exhaustif des bronchioles associé à des marquages SOX2/ TTF1 pourrait démontrer la présence d'une proportion plus importante de métaplasie bronchiolaire au sein des CC.

Par ailleurs, des marquages ciblant p16ink4a et p21 permettraient de mettre en lien entre bronchiolisation et senescence. Une étude génétique de nos patients FPI, en particulier pour les mutations TERT et TERC provoquant un raccourcissement des

télomères associé au développement de la FPI (57) , apporterait également des informations importantes.

En conclusion, aucune différence n'a été retrouvée entre les patients atteints de PID et les témoins concernant la proportion de CCSP/HE. CCSP/HE est partiellement corrélé au pronostic des PID. CCSP/HE est significativement inférieur dans les CB des patterns histologiques de PIC, conséquence probable d'une faible proportion des cellules Club au sein de la métaplasie bronchiolaire, dont l'impact reste à préciser.

VI- Références bibliographiques

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Sep 15;188(6):733–48.
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Mar 15;183(6):788–824.
3. Plantier L, Crestani B, Wert SE, Dehoux M, Zweytick B, Guenther A, et al. Ectopic respiratory epithelial cell differentiation in bronchiolised distal airspaces in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2011 Aug;66(8):651–7.
4. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jan 15;165(2):277–304.
5. Lynch DA, Travis WD, Müller NL, Galvin JR, Hansell DM, Grenier PA, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology*. 2005 Jul;236(1):10–21.
6. 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*. 2014 Jul;2(7):566–72.
7. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CAC, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jul 15;192(2):e3–19.
8. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012 May 24;366(21):1968–77.
9. Shin KE, Chung MJ, Jung MP, Choe BK, Lee KS. Quantitative computed tomographic indexes in diffuse interstitial lung disease: correlation with physiologic tests and computed tomography visual scores. *J Comput Assist Tomogr*. 2011 Apr;35(2):266–71.
10. Mogulkoc N, Brutsche MH, Bishop PW, Greaves SM, Horrocks AW, Egan JJ, et al. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jul 1;164(1):103–8.
11. Hayakawa H, Shirai M, Sato A, Yoshizawa Y, Todate A, Imokawa S, et al. Clinicopathological features of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respirol Carlton Vic*. 2002 Dec;7(4):359–64.
12. Harada T, Watanabe K, Nabeshima K, Hamasaki M, Iwasaki H. Prognostic significance of fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia and non-specific interstitial pneumonia. *Respirol Carlton Vic*. 2013 Feb;18(2):278–83.
13. Enomoto N, Suda T, Kato M, Kaida Y, Nakamura Y, Imokawa S, et al. Quantitative analysis of fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia. *Chest*. 2006 Jul;130(1):22–9.
14. Walsh SLF, Wells AU, Sverzellati N, Devaraj A, von der Thüsen J, Yousem SA, et al. Relationship between fibroblastic foci profusion and high resolution CT morphology in fibrotic lung disease. *BMC Med [Internet]*. 2015 Sep 24 [cited 2017 Apr 13];13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4581474/>
15. Nettesheim P, Szakal AK. Morphogenesis of alveolar bronchiolization. *Lab Invest*. 1972;26(2):210–9.
16. Allen TC. Pathology of small airways disease. *Arch Pathol Lab Med*. 2010 May;134(5):702–18.

17. Piciucchi S, Tomassetti S, Ravaglia C, Gurioli C, Gurioli C, Dubini A, et al. From “traction bronchiectasis” to honeycombing in idiopathic pulmonary fibrosis: A spectrum of bronchiolar remodeling also in radiology? *BMC Pulm Med* [Internet]. 2016 May 23 [cited 2017 May 22];16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4877976/>
18. Selman M, Pardo A, Kaminski N. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Aberrant Recapitulation of Developmental Programs? *PLoS Med* [Internet]. 2008 Mar [cited 2018 Sep 13];5(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2265304/>
19. Jensen-Taubman SM, Steinberg SM, Linnoila RI. Bronchiolization of the alveoli in lung cancer: pathology, patterns of differentiation and oncogene expression. *Int J Cancer*. 1998 Feb 9;75(4):489–96.
20. Fukumoto J, Soundararajan R, Leung J, Cox R, Mahendrasah S, Muthavarapu N, et al. The role of club cell phenoconversion and migration in idiopathic pulmonary fibrosis. *Aging*. 2016 Nov 29;8(11):3091–105.
21. Han Q, Luo Q, Xie J-X, Wu L-L, Liao L-Y, Zhang X-X, et al. Diagnostic yield and postoperative mortality associated with surgical lung biopsy for evaluation of interstitial lung diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 May;149(5):1394-1401.e1.
22. Dhooria S, Sehgal IS, Aggarwal AN, Behera D, Agarwal R. Diagnostic Yield and Safety of Cryoprobe Transbronchial Lung Biopsy in Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis. *Respir Care*. 2016 May;61(5):700–12.
23. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al. Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Apr 1;193(7):745–52.
24. Raparia K, Aisner DL, Allen TC, Beasley MB, Borczuk A, Cagle PT, et al. Transbronchial Lung Cryobiopsy for Interstitial Lung Disease Diagnosis: A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med*. 2016 Jul 21;
25. Hernández-González F, Lucena CM, Ramírez J, Sánchez M, Jimenez MJ, Xaubet A, et al. Cryobiopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease: yield and cost-effectiveness analysis. *Arch Bronconeumol*. 2015 Jun;51(6):261–7.
26. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, Tomassetti S, Gurioli C, Piciucchi S, et al. Safety and Diagnostic Yield of Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Diseases: A Comparative Study versus Video-Assisted Thoracoscopic Lung Biopsy and a Systematic Review of the Literature. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2016;91(3):215–27.
27. Winkelmann A, Noack T. The Clara cell: a “Third Reich eponym”? *Eur Respir J*. 2010 Oct;36(4):722–7.
28. Singh G, Katyal SL. Clara cells and Clara cell 10 kD protein (CC10). *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997 Aug;17(2):141–3.
29. Ryerse JS, Hoffmann JW, Mahmoud S, Nagel BA, deMello DE. Immunolocalization of CC10 in Clara cells in mouse and human lung. *Histochem Cell Biol*. 2001 Apr;115(4):325–32.
30. West JAA, Williams KJ, Toskala E, Nishio SJ, Fleschner CA, Forman HJ, et al. Induction of tolerance to naphthalene in Clara cells is dependent on a stable phenotypic adaptation favoring maintenance of the glutathione pool. *Am J Pathol*. 2002 Mar;160(3):1115–27.
31. Nhamburo PT, Kimura S, McBride OW, Kozak CA, Gelboin HV, Gonzalez FJ. The human CYP2F gene subfamily: identification of a cDNA encoding a new cytochrome P450, cDNA-directed expression, and chromosome mapping. *Biochemistry*. 1990 Jun 12;29(23):5491–9.
32. Boers JE, Ambergen AW, Thunnissen FB. Number and proliferation of clara cells in normal human airway epithelium. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 May;159(5 Pt 1):1585–91.
33. Hermans C, Bernard A. Lung epithelium-specific proteins: characteristics and potential applications as markers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Feb;159(2):646–78.

34. Johnston CJ, Finkelstein JN, Oberdörster G, Reynolds SD, Stripp BR. Clara cell secretory protein-deficient mice differ from wild-type mice in inflammatory chemokine expression to oxygen and ozone, but not to endotoxin. *Exp Lung Res.* 1999 Feb;25(1):7–21.
35. Long X-B, Hu S, Wang N, Zhen H-T, Cui Y-H, Liu Z. Clara cell 10-kDa protein gene transfection inhibits NF- κ B activity in airway epithelial cells. *PloS One.* 2012;7(4):e35960.
36. Gamez AS, Gras D, Petit A, Knabe L, Molinari N, Vachier I, et al. Supplementing defect in club cell secretory protein attenuates airway inflammation in COPD. *Chest.* 2015 Jun;147(6):1467–76.
37. Pilette C, Godding V, Kiss R, Delos M, Verbeke E, Decaestecker C, et al. Reduced epithelial expression of secretory component in small airways correlates with airflow obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jan;163(1):185–94.
38. Kinder BW, Brown KK, Schwarz MI, Ix JH, Kervitsky A, King TE. Baseline BAL neutrophilia predicts early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2008 Jan;133(1):226–32.
39. Strieter RM. Pathogenesis and natural history of usual interstitial pneumonia: the whole story or the last chapter of a long novel. *Chest.* 2005 Nov;128(5 Suppl 1):526S-532S.
40. Lesur O, Bernard A, Arsalane K, Lauwerys R, Bégin R, Cantin A, et al. Clara cell protein (CC-16) induces a phospholipase A2-mediated inhibition of fibroblast migration in vitro. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Jul;152(1):290–7.
41. Akram KM, Lomas NJ, Spiteri MA, Forsyth NR. Club cells inhibit alveolar epithelial wound repair via TRAIL-dependent apoptosis. *Eur Respir J.* 2013 Mar 1;41(3):683–94.
42. Berend N. Respiratory disease and respiratory physiology: putting lung function into perspective interstitial lung disease. *Respirol Carlton Vic.* 2014 Oct;19(7):952–9.
43. Mets OM, Buckens CFM, Zanen P, Isgum I, van Ginneken B, Prokop M, et al. Identification of chronic obstructive pulmonary disease in lung cancer screening computed tomographic scans. *JAMA.* 2011 Oct 26;306(16):1775–81.
44. Salisbury ML, Lynch DA, van Beek EJR, Kazerooni EA, Guo J, Xia M, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The Association between the Adaptive Multiple Features Method and Fibrosis Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Apr 1;195(7):921–9.
45. Ohkubo H, Kanemitsu Y, Uemura T, Takakuwa O, Takemura M, Maeno K, et al. Normal Lung Quantification in Usual Interstitial Pneumonia Pattern: The Impact of Threshold-based Volumetric CT Analysis for the Staging of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PloS One.* 2016;11(3):e0152505.
46. Best AC, Meng J, Lynch AM, Bozic CM, Miller D, Grunwald GK, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality. *Radiology.* 2008 Mar;246(3):935–40.
47. Shin KM, Lee KS, Chung MP, Han J, Bae YA, Kim TS, et al. Prognostic determinants among clinical, thin-section CT, and histopathologic findings for fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: tertiary hospital study. *Radiology.* 2008 Oct;249(1):328–37.
48. Wu MT, Chang JM, Chiang AA, Lu JY, Hsu HK, Hsu WH, et al. Use of quantitative CT to predict postoperative lung function in patients with lung cancer. *Radiology.* 1994 Apr;191(1):257–62.
49. Ash SY, Harmouche R, Vallejo DLL, Villalba JA, Ostridge K, Gunville R, et al. Densitometric and local histogram based analysis of computed tomography images in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2017 Mar 7;18(1):45.
50. Lynch DA. Quantitative CT of fibrotic interstitial lung disease. *Chest.* 2007 Mar;131(3):643–4.
51. 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.* 2014 May 15;189(10):1161–72.
52. Nunes H, Monnet I, Kannengiesser C, Uzunhan Y, Valeyre D, Kambouchner M, et al. Is telomeropathy the

explanation for combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome?: report of a family with TERT mutation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Mar 15;189(6):753–4.

53. Tokita E, Tanabe T, Asano K, Suzuki H, Rubin BK. Club cell 10-kDa protein attenuates airway mucus hypersecretion and inflammation. *Eur Respir J.* 2014 Oct;44(4):1002–10.

54. Carré PC, Mortenson RL, King TE, Noble PW, Sable CL, Riches DW. Increased expression of the interleukin-8 gene by alveolar macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis. A potential mechanism for the recruitment and activation of neutrophils in lung fibrosis. *J Clin Invest.* 1991 Dec;88(6):1802–10.

55. Gregory AD, Kliment CR, Metz HE, Kim K-H, Kargl J, Agostini BA, et al. Neutrophil elastase promotes myofibroblast differentiation in lung fibrosis. *J Leukoc Biol.* 2015 Aug;98(2):143–52.

56. Edey AJ, Devaraj AA, Barker RP, Nicholson AG, Wells AU, Hansell DM. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: HRCT findings that predict mortality. *Eur Radiol.* 2011 Aug;21(8):1586–93.

57. 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.* 2008 Sep 2;105(35):13051–6.

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES SUD MÉDITERRANÉE I

Président
Professeur Yves JAMMES

AVIS

Collège technique

Personnes qualifiées en recherche
Yves JAMMES
Jean-Christophe DUBUS (Pédiatre)
Jean GAUDART (méthodologiste)
Jean-Louis ROMETTE

Marc GAINIER
Patrice ROLL
Stéphane RANQUE (méthodologiste)
Stéphane BERDAH

Médecins généralistes
Gérard SPANO

Pharmaciens hospitaliers

Nicole ROATTINO
Pierre BERTAULT PERES

Infirmières

Dominique CHANAUD
Carine HAUCK

Collège social

Personnes qualifiées en éthique
Christine ASSAÏANTE
Agnès BOYER CHAMARD

Psychologues

Pierre DE ALCALA
Christian BOCCARDI

Travailleurs sociaux

Christine FAURE

Juristes

Jean-Pierre BINON
Annagrazia ALTAVILLA
André MILLIET
Caroline BERLAND BENHAÏM

Représentants d'associations et usagers

Françoise MOULARD
Marie-Odile MEYER

Le Comité de Protection des Personnes Sud-Méditerranée I, agréé par arrêté ministériel en date du 12 juin 2006, constitué selon l'arrêté du Préfet de la Région Provence Alpes Côte d'Azur en date du 25 juin 2015,

en application du code de la santé publique et de la réglementation en vigueur relative aux recherches biomédicales ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L.5111-1 du Code de la santé Publique

ayant été saisi par un courrier du CHRU de Montpellier promoteur d'un dossier de recherche biomédicale :

« LE ROLE DE LA CRYOBIOPSIE TRANSBRONCHIQUE DANS LE DIAGNOSTIC DES MALADIES PULMONAIRES INTERSTITIELLES »

Identifié sous le numéro ID RCB : 2015-A01350-49 et dont Monsieur Professeur Arnaud BOURDIN est l'investigateur coordonnateur.

ayant, après vérification de la conformité réglementaire, enregistré ce dossier le **26 août 2015** sous la référence interne **15 98**

Lors de sa séance plénière du **9 septembre 2015** au cours de laquelle Mesdames : C. ASSAÏANTE, D. CHANAUD, F. MOULARD, N. ROATTINO Messieurs : P. DE ALCALA, J-P BINON, J-C DUBUS, M. GAINNIER, J. GAUDART, P. ROLL, G. SPANO

Après avoir entendu le rapporteur du collège technique, le rapporteur du collège social et l'avis du méthodologiste ont délibéré,

Le Comité a demandé que le CV du Dr BERTHET lui soit transmis à réception de celui-ci il délivrera un avis favorable

Le Comité ayant reçu le 14 octobre 2015 des réponses conformes à ses attentes et ayant examiné le dossier de recherche ainsi constitué :

- Courrier de demande d'autorisation signé et daté du 27 août 2015
- Formulaire de demande d'avis signé et daté du 27 août 2015
- Document additionnel daté et signé du 27 août 2015
- Résumé version 1 du 27 août 2015
- Protocole version 1 du 27 août 2015
- Notice d'information version 1 du 27 août 2015
- Formulaire de consentement éclairé version 1 du 27 août 2015

Hôpital Sainte Marguerite

270 Bd Sainte-Marguerite 13274 MARSEILLE

Tél. : 04.91.74.42.56 - Fax : 04.91.74.42.25 - E-mail : cppsudmed1@gmail.com

Site Internet : <http://www.cppsudmediterranee1.fr>

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES SUD MÉDITERRANÉE I

Président
Professeur Yves JAMMES

- Liste des investigateurs version 1 du 27 août 2015
- CV des investigateurs
- Attestation d'assurance datée du 1^{er} septembre 2015
- Justification des moyens humains, matériels et techniques datée du 27 août 2015

a émis un

AVIS FAVORABLE

à la mise en œuvre de cette recherche en soins courants considérant que les conditions de validité de la recherche, notamment celles définies dans l'article L. 1123-7 du code de la santé publique, étaient réunies.

47

SERMENT

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

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

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

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

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

Les cellules Club au sein des patterns anatomopathologiques de pneumopathie interstitielle diffuse

Introduction. Les cellules Club (CC), présentes dans l'épithélium bronchiolaire, possèdent des rôles métaboliques, sécrétoires et de prolifération/différenciation. L'épithélium bronchiolaire est lié à la physiopathologie des pneumonies interstitielles diffuses (PID), via la bronchiolisation des espaces aériens distaux notamment. L'impact des CC dans les PID est inconnu. L'objectif de cette étude est d'étudier la proportion des CC dans les PID comparativement aux témoins.

Méthodes. Nous avons étudié 10 témoins et 16 patients souffrant de PID issus de l'étude CryoPID, comparant cryobiopsies (CB) et biopsies pulmonaires chirurgicales (BPC) réalisées dans le même temps opératoire. Nous avons quantifié par immunohistochimie le nombre de cellules CCSP + (pour Club Cell Secretary Protein) au sein de l'épithélium bronchiolaire, et l'avons rapporté à la hauteur épithéliale (HE). Le pronostic des patients fut évalué cliniquement, fonctionnellement et par tomodynamométrie (en analyse visuelle et automatisée). Nous avons comparé CCSP/HE entre patients et témoins comme critère de jugement principal. Nous avons également étudié les corrélations entre les marqueurs pronostiques et CCSP/HE, et analysé les différences entre CB et BPC pour CCSP/HE.

Résultats. Il n'y a pas de différence significative entre les patients atteints de PID et les témoins concernant CCSP/HE (0,18 [0,09-0,61] vs 0,19 [0,09-0,32], $p=0,57$). CCSP/HE est significativement corrélé à certains facteurs pronostiques, notamment scannographiques (DDB $\rho=-0,54$; score de fibrose $\rho=-0,44$, kurtosis $\rho=0,39$; coefficient d'asymétrie $\rho=0,44$; atténuation moyenne pulmonaire $\rho=-0,44$; tous avec $p<0,01$). CCSP/HE est significativement moindre dans les CB, comparé aux BPC, des patterns anatomopathologiques de pneumopathie interstitielle commune (PIC) (BPC de PIC : 0,20[0,09-0,34] vs CB de PIC : 0 [0-0,02] ; $p<0,01$).

Conclusion. Il n'y a pas de différence significative entre patients et témoins concernant CCSP/HE. CCSP/HE est partiellement lié au pronostic. CCSP/HE est diminué significativement dans les CB de PIC, traduisant une possible diminution au sein de la métaplasie bronchiolaire, proportionnellement plus représentée au sein des CB.

Mots clefs : Pneumopathie interstitielle diffuse, cellule Club, fibrose pulmonaire idiopathique, pronostic, épithélium bronchiolaire, morphométrie, bronchiolisation, analyses scannographiques quantitatives.