



**HAL**  
open science

# Apport de l'IRM thoracique dans la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique

Hadrien Clet André Golhen

► **To cite this version:**

Hadrien Clet André Golhen. Apport de l'IRM thoracique dans la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03388830

**HAL Id: dumas-03388830**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03388830v1>**

Submitted on 20 Oct 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.

**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2021

Thèse n°3197

THESE POUR L'OBTENTION DU

**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Le 13 octobre 2021

Par GOLHEN, Hadrien Clet André  
Interne de spécialité médicale  
DES pneumologie  
Né le 25/01/1992 à Landerneau

**Apport de l'IRM thoracique dans la prise en charge de la fibrose  
pulmonaire idiopathique**

Sous la direction du Dr Elodie BLANCHARD

Membres du jury :

Mme le Professeur RAHERISON SEMJEN Chantal  
M. le Professeur GIRODET Pierre-Olivier  
Mle Professeur LAURENT François  
Mme le Docteur ZYSMAN Maéva  
M. le Docteur DOURNES Gael

Président  
Rapporteur  
Examinateur  
Examinateur  
Examinateur

## Remerciements

*Aux membres du jury,*

Madame le Professeur Chantal Raheison-Semjen, merci de me faire l'honneur de présider ce jury ainsi que pour votre accompagnement au cours de ces cinq années d'internat.

Monsieur le Professeur Pierre-Olivier Girodet, merci d'être le rapporteur de cette thèse et de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté cette fonction.

Monsieur le Professeur François Laurent, merci d'avoir accepté de juger mon travail et d'avoir contribué par vos connaissances et votre finesse à étayer mon intérêt pour l'imagerie thoracique notamment dans le domaine des pathologies interstitielles.

Madame le Docteur Maeva Zysman, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury malgré le fait que nous n'ayons que très peu travaillé ensemble. J'espère pouvoir continuer d'apprendre à tes côtés lors de mon clinicat.

Monsieur le Docteur Gael Dournes, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. J'ai apprécié échanger avec toi sur ce projet et ai hâte de pouvoir en mener de nouveaux à ton contact.

*A mon directeur de thèse,*

Mme le Docteur Elodie Blanchard, merci de m'avoir proposé ce travail et accompagné lors de sa réalisation. L'aide que tu m'as apportée dans la clarification de mes projets ainsi que dans l'organisation de mes choix de stage d'internat et de Master 2 est chère à mes yeux.

*Aux médecins du service de pneumologie du CHU de Bordeaux,*

Xavier pour ta simplicité, ton implication dans ma formation et l'esprit critique que je continue d'affiner à tes côtés

Julie pour tes compétences, ta gentillesse et ton encadrement notamment au début de mon cursus ainsi que pour tes conseils quant au choix de réaliser un stage à l'hôpital Avicenne

Rémi, pour ta pédagogie, tes connaissances et ta rigueur

Charlotte, pour m'avoir montré l'exemple dès mon 1<sup>er</sup> semestre d'internat que nous avons partagé étroitement sur le plan professionnel et personnel

Albane et Delphine, vous avez été mes chefs de clinique et j'ai énormément appris à votre contact

*A tous les médecins qui m'ont encadré au cours de mon internat,*

A l'équipe de Pneumologie du CH de Libourne, Anne, Loïc, Laurent, Albane, Manel pour votre accueil et la confiance que vous avez d'emblée placée en moi qui m'a permis de beaucoup progresser.

A l'équipe de Cardiologie du CH de Périgueux, notamment Jean et Nizar avec qui j'ai passé le plus de temps à l'USIC et auprès de qui j'ai gagné en rigueur et autonomie

A l'équipe de Médecine Interne à Haut-Lévêque, merci de m'avoir donné le goût pour des domaines qui a priori ne m'attiraient pas et surtout pour Esti, de m'avoir encouragé à réaliser un Master 2 à ImmunoConcept

A l'équipe de Réanimation de Saint André, merci de votre accueil et de votre temps, j'ai hâte de continuer d'apprendre à vos côtés

A l'équipe de pneumologie de l'hôpital Avicenne à Bobigny, où j'ai passé 6 mois difficiles, je vous remercie pour votre temps, votre érudition et votre gentillesse notamment Olivia avec qui j'ai le plus souvent travaillé

*A mes cointernes,*

Claire et Mathilde, bien sûr, pour avoir partagé cette promotion et d'avoir été toujours des recours en cas de besoin en stage et dans le quotidien. Ca n'aurait pas eu la même saveur sans vous

A mes cointernes de pneumologie pour ces stages difficiles que nous avons partagé, Nathalia, Camille, Nicolas, Charlotte, Margaux, Ruben, Aurélie, Gabriel, Julie, Pierre, Tara et tous les autres avec lesquels je n'ai pas été directement en stage

A mes cointernes parisiens sans qui ce semestre n'aurait pas eu le même relief avec le confinement et le couvre-feu et les longues heures de préparation de staff (Océane, Nadia, Ingrid, Martin et Jean-Michel)

A mes cointernes du G2, et particulièrement Félix, Jean et Thomas avec qui nous avons partagé ce petit bureau pendant 3 mois, ; théâtre de toutes nos bêtises et de grands moments médicaux

*A mes amis de Bordeaux,*

Merci d'avoir été là à l'internat lors du changement de vie que nous avons tous traversé.

Claire encore et Sophie pour la colocation, Gabriel et Olivier pour tous ces moments partagés notamment pendant le confinement qui n'a jamais rien eu de terrible

Thibaut, Théo, Thomas, Marin, Paul, Marie, Julie, Claire T., pour ce noyau dur qui reste malgré les emplois du temps de chacun.

*A mes amis de Périgueux,*

Les frères, les 6 mois les plus idiots de ma vie je pense, quelle équipe !!!  
Boris pour ton soutien inconditionnel, Maximilien mon pote, Martin, JP, Guillaume, Hugo, Quentin, Margaux, Vikash, Baptiste la flamme, Romain, Brendan, Bérénice, Bérengère, Godi, Diane, Maxence, Sanglier, Ninon, Adélie, Elise, Lara, Julie et bien sur Steven ....., le plus grand bonheur est que cette bande d'ami est toujours aussi soudée après 3 ans.

*A mes amis de la fac,*

Les gars, faire partie de cette bande de vrais amis qui se voit toujours, d'avoir fait des colocs avec certains d'entre vous, d'avoir fait autant de soirées, d'activités, de vacances mais aussi de stage ensemble c'est incroyable. Je vous souhaite à tous le meilleur et vous serez toujours tous dans mon cœur

Je devais aussi écrire quelque chose pour Luc et Perrine avec qui le lycée puis les débuts à l'université ont été si riches

*A ma famille,*

Ma mère, merci pour ton soutien inconditionnel, ta générosité et la confiance que tu as toujours placée en moi

Mes grands-parents, Clet et Marie, mes projets passés et actuels ne sont rien en comparaison des difficultés que vous avez affronté dans votre vie. Je vous aimerai toujours

Héloïse, ma grande sœur, je suis très heureux que nous soyons si proches aujourd'hui, je t'estime énormément  
Hélinand, mon petit frère, je n'aurai jamais été cette personne la sans toi

La famille Mourrain avec qui nous avons partagé tant de si beaux moments, Matthieu mon colocataire des vacances et Morgane ma si proche cousine.

# Table des matières

Table des matières	5
Index des figures	7
Index des tableaux	8
Liste des abréviations	9
<b>1 Introduction</b>	<b>10</b>
<b>1.1 Généralités concernant la fibrose pulmonaire idiopathique</b>	<b>10</b>
<b>1.2 Critère diagnostiques et évolution des recommandations</b>	<b>15</b>
1.2.1 Critères diagnostiques lors de la rédaction du projet de recherche	15
1.2.2 Recommandations actuelles	16
<b>1.3 Limites de l'imagerie par TDM thoracique</b>	<b>18</b>
1.3.1 Irradiation et risque carcinologique	18
1.3.2 Imagerie en niveau de gris	19
1.3.3 Corrélation inter-observateur	20
<b>1.4 Présentation et évolution récente de l'IRM thoracique</b>	<b>20</b>
1.4.1 Séquences morphologiques	21
1.4.2 Imageries fonctionnelles	23
<b>1.5 Hypothèse de recherche</b>	<b>29</b>
<b>2 Objectifs de l'étude</b>	<b>30</b>
<b>2.1 Objectif principal</b>	<b>30</b>
<b>2.2 Objectifs secondaires</b>	<b>30</b>
2.2.1 Objectif secondaire n°1	30
2.2.2 Objectif secondaire n°2	30
2.2.3 Objectif secondaire n°3	30
<b>3 Matériel et méthode</b>	<b>31</b>
<b>3.1 Population d'étude</b>	<b>31</b>
<b>3.2 Taille de l'étude</b>	<b>32</b>
<b>3.3 Procédure à l'étude</b>	<b>33</b>
3.3.1 Protocoles d'IRM :	33
3.3.2 Procédure de comparaison par TDM	33
<b>3.4 Statistiques</b>	<b>34</b>
3.4.1 Critères d'exactitude diagnostique	34
3.4.2 Concordance inter observateur	35

3.4.3	Logiciel statistique utilisé -----	35
<b>4</b>	<b>Résultats -----</b>	<b>36</b>
4.1	Caractéristiques de la population -----	36
4.2	Objectif principal -----	41
4.3	Objectifs secondaires -----	42
4.3.1	Objectif secondaire numéro 1 -----	42
4.3.2	Objectif secondaire numéro 2 :-----	43
4.3.3	Objectif secondaire numero 3 -----	44
<b>5</b>	<b>Discussion-----</b>	<b>45</b>
5.1	Evolution des recommandations au cours d'étude -----	46
5.2	Imageries fonctionelles : -----	47
5.3	Concordance inter observateur -----	49
<b>6</b>	<b>Conclusion -----</b>	<b>50</b>
<b>7</b>	<b>Références -----</b>	<b>51</b>
<b>8</b>	<b>Annexes -----</b>	<b>56</b>
	Serment médical -----	59

## Index des figures

Figure 1 : Incidence de la FPI en fonction de l'âge selon plusieurs études .....	8
Figure 2 : Modèle physiopathologie de fibrose pulmonaire idiopathique .....	10
Figure 3 : Pattern de PIC certaine .....	11
Figure 4 : Histoire naturelle de la FPI .....	12
Figure 5 : Comparaison des séquences conventionnelles et des séquences à temps d'écho ultra court chez un patient volontaire sain de 28 ans .....	20
Figure 6 : 3D UTE Spiral VIBE et PETRA.....	21
Figure 7 : CT, 3D-USV and PETRA en coupes axiales.....	21
Figure 8 : Images représentant les déterminants jacobiens dans les axes x, y et z de patients volontaire sain, atteint de sclérodémie sans atteinte fibrosante pulmonaire et de patient atteint de sclérodémie avec fibrose pulmonaire.....	22
Figure 9 : Séquence T2 BLADE en IRM en coupe axiale .....	23
Figure 10 : Coupe axiale TDM et T2 chez des patients avec une FPI et des contrôles.....	24
Figure 11 : Modèle de perfusion pulmonaire.....	25
Figure 12 : Comparaison de séquences T1 VIBE réalisées 15 minutes après injection de chélates de gadolinium.....	26
Figure 13 : Diagramme de flux .....	36
Figure 14 : Patient FPI avec un pattern de PIC certaine en séquence UTE.....	37
Figure 15 : Imageries en séquence UTE provenant de patients porteurs de sarcoïdose.....	38
Figure 16 : Coupes axiales en UTE pour description de lésions élémentaires .....	38

## Index des tableaux

Tableau 1 Principaux facteurs de risque de fibrose pulmonaire idiopathique (d'après Ley et Collard) (4) .....	11
Tableau 2. Diagnostic de FPI : critères tomodensitométriques de PIC. D'après Raghu <i>et al</i> (11) .....	15
Tableau 3. Diagnostic de synthèse de FPI. D'après Cottin <i>et al</i> (12) .....	16
Tableau 4. Classification des aspects observés au scanner thoracique de haute résolution, d'après Raghu, <i>et al.</i> (1).....	16
Tableau 5. Fibrose pulmonaire idiopathique : critères histopathologiques, d'après Raghu <i>et al.</i> (1).....	17
Tableau 6. Fibrose pulmonaire idiopathique : diagnostic de synthèse après exclusion d'une cause de fibrose, d'après Raghu, <i>et al.</i> (1) .....	18
Tableau 7. Nombre de patients à inclure par groupe .....	32
Tableau 8. Caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion .....	36
Tableau 9. Caractéristiques fonctionnelles des patients.....	36
Tableau 10. Caractéristiques cliniques des patients FPI de l'étude.....	37
Tableau 11. Données relatives à la TDM : Présence ou absence anomalie structurale.....	39
Tableau 12. Estimation des paramètres d'exactitude diagnostique pour le relecteur n°1 .....	41
Tableau 13. Estimation des paramètres d'exactitude diagnostique pour le relecteur n°2 .....	41
Tableau 14. Exactitude diagnostique de l'IRM thoracique par rapport à la TDM thoracique pour classer les patients selon les recommandations 2011 et 2018 : 1 <sup>er</sup> relecteur.....	42
Tableau 15. Exactitude diagnostique de l'IRM thoracique par rapport à la TDM thoracique pour classer les patients selon les recommandations 2011 et 2018, 2 <sup>ème</sup> relecteur.....	43
Tableau 16. Corrélation entre l'intensité du signal T2 et les paramètres de sévérité fonctionnelle .....	43
Tableau 17. Corrélation entre l'étendue du réhaussement tardifet de la sévérité fonctionnelle .....	44
Tableau 18. Estimation de la concordance entre les 2 relecteurs sur l'analyse des données IRM .....	44

## Liste des abréviations

B0 : champs magnétique externe  
B1 : champs magnétique d'excitation  
BF : débit sanguin pulmonaire  
BV : volume sanguin pulmonaire  
BLADE : motion insensitive, multi-shot Turbo Spin Echo sequence  
CALIPER : Computer-Aided Lung Informatics for Pathology Evaluation and Ratings  
CVF : Capacité vitale forcée  
DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone  
DMD : discussion multidisciplinaire  
EFR : explorations fonctionnelles respiratoires  
HSV : high signal intensity volume  
IRM : imagerie par résonance magnétique  
FPI : Fibrose Pulmonaire Idiopathique  
LAM : lymphangioléiomyomatose  
NFS : numération formule sanguine  
NSIP : pneumopathie interstitielle non spécifique  
NYHA : New York Heart Association Classification  
PET TDM : tomographie par émission de positon couplée à une tomodensitométrie  
PETRA : pointwise encoding time reduction with radial acquisition  
PIC : pneumopathie interstitielle commune  
PID : pneumopathie interstitielle diffuse  
PIL : pneumopathie interstitielle idiopathique  
PRR pathologie respiratoire avec réticulations  
PVV score : pulmonary vessel volume  
T0 temps d'arrivée du produit de contraste  
T1 : relaxation longitudinale  
T2 : relaxation transversale  
TDM : tomodensitométrie  
TE : temps d'écho  
TFS : total fibrosis score  
TTM temps de transit moyen  
TTP temps jusqu'au pic  
TR : temps de répétition  
UTE : ultra short echo time  
VEMS : Volume expiré maximal à la 1<sup>ère</sup> seconde  
VIBE : volumetric interpolated breath-hold examination

# 1 Introduction

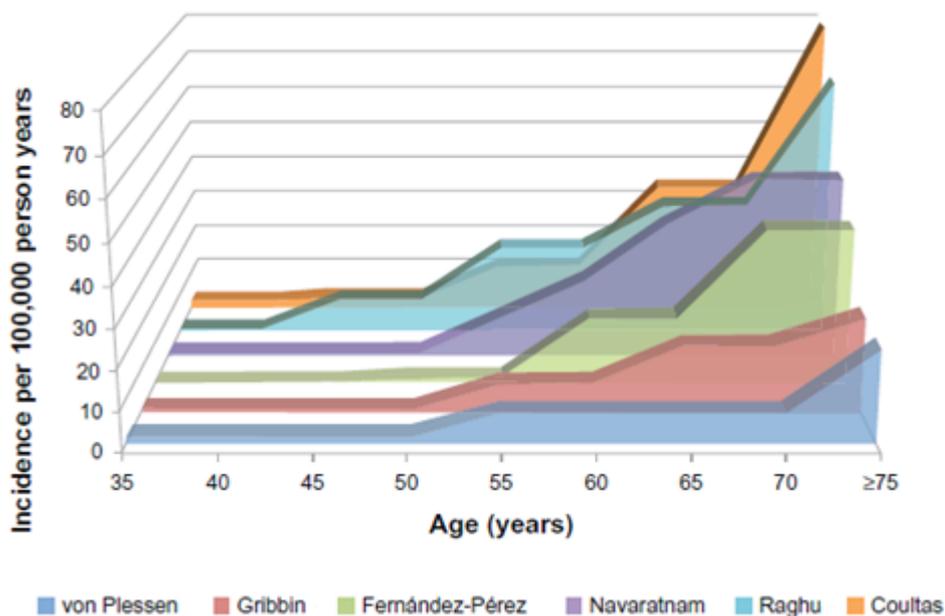
## 1.1 Généralités concernant la fibrose pulmonaire idiopathique

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la forme la plus fréquente de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) chronique idiopathique de l'adulte. Il s'agit d'une maladie fibroproliférative irréversible, de cause inconnue, survenant principalement après 60 ans, plus souvent chez l'homme et limitée aux poumons. L'aspect histopathologique et/ou radiologique de la FPI est celui d'une pneumopathie interstitielle commune (PIC) (1).

Elle remplit les critères européens de maladie rare puisqu'en France, sa prévalence est estimée à 8,2 pour 100 000 habitants (soit environ 5500 patients), et son incidence annuelle à 2,8 pour 100 000 habitants (soit environ 1800 nouveaux cas par an) (2).

Dans une cohorte allemande de cas consécutifs de 2012 basée sur les critères diagnostiques internationaux de 2011 (the INSIGHTS-IPF registry), la FPI était plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (sexe-ratio de 1,5 à 1,7) avec des antécédents de tabagisme chez 70 % à 75 % des patients (3).

L'incidence de la FPI augmente avec l'âge tel que représenté sur la Figure 1 (4).



**Figure 1. Incidence de la FPI en fonction de l'âge selon plusieurs études. D'après Ley et Collard (4)**

Les comorbidités principalement retrouvées sont la présence le reflux gastro-œsophagien et le diabète (4) et plusieurs facteurs de risques environnementaux et association à des variants génétiques ont été identifiés (Tableau 1).

**Tableau 1 Principaux facteurs de risque de fibrose pulmonaire idiopathique (d'après Ley et Collard) (4)**

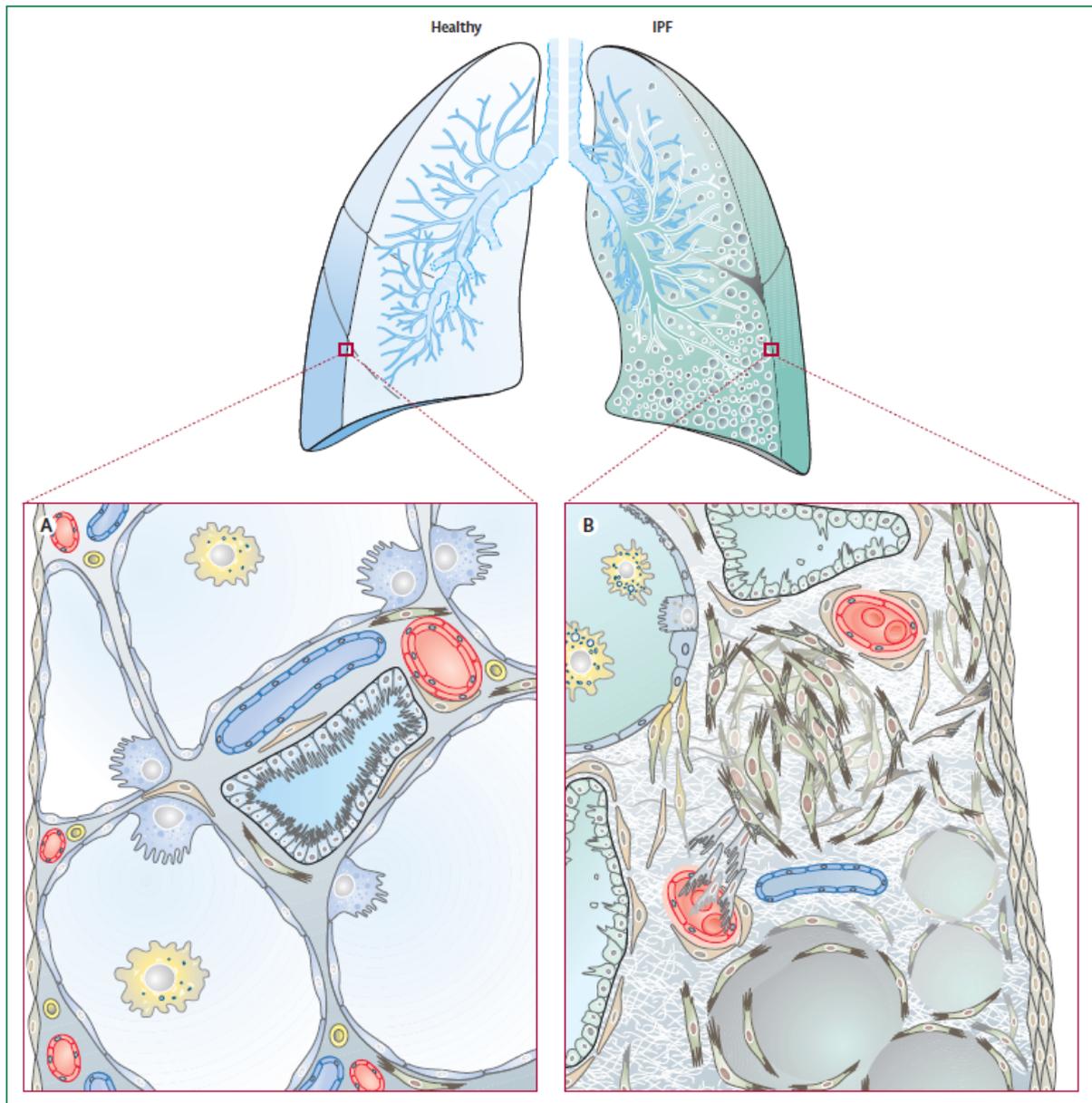
<b>Expositions liées à l'environnement professionnel et extra-professionnel :</b>
Fumée de tabac Environnement agricole ou d'élevage Oiseaux Produits de la coiffure Poussière végétale/animale, textile, métallique, de bois Moisissures Pierre / sable / silice Feux de bois
<b>Variants génétiques :</b>
<i>TERT, TERC, RTEL1, PARN, NAF1, DKC1, TINF2 SFTPC, SFTPA1, SFTPA2 MUC5B ELMOD2 TOLLIP</i>
<i>DKC1 - dyskerin pseudouridine synthase 1; ELMOD2 : ELMO domain-containing 2 ; MUC5B : mucin 5B ; NAF1 : nuclear assembly factor 1 ribonucleoprotein ; PARN : poly(A)-specific ribonuclease ; RTEL1 : regulator of telomere elongation helicase 1 ; SFTPA2 : surfactant protein A2 ; SFTPC : surfactant protein C ; TERT, TERC : gènes du complexe télomérase ; TINF2 : TERF1 interacting nuclear factor 2 ; TOLLIP : toll interacting protein.</i>

La physiopathologie demeure mal connue même si les principales cellules impliquées, notamment les fibroblastes et myofibroblastes ont été identifiées (5). L'analyse histologique montre un aspect hétérogène avec des zones de parenchyme sain et des zones d'aspect fibrotique associant du rayon de miel basal et sous pleural et une prolifération de fibroblastes et myofibroblastes, illustré par la figure 2.

La symptomatologie clinique est majoritairement aspécifique avec classiquement la présence d'une dyspnée d'effort d'aggravation rapide et d'une toux sèche. L'examen clinique retrouve des crépitants dits velcros à l'auscultation et souvent un hippocratisme digital.

En pratique, il est recommandé de suspecter une FPI chez les adultes ayant une PID de diagnostic récent et d'étiologie apparemment inconnue devant la présence de râles crépitants secs inspiratoires aux deux bases, un aspect inexplicé de fibrose pulmonaire bilatérale symptomatique ou asymptomatique à la radiographie ou au scanner thoracique observés typiquement chez un homme âgé de plus de 60 ans

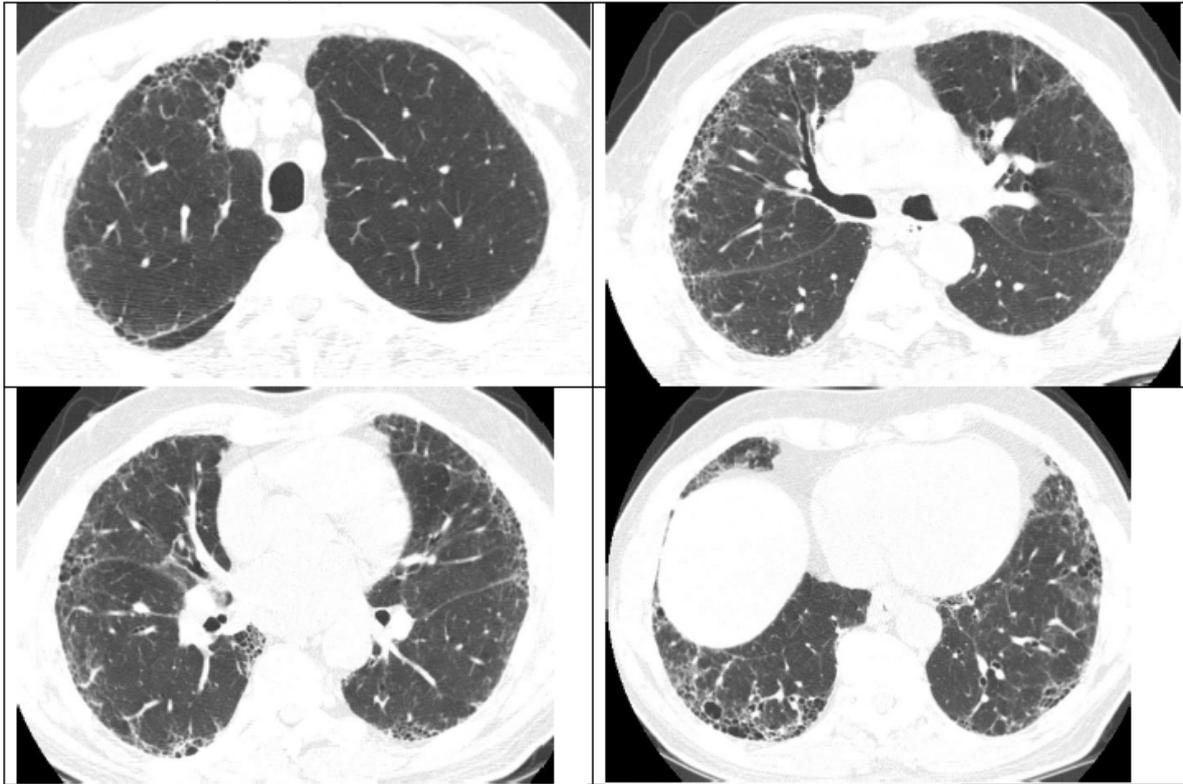
Un tableau comparable peut être observé plus rarement chez des adultes d'âge moyen (âge 40 à 60 ans), notamment en cas d'antécédents familiaux de fibrose pulmonaire ou de connectivite cliniquement non encore diagnostiquée (1).



**Figure 2. Modèle physiopathologique de fibrose pulmonaire idiopathique.** D'après Fernandez *et al* (5)

Sur le plan radiologique, la FPI associe classiquement des signes de fibrose avec distorsion architecturale (c'est-à-dire le positionnement anormal des structures bronchiques, des vaisseaux, des scissures et septa diffus ou localisés souvent associée à une perte de volume pulmonaire), des bronchiectasies par traction, des bronchiolectasies périphériques, du rayon de miel, des réticulations intra-lobulaires, et une prédominance sous-pleurale et basale des lésions (6).

Des plages de verre dépoli peuvent être retrouvées au sein des plages de fibrose, ce critère ayant été ajouté dans les dernières recommandations internationales d'imagerie thoracique (Fleischner society) également publiées en 2018 tel qu'illustré dans la Figure 3 (7).



**Figure 3. Pattern de PIC typique** d'après la recommandation de la Fleishner Society 2018 (7)

Sur le plan histologique, le diagnostic de FPI repose sur la mise en évidence d'un pattern de PIC (pneumopathie interstitielle commune) caractérisé par la présence à l'examen microscopique à faible grossissement, de plages disséminées (éparses) d'une fibrose dense qui désorganise l'architecture pulmonaire, qui prend souvent un aspect en rayon de miel microscopique, et qui alterne avec des plages de parenchyme préservé ou dont l'atteinte est moins marquée.

Typiquement, l'atteinte prédomine au niveau du parenchyme sous-pleural et para-septal.

L'inflammation est habituellement légère, constituée d'infiltrats lympho-plasmocytaires disséminés, associés à une hyperplasie des pneumocytes de type 2 et de l'épithélium bronchique. Les zones fibreuses sont principalement composées de dépôts denses de collagène, des foyers disséminés sous-épithéliaux convexes de fibroblastes et de myofibroblastes (appelés foyers fibroblastiques) étant habituellement observés aussi. L'aspect microscopique du rayon de miel est celui de kystes aériens fibreux souvent bordés par l'épithélium bronchiolaire et remplis de mucus et de cellules inflammatoires. On observe habituellement une métaplasie des fibres musculaires lisses interstitielles dans les zones de fibrose et dans les rayons de miel.

L'aspect de PIC peut être affirmé quand on observe toutes ces anomalies, notamment l'image en rayon de miel, dont la présence n'est cependant pas obligatoire si tous les autres aspects typiques sont présents (1).

Le diagnostic de FPI est un diagnostic d'exclusion. Aussi, le reste du bilan étiologique initial doit comporter la recherche de signes cliniques ou biologiques (auto-anticorps notamment anticorps anti-nucléaires, anticorps anti-peptides citrullinés) de connectivites pouvant être responsables de PID, de pneumopathies d'hypersensibilité à un agent organique inhalé, de pneumopathie d'origine médicamenteuse, de pneumoconiose, de cancer primitif ou secondaire, d'autres causes de PID bien individualisées (sarcoïdose, lymphangioléiomyomatose, etc.).

Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) permettent d'apprécier le retentissement de la maladie et retrouvent classiquement un trouble ventilatoire restrictif pur (diminution de la

capacité vitale et de la capacité pulmonaire totale), une altération de la capacité de transfert du monoxyde de carbone (DLCO) précoce.

La gazométrie artérielle en air ambiant est souvent normale à un stade précoce alors que le test de marche de 6 minutes retrouve une désaturation significative à l'effort.

L'histoire naturelle de la FPI consiste en un déclin plus ou moins rapide de la fonction respiratoire parfois émaillé d'exacerbations pour environ 5 à 10 % des patients (définies comme une majoration de la dyspnée récente sans autre explication) qui grèvent le pronostic à court et à moyen terme (médiane de survie 2 ans) et dont la physiopathologie n'est pas clairement comprise (1).

Classiquement, les patients sont susceptibles de présenter plusieurs types d'évolution : une globale stabilité avec une fonction respiratoire et des anomalies radiologiques stables, une extension rapidement progressive de la fibrose, une progression initiale lente puis accélérée par une exacerbation ou de présenter une aggravation progressive d'emblée (Figure 4).

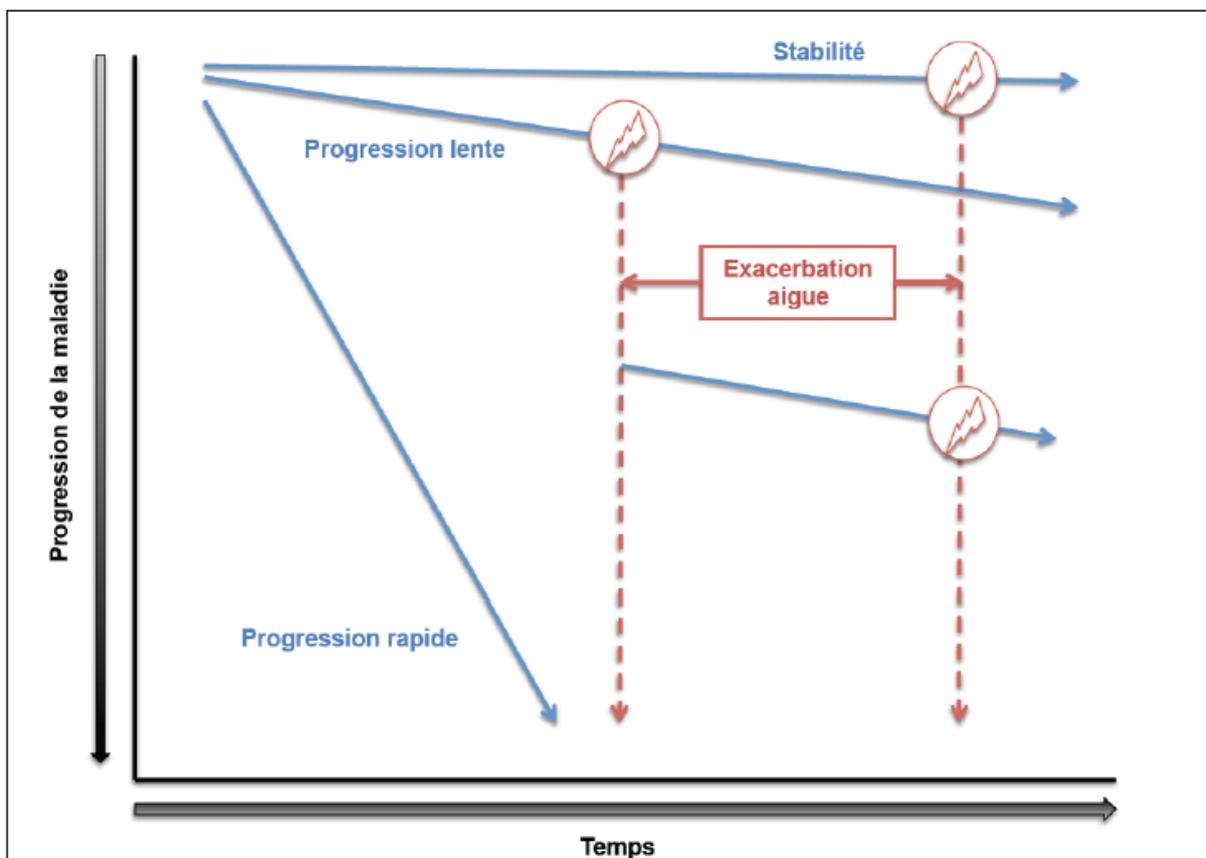


Figure 4. Histoire naturelle de la FPI, d'après Raghu *et al* (1)

Sur le plan thérapeutique, deux médicaments ont obtenu une autorisation de mise sur le marché dans la prise en charge de la FPI légère à modérée en visant à réduire le déclin de la CVF et la mortalité (8) :

- La **Pirfénidone** en 2012 : elle produit un effet anti fibrosant en limitant la production de facteurs de croissance profibrosants, dont le TGFbeta-1, avec comme conséquence une inhibition de la prolifération des fibroblastes, la différenciation des myofibroblastes, la synthèse de collagène et de fibronectine, et la production de matrice extra-cellulaire. Elle présente en outre des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes (9).

- Le **Nintédanib** en 2015. Il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine-kinases (ITK) impliquées dans la fibrose pulmonaire, dont celles associées aux récepteurs du platelet derived growth

factor (PDGF), du fibroblast growth factor (FGF), et du vascular endothelial growth factor (VEGF). Il modifie le métabolisme des fibroblastes de patients atteints de FPI (prolifération, migration, différenciation en myofibroblastes, sécrétion de la matrice extracellulaire) (10).

## 1.2 Critère diagnostiques et évolution des recommandations

### 1.2.1 Critères diagnostiques lors de la rédaction du projet de recherche

Lorsque le projet de recherche de cette étude a été rédigé en 2015, les recommandations en vigueur avaient été publiées en 2011 par Raghu *et al* (11).

Devant une situation clinique ou radiologique évocatrice de FPI décrits dans la partie 1, la sémiologie radiologique permettait de s'orienter vers 3 diagnostics : « pattern de PIC certaine », « pattern de PIC possible » ou « pattern incompatible avec une PIC ». (Tableau 2).

**Tableau 2. Diagnostic de FPI : critères tomодensitométriques de PIC.** D'après Raghu *et al* (11)

Présence de critères de l'aspect de PIC		Signes tomодensitométriques incompatibles avec un aspect de PIC (1 au moins de ces signes)
<b>PIC certaine (4 critères)</b>	PIC possible (3 critères)	- Prédominance aux sommets ou à la partie moyenne des poumons - Prédominance péri-bronchovasculaire
- Prédominance sous pleurale basale - Réticulations - Rayon de miel avec ou sans bronchiectasies par traction - Absence de signe incompatibles avec une PIC	- Prédominance sous pleurale basale - Réticulations - Absence de signe incompatibles avec une PIC	- Opacités en verre dépoli plus étendues que les réticulations - Micronodules profus (multiples, bilatéraux, à distance des zones de rayon de miel) - Atténuation diffuse en mosaïque/trappage aérique (bilatéral, dans 3 lobes ou plus) - Condensation segmentaire ou lobaire

En cas de présence des 4 critères scanographiques de PIC (colonne de gauche : PIC certaine), le diagnostic de FPI pouvait être retenu sans confirmation anatomopathologique.

En cas de présence d'au moins un signe incompatible avec une PIC (colonne de droite), le diagnostic de FPI pouvait être infirmé.

En revanche, quand il manquait au moins une des lésions caractéristiques de PIC à la TDM, notamment le rayon de miel, la PID était classée « PIC possible » et une biopsie pulmonaire chirurgicale était discutée en réunion de concertation multidisciplinaire (12).

Lorsqu'une biopsie pulmonaire chirurgicale était réalisée, le diagnostic de FPI était retenu selon une combinaison des données fournies par l'aspect du TDM thoracique et par les lésions anatomopathologiques retrouvées à la biopsie pulmonaire. (12) (Tableau 3).

**Tableau 3. Diagnostic de synthèse de FPI.** D'après Cottin *et al* (12)

Aspect tomodensitométrique	Aspect histopathologique	Diagnostic de synthèse
<b>PIC certaine</b>	Pas de biopsie PIC certaine PIC probable PIC possible Fibrose inclassable	FPI certaine
<b>PIC possible</b>	PIC certaine PIC probable	
<b>PIC possible</b>	PIC possible Fibrose inclassable	FPI probable
<b>Non compatible avec une PIC</b>	PIC certaine	FPI possible
<b>PIC certaine</b>	Non PIC	Incompatible avec une FPI
<b>PIC possible</b>	Non PIC	
<b>Non compatible avec une PIC</b>	PIC probable PIC possible Fibrose inclassable Non PIC	

### 1.2.2 Recommandations actuelles

Les critères radiologiques ont été actualisés en 2018 (Tableau 4). , à la lumière des données d'évolutivité et de réponse aux traitements anti-fibrosants désormais disponibles et notamment des patients présentant une PIC possible (1).

**Tableau 4. Classification des aspects observés au scanner thoracique de haute résolution,** d'après Raghu, *et al.* (1)

Aspect de PIC	Aspect de PIC probable	Aspect indéterminé pour la PIC	Aspect évocateur d'un autre diagnostic
- <b>Prédominance sous pleurale et basale (parfois diffuse)</b> - <b>Distribution souvent hétérogène, parfois diffuse, peut être asymétrique</b>	Prédominance sous pleurale et basale ; Distribution souvent hétérogène	Prédominance sous pleurale et basale (« aspect de PID débutante »)  Distribution de la fibrose ne suggérant aucune cause précise (« aspect réellement indéterminé »)	Prédominance péri-bronchovasculaire Prédominance péri-lymphatique Prédominance aux régions supérieures et moyennes Épargne sous-pleurale
- <b>Rayon de miel avec ou sans bronchectasies et bronchiolectasies de traction périphériques</b>	Aspect réticulaire avec bronchectasies ou bronchiolectasies périphériques de traction	Réticulations discrètes ; opacités en verre dépoli légères ou distorsion peuvent être présentes (« aspect de	Éléments suggérant un autre diagnostic, incluant : Anomalies tomodensitométriques Kystes Aspect prononcé en mosaïque ou à trois niveaux de densité* Opacités en verre dépoli prédominantes Micronodules diffus Nodules centrolobulaires Nodules

Opacités en verre dépoli possibles en faible proportion dans les zones de fibrose	PID débutante ») Aspect de la fibrose ne suggérant aucune cause précise (« aspect réellement indéterminé »)	Condensations Autres Plaques pleurales (évoquer une asbestose) Dilatation de l'œsophage (évoquer une connectivite) Érosions claviculaires distales (envisager une polyarthrite rhumatoïde) Adénomégalies importantes (envisager d'autres causes) Épanchements pleuraux, épaissements pleuraux (envisager une connectivite ou une PID médicamenteuse)
---	--	--

La principale modification concerne l'abandon du pattern scanographique de « PIC possible » au profit du pattern de « PIC probable ».

En cas de mise en évidence d'un pattern de « PIC certaine » ou de « PIC probable », le recours à une documentation histopathologique n'est plus nécessaire pour retenir le diagnostic de FPI certaine ou de FPI comme diagnostic provisoire de travail. L'objectif est de pouvoir proposer d'emblée un traitement antifibrosant.

De même, les critères histopathologiques ont été affinés (Tableau 5).

**Tableau 5. Fibrose pulmonaire idiopathique** : critères histopathologiques, d'après Raghu *et al.* (1)

Aspect de PIC	Aspect de PIC probable	Aspect indéterminé pour la PIC	Aspect évocateur d'un autre diagnostic
<b>Fibrose dense avec destruction architecturale (cicatrice et/ou rayon de miel)</b>	Présence de certaines anomalies histologiques de la colonne 1 mais dont l'importance ne permet pas un diagnostic certain de PIC	Fibrose avec ou sans désorganisation architecturale, avec anomalies en faveur d'un aspect autre que la PIC ou en faveur d'une PIC secondaire à une autre cause*	Aspects histologiques caractéristiques des autres PII (p.ex. : absence de foyers fibroblastiques, fibrose lâche) dans toutes les biopsies
<b>Distribution prédominante de la fibrose en sous-pleural et/ou paraseptal</b>	<i>Et</i>	Présence d'anomalies histologiques de la colonne 1 mais avec des aspects suggérant un autre diagnostic†	Aspects histologiques en faveur d'autres maladies (PHS, histiocytose à cellules de Langherans, sarcoïdose, LAM)
<b>Atteinte disséminée du parenchyme par la fibrose</b>	Absence d'aspect suggérant un autre diagnostic		
<b>Foyers fibroblastiques</b>	<i>Ou</i>		
<b>Absence d'aspect suggérant un autre diagnostic</b>	Rayon de miel uniquement		

\* Les éléments devant faire évoquer une PID secondaire à une autre cause sont la mise en évidence de granulomes, de membranes hyalines (différentes de celles associées aux exacerbations aiguës de la FPI, qui peuvent révéler la maladie chez certains patients), d'une atteinte bronchiolocentrique importante, de zones d'inflammation interstitielle dénuée de fibrose, de fibrose pleurale chronique marquée, ou de pneumopathie organisée. Ces aspects ne sont pas toujours patents ni faciles à identifier par un examinateur non entraîné, et ils doivent être spécifiquement recherchés.

† Les éléments devant faire évoquer un autre diagnostic sont la présence d'infiltrats inflammatoires situés à distance du rayon de miel, de plages d'hyperplasie lymphoïde pouvant inclure des centres germinatifs secondaires, et une répartition particulière de l'atteinte centrée sur les bronchioles, pouvant comporter une métaplasie péri-bronchiolaire étendue.

L'évolution des critères scanographiques et histopathologiques, permet d'obtenir un diagnostic de synthèse après une discussion toujours réalisée en DMD tel que décrit dans le Tableau 6.

**Tableau 6. Fibrose pulmonaire idiopathique : diagnostic de synthèse après exclusion d'une cause de fibrose, d'après Raghu, *et al.*(1)**

		Aspect histopathologique				Biopsie réalisée	non
		PIC	PIC probable	Indéterminé pour la PIC	Autre aspect		
Aspect au scanner thoracique	PIC	FPI	FPI	FPI	Non FPI	FPI	
	PIC probable	FPI	FPI	FPI, diagnostic de travail**	Non FPI	FPI, diagnostic de travail**	
	Indéterminé pour la PIC	FPI	FPI, diagnostic de travail**	Selon discussion multidisciplinaire*	Non FPI	Selon discussion multidisciplinaire*	
	Autre aspect	Selon discussion multidisciplinaire*	Non FPI	Non FPI	Non FPI	Selon discussion multidisciplinaire*	
<p>*Probabilité faible de FPI ou PID inclassable, à évaluer selon probabilité clinique, et à ré-évaluer selon l'évolution.  **Si probabilité clinique élevée de FPI (dont homme &gt; 60 ans ou femme &gt; 70 ans), lavage broncho-alvéolaire compatible (s'il est réalisé), et à ré-évaluer selon l'évolution.</p>							

Ces recommandations internationales ont été implémentées par un PNDS publié en Aout 2021, disponible à l'adresse : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3278607/fr/fibrose-pulmonaire-idiopathique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3278607/fr/fibrose-pulmonaire-idiopathique) au moment de la rédaction de ce manuscrit.

### 1.3 Limites de l'imagerie par TDM thoracique

Le scanner thoracique a actuellement un rôle fondamental dans la prise en charge des patients atteints de FPI.

En effet, la TDM thoracique est un des piliers de la stratégie diagnostique initiale dans la mesure où le diagnostic peut être porté sur les seules anomalies décrites au TDM. Pour rappel, si ces anomalies réalisent un tableau radiologique de PIC certaine, et si le tableau clinique et biologique est compatible, le diagnostic de FPI peut être porté sans que l'analyse anatomopathologique d'une biopsie pulmonaire chirurgicale ne soit nécessaire.

De plus, des TDM thoraciques seront réalisées par la suite dans 2 types d'indications :

- au cours du suivi, à l'état stable afin d'évaluer le profil évolutif du patient et rechercher d'éventuelles complications
- lors d'éventuelles exacerbations afin d'éliminer les diagnostics différentiels (embolie pulmonaire, pneumopathie infectieuse, œdème cardiogénique) et rechercher des lésions évocatrices d'exacerbations à savoir la présence de verre dépoli diffus, majoration des lésions initiales.

Cependant, le TDM présente 3 limites principales.

#### 1.3.1 Irradiation et risque carcinologique

Le scanner thoracique permet en effet d'obtenir des données morphologiques précises et validées mais reste un examen irradiant et qui sera répété. Des études récentes ont montré un sur risque de cancer chez les patients présentant une exposition cumulée aux rayons X et ces données incitent à l'évaluation d'alternatives non irradiantes (13),(14).

En effet, la diminution des doses utilisées pour la réalisation d'un scanner aujourd'hui s'approche de l'irradiation annuelle naturelle. Cependant, une lettre d'experts internationaux

communément appelée la « Holdren letter » a discuté en 2010 que la dose totale reçue n'est pas le marqueur le plus pertinent pour évaluer ce risque (15). En effet, la différence fondamentale entre ces deux types d'exposition tient à la puissance et au flux d'énergie. Par définition, la puissance est une énergie par unité de temps, alors que le flux désigne une puissance par unité de surface. L'irradiation naturelle étant délivrée sur une période très longue et sur la surface du corps entier, et l'irradiation de la TDM l'étant sur une collimation submillimétrique.

Sur le plan biologique, Brooks *et al.* ont montré, à partir d'une revue de l'ensemble des données disponibles dans la littérature, que l'intensité d'une source de rayonnement est un élément tout aussi important que la dose concernant les risques radio-induits (16).

La réduction de dose en TDM est donc un progrès indiscutable, mais la puissance et le flux d'énergie en TDM, qui correspondent toujours à celle d'une irradiation aiguë d'intensité élevée, doit aussi être pris en compte. Ces éléments ont mené à une orientation vers l'IRM de l'activité de recherche de l'équipe d'imagerie thoracique du CHU de Bordeaux (17).

En guise d'illustration, il a été démontré, sur une cohorte de plus de 300 000 sujets travaillant dans le secteur du nucléaire, un excès de risque de développer une leucémie de près de 3 (RR 2.96 IC 90% [1.17-5.21]) par Gray pour une exposition d'1.1 milliGray par an, soit environ l'exposition requise pour un TDM thoracique par an (18).

Plus récemment, un travail a comparé cette même population de 300 000 travailleurs à une cohorte de près de 46 000 survivants de la bombe atomique A ayant frappé le Japon, ces deux populations étant similaires concernant les âges et les périodes d'exposition. Les auteurs ont mis en évidence un sur-risque relatif de développer un cancer solide de 0,28 (IC 90% 0,18 ; 0,38) par Gray dans la cohorte japonaise et de 0,29 (IC 90% 0,07 ; 0,53) par Gray pour la cohorte des travailleurs. Cet excès relatif de risque étant d'autant plus important chez les sujets les plus jeunes au moment de l'exposition (âge < 60 ans au moment de l'exposition). Concernant le risque de développer une leucémie, l'excès relatif de risque était de 2,75 (IC 90% 1,73 ; 4,21) par Gray dans la cohorte japonaise et de 3,15 (IC 90% 1,73 ; 4,21) dans la cohorte des travailleurs. La compréhension des risques liés à l'exposition à des radiations ionisantes faibles répétées est donc susceptible d'évoluer dans les prochaines années (19).

Ce risque carcinologique doit être sérieusement considéré d'autant que plusieurs études ont montré la fréquence élevée et le mauvais pronostic du cancer broncho-pulmonaire (CBP) au cours de la FPI comparativement à la population générale (20).

Une méta-analyse de 2019 ajustée pour l'âge, le sexe et le tabagisme a été réalisée à partir de 25 cohortes incluant 11 976 personnes dont 1854 avec FPI. La prévalence du CBP était de 13,7 % (IC 95 % : 10,2 à 17,3 %) au cours de la FPI, l'incidence de 6,4%, et l'incidence annuelle de 1,8 % personne-année, ces chiffres étant plus élevés dans les études en population asiatique (avec une prévalence de 15,3 % contre 11,6 %) (21).

### 1.3.2 Imagerie en niveau de gris

Le TDM est une technique monocontraste, ne permettant d'apprécier que la densité des anomalies structurales. L'analyse morphologique des altérations structurales ne permet pas d'apprécier par exemple leur degré d'inflammation, tandis que des tentatives de quantification de ces anomalies n'ont montré que peu de corrélation avec la sévérité de l'atteinte clinique des patients et/ou leur mortalité (22).

Par exemple, il a également été montré que du poumon d'allure « saine » en TDM présente une hyperfixation en PET-TDM, témoignant d'une inflammation que le TDM seul ne permet pas de visualiser (23,24). Ainsi, au-delà de la description des anomalies structurales, le TDM ne permet pas une analyse précise du degré de sévérité des PID, ce qui est une limite pour le suivi des patients, en particulier ceux sous traitement.

D'autre part, il a été démontré des anomalies de perfusion sur les zones de fibrose pulmonaire sur des scintigraphies à l'albumine marquée, corrélées à la sévérité de la maladie et notamment la pression partielle en oxygène sanguine et la mesure de la DLCO, que le TDM ne permet pas d'appréhender (25).

### 1.3.3 Corrélation inter-observateur

L'analyse des TDM thoraciques est *subjective* notamment en ce qui concerne l'identification de la sémiologie radiologique qui est présente dans les critères diagnostiques de manière binaire.

Dans une étude de 2005 dans laquelle 315 patients avec une FPI (avec un pattern de PIC certaine à la TDM ou avec une preuve histologique de FPI) étaient randomisés pour recevoir de l'interféron gamma, une relecture des scanners thoraciques en aveugle par deux radiologues avait permis de classer 271 patients comme ayant avec une FPI (soit 86% d'entre eux) mais avec un coefficient kappa inter observateur de 0.33. Par ailleurs, ce coefficient était de 0.21 quand on s'intéressait à la mise en évidence de rayon de miel (26). L'étendue des lésions scanographiques était néanmoins corrélée à la mesure de la DLCO.

Une autre étude a comparé, en 2008, chez 100 patients inclus depuis une RCP de pathologie interstitielle, parmi lesquels 48 avaient une FPI avec preuve histologique, la lecture par 3 radiologues expérimentés (plus de 10 ans d'imagerie thoracique) des TDM thoraciques. Le coefficient kappa pour la présence de rayon de miel considéré comme l'anomalie majeure était de 0.45 et pour la description d'une distribution cranio-caudale du rayon de miel était de 0.48 (27).

De même, la reproductibilité de l'identification de l'aspect en rayon de miel, même par des radiologues experts des PID, est relativement faible surtout en présence d'emphysème, de bronchiectasies par tractions ou de kystes. En effet, 43 radiologues ont évalué la présence de rayon de miel sur 80 imageries sélectionnées avec un coefficient k de : 0.40 - 0.58. Ce qui génère un désaccord pour 29% des 80 imageries proposées (28).

Plus récemment, et malgré l'évolution en termes de finesse de description des patterns et des lésions élémentaires des recommandations, la reproductibilité entre radiologues pour identifier un aspect de PIC demeure modérée. Parmi 112 radiologues le coefficient kappa entre des radiologues généralistes était de 0.48 (IQR 0.18) et de 0.52 (IQR 0.20) pour des radiologues spécialistes d'imagerie thoracique avec une expérience de 10 à 20 ans (29).

Des scores tels que le TFS (score basé sur l'évaluation à partir de 6 coupes pré définies par patient avec évaluation de l'extension par coupe du rayon de miel, des bronchiectasies par traction avec ou sans du verre dépoli) (30) ou le traitement des images par CALIPER (application d'un algorithme permettant d'évaluer quantitativement le calibre des artères et veines de petits calibres intra pulmonaires aboutissant à un score nommé Pulmonary Vessel Volume) ont été proposés (31) mais sont à l'heure actuelle non validés pour étudier l'étendue ou l'évolutivité de lésions fibrosantes en TDM.

Une alternative à la TDM thoracique pourrait être l'IRM thoracique.

## 1.4 Présentation et évolution récente de l'IRM thoracique

L'imagerie par résonance magnétique est une technique basée sur la résonance magnétique nucléaire des protons (noyaux d'hydrogène). A l'état basal, les protons du corps humain tournent sur eux-mêmes dans des directions aléatoires, induisant un moment cinétique (ou «

spin ») aligné sur leur axe de rotation. Lorsqu'on applique aux protons un champ magnétique externe  $B_0$ , ils vont s'orienter selon l'axe du champ magnétique imposé. Une fois l'état d'équilibre obtenu, l'ensemble des spins a une orientation similaire, allant dans le sens du champ magnétique  $B_0$ . Un second champ magnétique  $B_1$  est alors appliqué, par un courant de radiofréquence (appelé excitation), entraînant une bascule des spins dans une direction voulue ( $90^\circ$  ou  $180^\circ$  par rapport au  $B_0$  par exemple).

Dès la fin de l'excitation, les spins vont retourner à l'état d'équilibre, dans le sens du champ  $B_0$ , c'est le phénomène de relaxation. Les spins en se relaxant tournent sur eux-mêmes en décrivant une spirale : il existe donc une relaxation longitudinale ( $T_1$ ) et une relaxation transversale ( $T_2$ ).

Chaque tissu, en fonction de ses composants, et donc de sa densité protonique, présente des valeurs de  $T_1$  et  $T_2$  différentes, permettant le contraste dans l'image qui sera ensuite formée. En revenant dans le plan du champ  $B_0$ , les protons induisent un champ magnétique ou onde de radiofréquence qui est mesurable, et peut être recueillie par une antenne puis converti en signal électrique mesurable.

Le temps d'écho ( $TE$ ) correspond au temps de mesure du signal de résonance magnétique. Le temps de répétition ( $TR$ ) correspond à l'intervalle de temps entre deux excitations de  $90^\circ$ . Le signal électrique obtenu est caractérisé par sa fréquence et/ou sa phase. Ces données sont recueillies dans le plan de Fourier, et l'outil mathématique qui permet de passer du plan de Fourier au domaine spatial (et donc de l'image) est la transformée de Fourier inverse. Les séquences réalisées varient en fonction des paramètres de  $TE$ , de  $TR$ , de l'angle de bascule des impulsions de radiofréquence imposées et de l'ordre d'enchaînement de celles-ci.

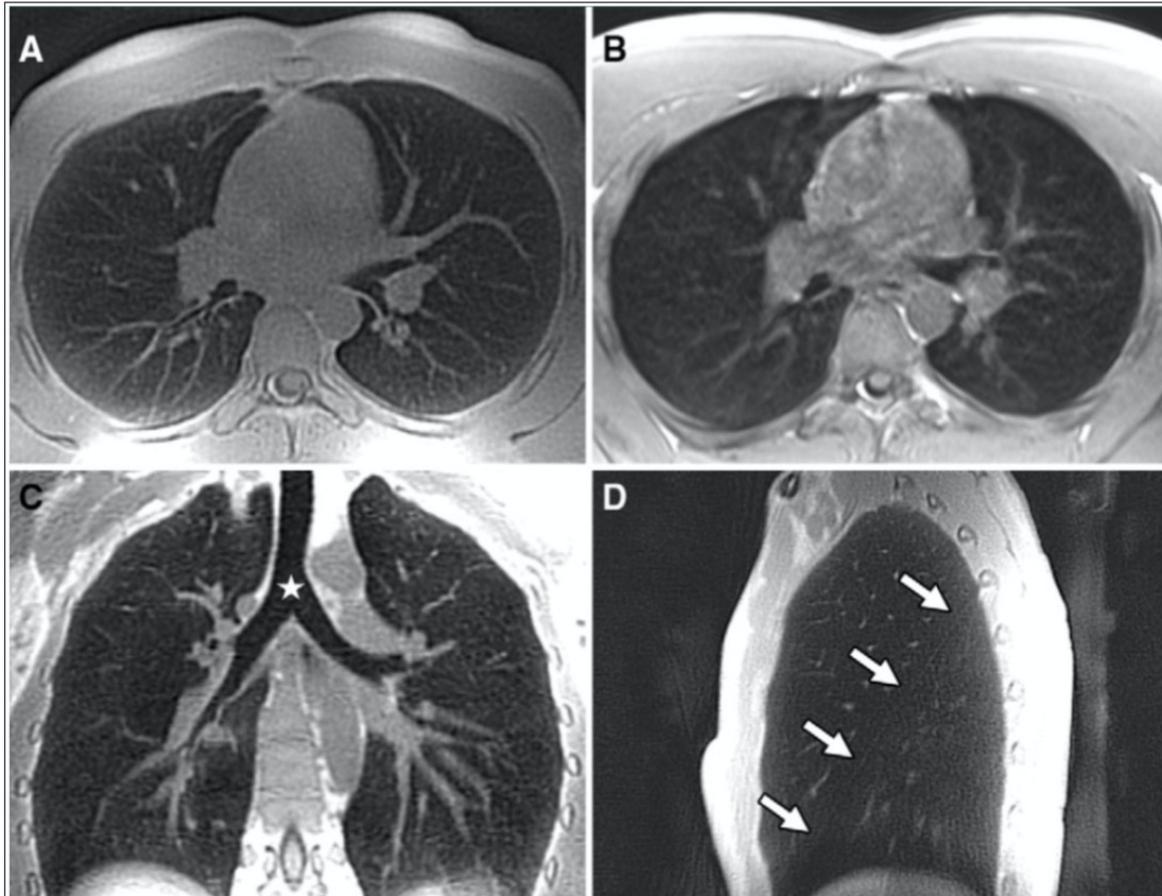
Du fait de sa structure, le poumon est particulièrement peu adapté à l'IRM : sa densité protonique est très faible ( $0,1-0,2$  g/mL) du fait de la densité hydrique faible du parenchyme ( $20-30\%$ ). De plus, les innombrables micro-interfaces entre l'air et les parois alvéolaires sont à l'origine d'une perte de signal et d'une importante hétérogénéité locale de champ magnétique (ou effet de susceptibilité magnétique) d'où un  $T_2^*$  (temps de relaxation transversale) très faible ( $\sim 1$  ms) se traduisant par la relaxation très rapide des spins (32). Le signal du parenchyme pulmonaire normal est donc extrêmement faible avec les séquences d'IRM classiques. Le degré d'oxygénation, l'expansion pulmonaire, le positionnement du patient peuvent accentuer ces effets (17).

#### 1.4.1 Séquences morphologiques

Le 1<sup>er</sup> type de séquence morphologique qui a été développée est nommé Spiral VIBE (volumetric interpolated breath-hold examination) ; il s'agit d'une séquence en écho de gradient pondérée en  $T_1$  ( $T_1$ -GRE) avec interpolation volumique permettant une résolution spatiale typique d'environ  $1.5 \text{ mm} * 1.5 \text{ mm} * 4 \text{ mm}$  (33).

L'amélioration de cette technique a ensuite été permise par l'utilisation d'un temps d'écho ultra court (UTE) de l'ordre ou inférieur à  $100 \mu\text{s}$  de manière à pallier la décroissance rapide du signal pulmonaire. La résolution spatiale de ces séquences permet une analyse diagnostique des lésions pulmonaires élémentaires (34).

Les séquences UTE (telle que la séquence PETRA illustrée dans la figure 5) ont par ailleurs déjà fait leur preuve dans certaines applications cliniques, notamment dans le cadre de la mucoviscidose (35). Cette technique repose sur l'utilisation d'un espace Kappa sphérique. Ainsi, le centre de la sphère qui contient le signal d'intérêt n'est pas déplacé au cours de l'acquisition et permet un temps d'encodage réduit et ainsi une amélioration du signal.

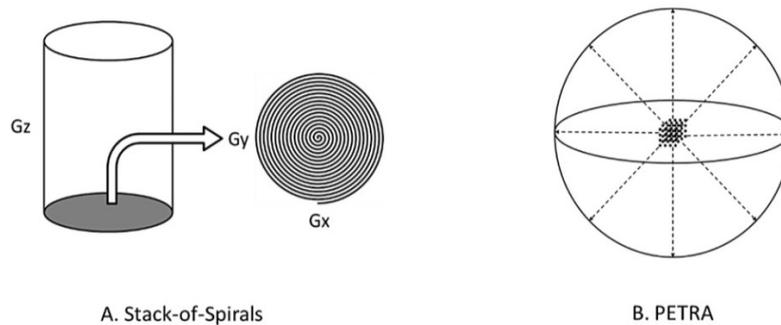


**Figure 5. Comparaison des séquences conventionnelles et des séquences à temps d'écho ultra court chez un patient volontaire sain de 28 ans.**

A, C, D : Séquence à temps d'écho ultra court (PETRA : pointwise encoding time reduction with radial acquisition). B : séquence conventionnelle T1 (VIBE : volumetric interpolated breath- hold examination). A) Image axiale obtenue avec la séquence PETRA permettant la visibilité en distalité des vaisseaux et bronches du parenchyme, en comparaison de B), l'image obtenue avec la séquence VIBE. C) En reconstructions coronales, l'étoile représentant l'air dans la trachée, dont le signal est différent du parenchyme pulmonaire. D) En reconstructions sagittales, la scissure gauche est visible. D'après : *Dournes et al (35)*.

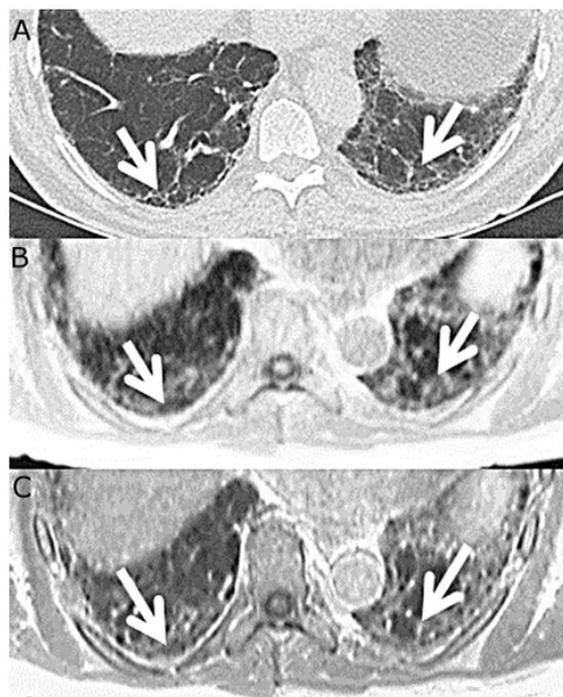
Une autre séquence a été étudiée par *Dournes et al (36)*, nommée 3D-UTE stack-of-spirals VIBE (3D-USV dans cette publication) dans laquelle est utilisée un espace kappa cylindrique avec empilement de disques (figure 6). Cet empilement engendre une modification du centre du cylindre au cours de l'acquisition ce qui est générateur de bruit et qui impose une reconstruction en 3D. La résolution spatiale et les contrastes étaient ainsi moins bons qu'avec la séquence PETRA notamment en termes d'identification des contours des vaisseaux et des bronchioles.

Cependant, dans cette étude, la réalisation de séquences PETRA pour des patients atteints de maladies interstitielles n'avait pas permis d'obtenir d'imagerie de qualité suffisante chez 3 des 16 patients inclus avec une maladie interstitielle notamment du fait de la nécessité d'une ceinture abdominale pour la synchronisation respiratoire. De plus, les imageries 3D USV présentaient moins d'artéfacts, il n'y avait pas de trainées (car intrinsèquement liées à l'utilisation d'un espace kappa sphérique dans la technique PETRA), il n'y avait pas d'ombres dans les limites du champ de vision et la reconstruction coronale ne présentait pas d'aliasing.



**Figure 6. 3D UTE Spiral VIBE (A) et PETRA (B).** A gauche, chaque lecture de spirale part du centre de l'espace kappa le long des axes x et y. L'encodage de la coupe le long de l'axe z est réalisé avec un gradient d'encodage de phase. A droite, les flèches en pointillé représentent les rayons radiaux dans toutes les directions pour remplir l'espace kappa à l'intérieur d'une sphère. Le centre de l'espace k est acquis point par point. D'après Dournes *et al.* (36)

Toujours dans cette étude, l'évaluation d'un score de sévérité de patients porteurs d'une mucoviscidose par PETRA et 3D USV avaient une concordance avec la TDM respectivement de ICC = 0,89 et ICC = 0,92 et aucune imagerie 3D USV n'avait été interprétable (figure 7).



**Figure 7 CT (A), 3D-USV (B) and PETRA (C),** coupes axiales au même niveau, sans injection de produit de contraste chez une patiente de 60 ans avec une FPI et présentant des lésions de rayon de miel (flèches blanches). D'après Dournes *et al.* (36)

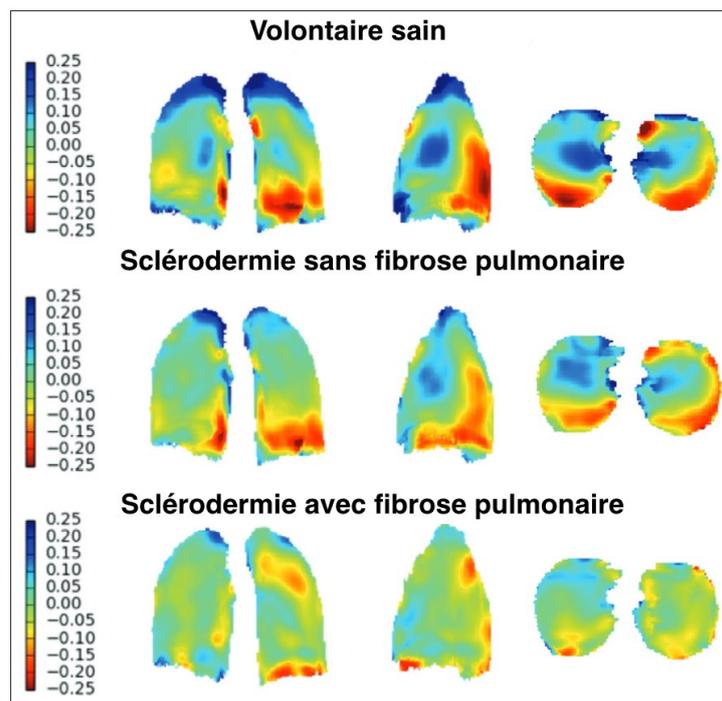
Ces différentes études ont mené au choix de la séquence nommée 3D USV VIBE (= séquence nommée UTE pour la suite de l'exposé) pour la réalisation de notre étude.

#### 1.4.2 Imageries fonctionnelles

Les temps de relaxation T1 et T2 diffèrent en fonction de la composition du tissu analysé. En suivant ce principe, certains auteurs ont proposé de réaliser des cartographies en T1 et T2. L'analyse des cartographies T2 est déjà réalisée en routine clinique dans la recherche d'œdème myocardique en cas de suspicion d'infarctus myocardique ou de myocardite.

Une étude analysant les cartographies T2 n'a pas permis de retrouver de différence significative entre les patterns de PIC certaine et les patterns de pneumopathie interstitielle non spécifique. Il existait par contre une élévation significative du temps de relaxation T2 dans les zones de fibrose chez les patients considérés en maladie « active inflammatoire » (sur des données cliniques, fonctionnelles et tomodensitométriques) en comparaison des patients considérés comme stables. Les auteurs de cette étude interprétaient l'élévation du temps de relaxation comme une conséquence de l'élévation du volume sanguin local (37). Les anomalies n'étaient pas significatives dans le cas des formes légères. Ces changements de temps de relaxation T2 étaient cependant fortement dépendants des phénomènes de gravito-dépendance.

Un autre exemple d'utilisation de données fonctionnelles en IRM a été proposé par d'autres auteurs en utilisant des séquences UTE pour étudier l'élasticité du parenchyme pulmonaire en se basant sur la notion que les processus fibrosants engendraient une diminution de la compliance pulmonaire. Ils ont réalisé des séquences UTE en inspiration et en expiration chez de patients atteints de sclérodémie systémique avec et sans fibrose pulmonaire, et chez des volontaires sains. Après un calcul mathématique basé sur les données des séquences réalisées en inspiration et en expiration, il est possible d'obtenir des cartes du déterminant Jacobien, représentant dans ce cas la déformation du poumon entre les deux séquences (Figure 8). Les patients atteints de fibrose pulmonaire avaient un parenchyme significativement moins compliant que les patients indemnes de fibrose, en considérant le parenchyme postéro-basal. Il n'y avait pas de différence significative entre les patients atteints de sclérodémie sans fibrose et les volontaires sains (38).



**Figure 8** Images représentant les déterminants Jacobiens dans les axes x, y et z de patients volontaires sains, atteints de sclérodémie sans fibrose pulmonaire et de patients atteints de sclérodémie avec fibrose pulmonaire. D'après Chassagnon *et al* (38).

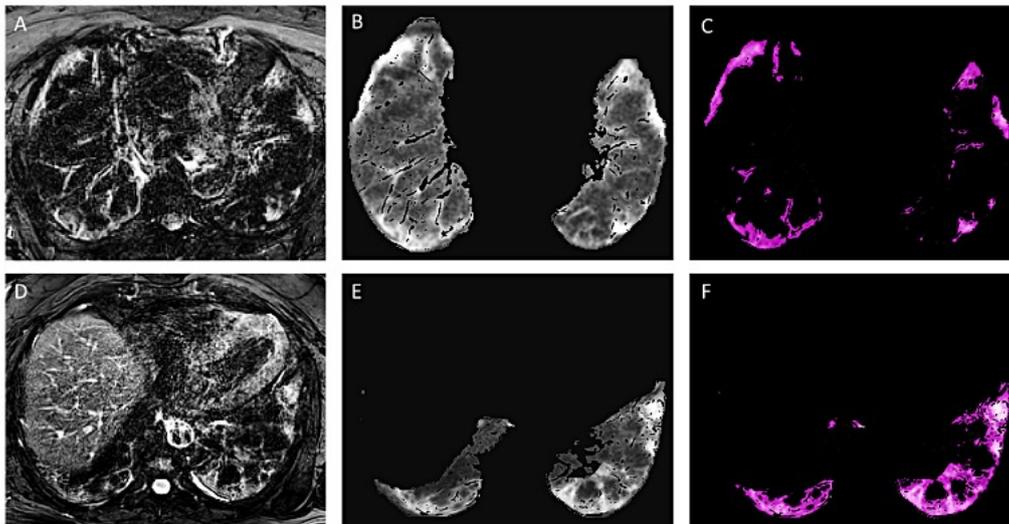
#### 1.4.2.1 Quantification en T2

Les images pondérées en T2 sont réalisées avec un temps d'excitation et de relaxation très longs ce qui va permettre de recueillir un signal élevé au niveau des structures riches en eau. Pour rappel, le poumon sain est pauvre en eau et donc un signal augmenté en T2 pourrait signaler la présence d'inflammation, de fuite capillaire ou d'œdème.

Cette information couplée à une image morphologique fine (TDM ou UTE en IRM) permettrait de fournir des informations fonctionnelles d'activité de lésions fibrosantes typiquement comme le rayon de miel.

Une étude insulaire de celle présentée dans ce travail a étudié la possibilité d'utiliser la quantification du signal T2 afin de monitorer les modifications inflammatoires au cours de la FPI. Il y a été utilisé une séquence T2 nommée BLADE (33), réalisée en fin d'expiration. Cette image a ensuite été superposée à une séquence UTE du même patient par application de masques (afin d'extraire les images d'intérêt de l'image brute notamment les gros vaisseaux centraux).

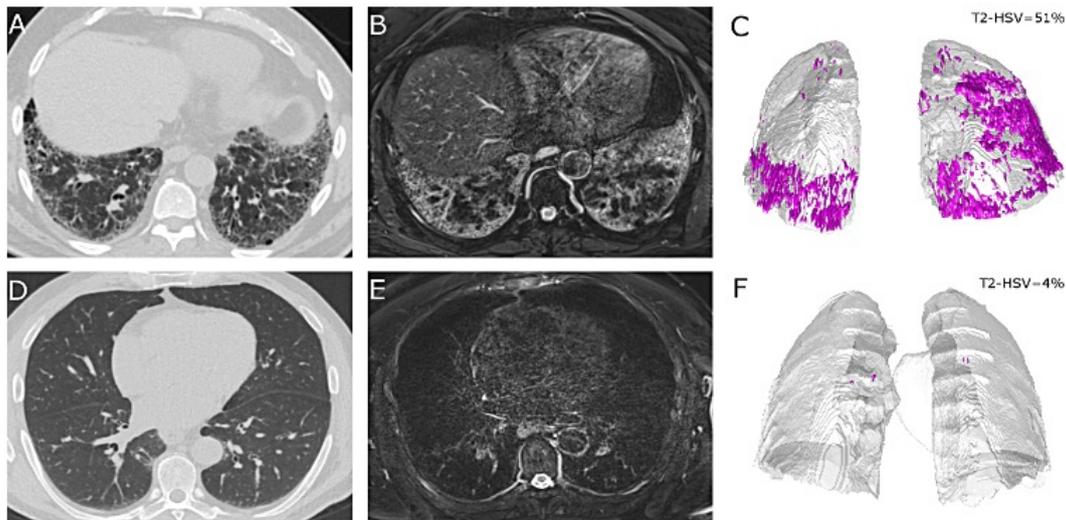
Les structures présentant un signal T2 de haute intensité ont été segmentées et normalisées sur le volume pulmonaire pour obtenir par calcul le T2-HSV (high-signal-intensity volume) (Figure 9).



**Figure 9** Séquence T2 BLADE en IRM en coupe axiale au niveau de la carène (A) et des bases pulmonaires (D). La segmentation du poumon est illustrée (B et E) après retrait des tissus mous et osseux environnants et des vaisseaux intra-pulmonaires. Un seuil bas a été appliqué (C et F) automatiquement permettant de quantifier l'extension des anomalies avec un T2 HSV élevé

Dans cette étude, qui portait sur 21 patients FPI, la reproductibilité inter observateur de la mesure du T2-HSV était de  $-0,8$ . La corrélation entre l'intensité du signal T2-HSV était significative avec le CPI index (index fonctionnel composite validé de sévérité de la FPI tenant compte de la TCLO, du VEMS et de la CVF (39)) et la CVF avec des  $\rho = 0,48$  et  $\rho = -0,50$  ;  $p < 0,05$  respectivement.

Par ailleurs, la valeur médiane du T2-HSV était significativement plus faible chez les contrôles que chez les patients FPI avec  $7,6 [4,4 ; 11,5]$  et  $20,7 [17,3 ; 35,0]$  respectivement (Figure 10).



**Figure 10** Coupe Axiale TDM (A, D), T2 (B, E) chez des patients avec une FPI (A, B) et des contrôles (D, E). Évaluation volumétrique du T2 HSV chez les mêmes participants respectivement (C, F). La proportion de T2-HSV est plus importante chez le patient FPI (C) avec une prédominance périphérique et basale.

#### 1.4.2.2 Imageries de perfusion

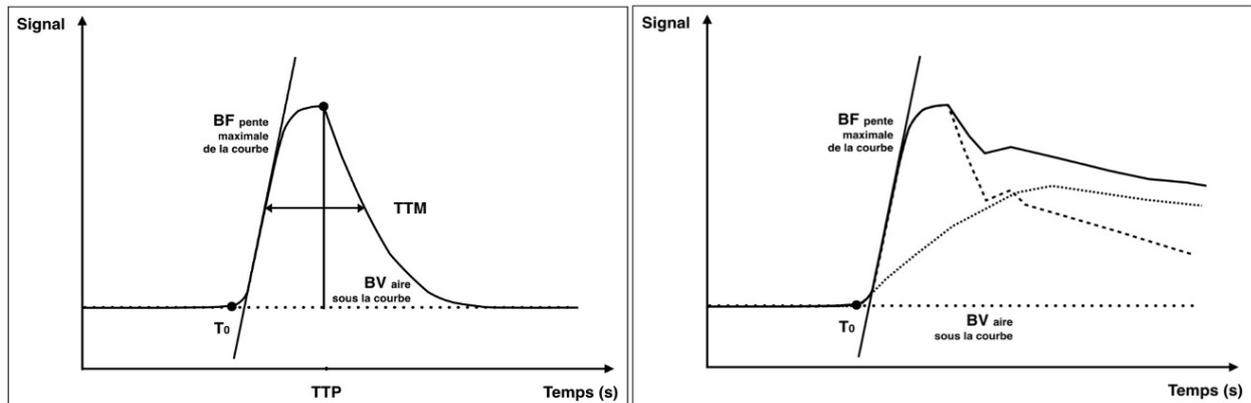
Une des hypothèses avancée sur la pathogénie de la FPI est la dysrégulation de la néo-angiogenèse, accrue au sein des plages inflammatoires, associée à une destruction des vaisseaux lymphatiques, réduisant la clairance des molécules pro-inflammatoires. Ce phénomène serait donc auto-entretenu jusqu'à l'obtention d'un tissu fibrotique, pauvre en capillaires sanguins et en alvéoles pulmonaires (40).

L'étude de ces anomalies de vascularisation est possible en IRM. De nombreuses études portant sur l'IRM de perfusion pulmonaire ont été réalisées au cours des quinze dernières années, élargissant le champ des applications cliniques de cet examen (41), mais n'est actuellement pas encore utilisée en routine clinique.

En IRM, l'agent de contraste classiquement utilisé comme traceur exogène est le chélate de gadolinium. Les chélates de gadolinium, injectés dans le compartiment vasculaire, se distribuent dans le compartiment interstitiel et restent dans l'espace extracellulaire, à condition que les membranes cellulaires soient intactes, puis sont réabsorbés vers le secteur capillaire. Compte tenu de la nécessité de suivre la répartition des chélates de gadolinium dans les tissus au cours de l'injection, les séquences réalisées sont généralement des séquences ultra rapides en écho de gradient avec une bonne résolution temporelle et une susceptibilité magnétique élevée (42). Les séquences de perfusion pulmonaire seront en pondération T1 du fait de la présence de multiples interfaces air-tissu qui sont à l'origine d'importants artefacts de susceptibilité magnétique. De plus, les artefacts liés aux mouvements cardiaques rendent difficile l'utilisation des séquences pondérées en T2. Les séquences de perfusion pulmonaires peuvent être réalisées en respiration libre ou en apnée (43).

Une acquisition séquentielle est réalisée, elle débute avant l'injection d'agent de contraste et se termine après la fin de l'injection. L'élévation de signal est mesurable lorsque la séquence obtenue est soustraite aux séquences réalisées avant injection. L'analyse de la cinétique de rehaussement peut être réalisée visuellement, de façon qualitative, ou à l'aide de logiciels de modélisation mathématique, qui vont permettre d'extraire des paramètres quantitatifs (48).

La technique de perfusion de premier passage est la méthode la plus utilisée en pratique courante, et ses avantages principaux sont la reproductibilité et la fiabilité. Les différents paramètres de perfusion qui peuvent être analysés sur une séquence de perfusion de **premier passage** du produit de contraste sont représentés par une courbe à pente ascendante raide, et à pente descendante exponentielle (figure 11) (44).



**Figure 11 Modèle de perfusion pulmonaire**, d'après Langlet *et al*, (45). **T<sub>0</sub>** : temps d'arrivée du produit de contraste dans la coupe après injection, exprimé en secondes ; **TTM** : temps de transit moyen (largeur à mi-hauteur de la courbe), exprimé en secondes ; **TTP** : temps jusqu'au pic, temps correspondant à la valeur au maximum de la variation de contraste, exprimé en secondes ; **BV** : volume sanguin pulmonaire, correspondant à l'aire sous la courbe, exprimé en ml/100 g de tissu ; **BF** : débit sanguin pulmonaire, index de débit sanguin pulmonaire, correspondant au rapport  $PBV/TTM$  (selon le théorème du volume central), exprimé en ml/100g/unité de temps.  
**A gauche** : modèle théorique de perfusion (premier passage)  
**A droite** : courbe en trait plein : modèle de perfusion pulmonaire ; courbe en pointillés serrés : courbe prenant en compte l'effet réservoir de l'interstitium ; courbe en trait discontinu : modèle prenant en compte l'effet de recirculation seul.

Cependant, cette courbe est théorique, et doit être améliorée pour rendre compte de la réalité en tenant compte du fait que :

- les chélates de gadolinium ne sont pas entièrement éliminés au premier passage rénal et, en pratique, il existe un second pic de rehaussement après le premier pic, plus discret que le premier, par **effet de recirculation** des chélates de gadolinium. Cet effet peut s'appliquer aux tissus où il n'existe pas de fuite capillaire de l'agent de contraste, par exemple au niveau de l'encéphale où il existe une barrière hémato-encéphalique.

- dans le cas du poumon, l'agent de contraste diffuse au sein de l'interstitium, et va s'accumuler, exerçant un **effet de « réservoir »** dont la cinétique de décroissance est beaucoup plus lente. L'intensité de rehaussement ne dépend pas seulement du BV (volume sanguin pulmonaire) ou du BF (débit sanguin pulmonaire) mais aussi de la taille du secteur interstitiel et de la perméabilité capillaire.

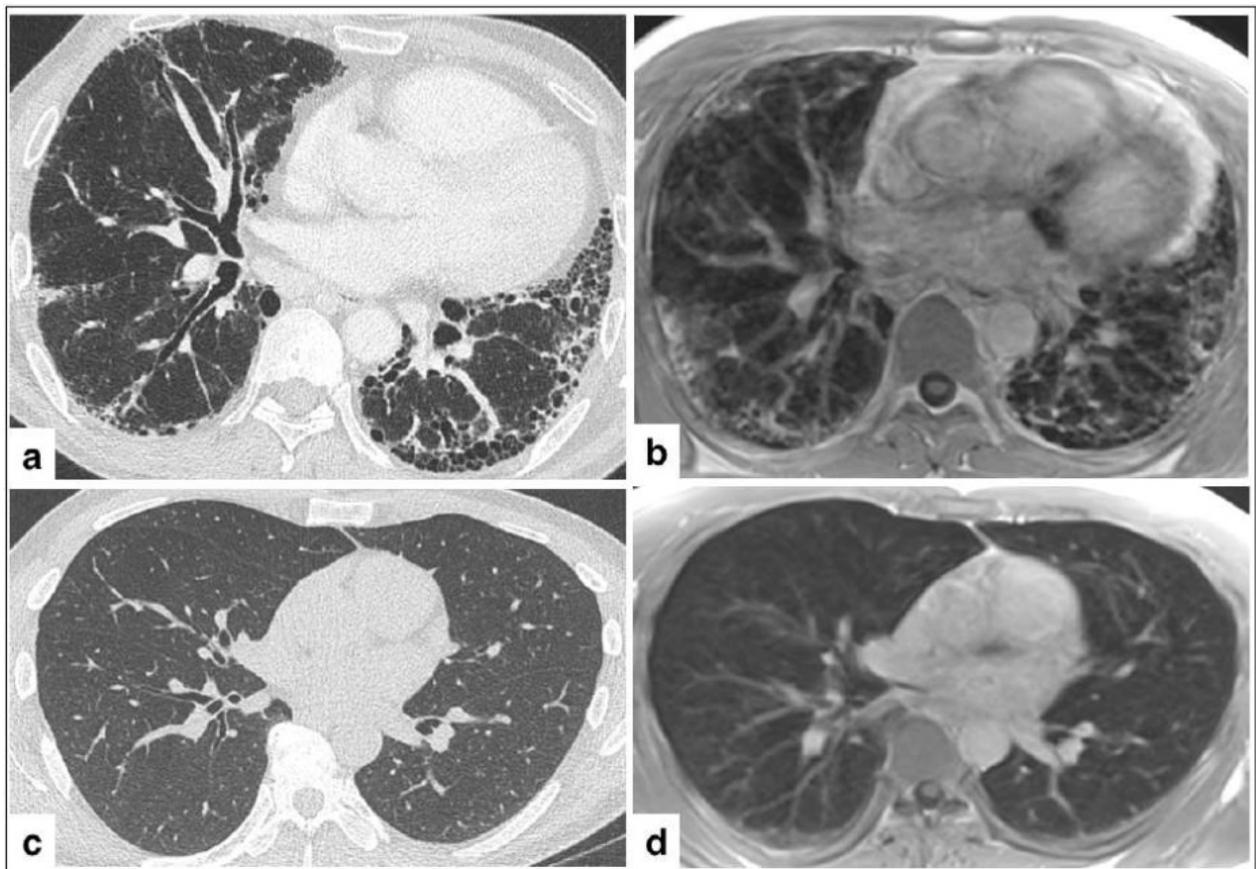
En additionnant les effets de recirculation de produit de contraste et de « réservoir » au sein de l'interstitium, on obtient un nouveau modèle de perfusion (figure 11) proposé par Lenglet *et al* (45) basé sur une publication de Cuenod *et al* (46).

Dans le cas de la FPI, l'hypothèse physiopathologique est qu'il existe une raréfaction de l'épithélium au sein des zones de fibrose, une augmentation de volume du secteur interstitiel et une augmentation de l'extravasation du chélate de gadolinium et ainsi une élévation de signal sur les séquences réalisées au temps tardif.

En 2008, Yi *et al.* (47), avaient observé le rehaussement du parenchyme pulmonaire de PIC et de pneumopathies interstitielles non spécifiques en IRM, à 1, 3, 5 et 10 minutes après injection et comparé les résultats aux données anatomo-pathologiques (sur biopsies chirurgicales étagées). Le BF était significativement plus élevé et le TTP significativement plus court au niveau des lésions d'alvéolite active qu'au niveau des plages de fibrose. On retrouvait ainsi un rehaussement précoce (à 1 et 3 minutes) des lésions d'alvéolite active puis un effet avec « lavage » qui était visualisé sur les séquences plus tardives. Le BF était interprété comme positivement corrélé avec les signes histologiques d'inflammation. Par contre, les lésions fibrosées se rehaussaient plus tardivement et durablement (5 à 10 minutes après injection). Les lésions de fibrose étaient négativement corrélées avec le BF et positivement corrélées avec le rehaussement tardif.

Sur des séquences réalisées entre 10 et 12 minutes après injection, soit au temps tardif, il existait dans cette autre étude une élévation de signal significative du parenchyme pulmonaire au niveau des zones de fibrose chez des patients atteints de FPI en comparaison de sujets contrôles (48).

Dans une précédente étude de l'équipe d'imagerie thoracique bordelaise de Langlet *et al* (45) portant sur des 17 patients FPI avec une atteinte fonctionnelle modérée et 15 témoins le BF moyen normalisé (par patient sur la valeur du marquage aortique) était corrélé avec le CPI ( $\rho=0.56$  ;  $p=0.03$ ) et la DLCO ( $\rho=-0.58$  ;  $p=0.02$ ) ce qui en constituait l'objectif principal. Le rehaussement tardif était significativement supérieur au sein des zones de fibrose (poumon périphérique) par rapport aux sujets témoins (figure 12).



**Figure 12 Comparaison des séquences T1 VIBE réalisées 15 minutes après injection de chélates de gadolinium.** a) et b) Patient de 63 ans atteint de FPI ; c) et d) Patient témoin de 50 ans. a) et c) Coupes TDM ; b) et d) Coupes T1 VIBE correspondantes. D'après Langlet *et al*

## 1.5 Hypothèse de recherche

Une revue récente de la Fleischner society positionne (49) l'IRM thoracique en 1ere intention puis en routine avec séquences adaptées pour les patients atteints de mucoviscidose, l'évaluation de nodules de petite taille et leur composition mais aussi dans l'hypertension pulmonaire.

L'utilisation dans le domaine des pneumopathies interstitielles reste encore à l'étude.

Nous faisons l'hypothèse que l'IRM thoracique ne soit pas inférieure au scanner thoracique dans la caractérisation des lésions élémentaires nécessaires au diagnostic de PIC. Nous faisons également l'hypothèse que l'IRM thoracique fournisse des données plus fonctionnelles, au-delà du simple aspect des lésions morphologiques en combinant plusieurs modes d'acquisition de l'image permettant notamment une évaluation de l'inflammation parenchymateuse pulmonaire.

L'IRM thoracique pourrait permettre une approche non-invasive plus précise des phénomènes fibrosants pulmonaires, une meilleure caractérisation du type d'atteinte, de leur sévérité, lors du suivi ou lors de l'exacerbation, voire prédire la réponse au traitement antifibrosant,

Par conséquent, ce premier travail « exploratoire » pourrait faire envisager d'autres études cherchant ensuite à identifier des profils de patients :

- « progresseurs » rapides ou lents, « exacerbateurs » fréquents ou non
- « répondeurs » ou non répondeurs aux traitements disponibles, de la maladie à l'état stable (pirfénidone, nintedanib), ou de l'exacerbation (corticoïdes, cyclophosphamide). L'IRM thoracique pourrait ainsi avoir un rôle majeur dans la prise de décision thérapeutique future.

## **2 Objectifs de l'étude**

### **2.1 Objectif principal**

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'exactitude diagnostique de l'IRM thoracique (technique index) pour chaque critère radiologique définissant le pattern de « PIC certaine » par rapport à la TDM thoracique (technique de référence) pour le diagnostic de FPI dans une population de patients présentant une PIC certaine, une PIC probable avec preuve anatomo-pathologique, une sarcoïdose stade IV ou une pathologie respiratoire ne comportant pas de réticulation (pneumopathie d'hypersensibilité aiguë ou subaiguë, pneumonie organisée, plaques pleurales isolées).

### **2.2 Objectifs secondaires**

#### **2.2.1 Objectif secondaire n°1**

Évaluer l'exactitude diagnostique des données morphologiques de l'IRM pour classer les patients selon les classifications internationales de 2011 et 2018 soit en « PIC certaine », « PIC probable » et « Diagnostic alternatif à la PIC » pour 2018 et « PIC certaine », « PIC possible » et « Diagnostic alternatif à la PIC » pour 2011 en référence aux données de la TDM.

#### **2.2.2 Objectif secondaire n°2**

Décrire et comparer les données fonctionnelles apportées par les différentes méthodes d'acquisition de l'IRM chez les patients avec une FPI certaine avec l'étude de l'association entre l'étendue et l'intensité du signal T2 (HSV-T2) et la sévérité de l'atteinte clinique et fonctionnelle. Par ailleurs, sera évaluée l'association entre les données quantitatives de perfusion tardive en IRM et la sévérité de l'atteinte clinique et fonctionnelle.

#### **2.2.3 Objectif secondaire n°3**

Mesurer la concordance inter observateur entre les deux lecteurs en IRM avec 3 échelles :

- pour chaque critère radiologique définissant le pattern de PIC
- en utilisant la classification internationale de 2018
- en utilisant la classification internationale de 2011

### 3 Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude diagnostique prospective transversale monocentrique réalisée au CHU de Bordeaux. Cette étude a obtenu un financement de l'Appel d'Offre Interne en 2015 sous l'acronyme PIC'IRM.

#### 3.1 Population d'étude

Les critères d'inclusion étaient : être un patient des 2 sexes, d'âge  $\geq 18$  ans, suivis au CHU de Bordeaux pour lequel a été posé un diagnostic de :

- FPI certaine sur les arguments :  
soit présenter un aspect de « PIC certaine » au TDM sans preuve anatomopathologique  
soit présenter un aspect de « PIC possible » au TDM avec biopsie pulmonaire chirurgicale et analyse anatomopathologique permettant le diagnostic final de FPI
- Sarcoïdose stade IV a été posé après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire
- Pneumopathie d'hypersensibilité aigüe ou subaigüe a été posé sur un faisceau d'argument après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire
- Pneumonie organisée a été posé sur un faisceau d'argument après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire
- Patient exposé à l'amiante pour lequel un diagnostic de plaques pleurales isolées a été posé après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire ou avec un scanner de suivi normal

Par ailleurs, les patients devaient être capables de supporter le décubitus dorsal  $> 30$  minutes, en cas d'âge compatible avec la procréation pour les sujets féminins une contraception efficace était obligatoire, les patients devaient être affiliés ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale et devaient présenter leur consentement libre, éclairé et écrit signé par le participant et l'investigateur (au plus tard le jour de l'inclusion et avant tout examen nécessité par la recherche).

Les critères de non-inclusion juridiques étaient : être un sujet privé de liberté par décision judiciaire ou administrative, être un majeur protégé par la loi, être un sujet non affilié à un régime de sécurité sociale, ou non bénéficiaire d'un tel régime, être un sujet en période d'exclusion relative par rapport à un autre protocole.

Il existait également des critères de non inclusion liés à l'utilisation de l'IRM : être un sujet porteur de pacemaker ou défibrillateur implantable, de corps étranger métallique intraoculaire, de clip métallique intracrânien, de prothèse valvulaire cardiaque type Starr-Edwards pré 6000, ou de dispositif biomédical type pompe à insuline ou neurostimulateur ; être un sujet claustrophobe ou dans l'impossibilité de rester en position allongée immobile pendant 30 minutes, présenter une hypersensibilité au gadolinium, présenter une insuffisance rénale avec clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min ou être une femme enceinte ou allaitante.

Les patients ont été sélectionnés au décours de réunions de concertation pluridisciplinaires de pathologies pulmonaires interstitielles.

Ils participaient à une visite de pré-inclusion entre J-15 et J-0 de l'inclusion, au cours de laquelle, dans le cadre du soin courant, étaient réalisés :

- un examen clinique, avec mesure du poids et des constantes,
- une évaluation du score OMS,
- un recueil des antécédents respiratoires personnels et familiaux, avec quantification du tabagisme,
- la liste des traitements en cours
- un auto-questionnaire de dyspnée NYHA,
- un bilan biologique avec une gazométrie artérielle en air ambiant ou sous oxygène selon l'état clinique du patient, une NFS, un ionogramme sanguin, une urémie, une créatininémie, un BNP et une CRP
- des EFR avec spirométrie, pléthysmographie et mesure de la diffusion du CO
- un test de marche de 6 minutes

### 3.2 Taille de l'étude

L'objectif principal était la mesure de l'exactitude diagnostique (sensibilité et spécificité) de l'IRM thoracique par rapport au TDM thoracique pour le diagnostic de FPI dans une population de patients présentant soit une PIC certaine, soit une PIC possible avec biopsie, soit une sarcoïdose stade IV ou des pathologies respiratoires sans réticulation sur 4 critères radiologiques.

Les caractéristiques et potentiels de recrutement de chaque population sont décrits dans le Tableau 7.

**Tableau 7. Nombre de patients à inclure par groupe**

Critères radiologiques :	PIC certaine N=18	PIC possible avec biopsie FPI N=7	Sarcoïdose stade IV N=15	Pathologies respiratoires sans réticulation (PRR) N=20
1. Prédominance sous-pleurale basale	1	1	0	0
2. Réticulations	1	1	0	0
3. Rayon de miel avec ou sans bronchectasies par traction	1	0	1	0
4. Absence de signe incompatible avec une PIC	1	1	0	0

Le nombre de patient à inclure pour évaluer l'exactitude diagnostique pour chaque critère, il faut comparer les patients présentant le critère aux patients ne l'ayant pas à savoir :

- Prédominance sous-pleurale basale : PIC certaine + PIC possible (N=25) comparé à sarcoïdose + PRR (N=35)
- Réticulation : PIC certaine + PIC possible + Sarcoïdose (N=40) comparé à PRR (N=20)
- Rayon de miel : PIC certaine + sarcoïdose (N=33) comparé à PIC possible + PRR (N=27)
- Absence de signes incompatibles avec une PIC : PIC certaine + PIC possible (N=25) comparé à sarcoïdose + PRR (N=35)

### 3.3 Procédure à l'étude

#### 3.3.1 Protocoles d'IRM :

La procédure à l'étude est l'IRM pulmonaire, réalisée sur un aimant 1.5T (Avanto, Siemens®) avec une antenne corporelle 18 canaux. Les patients étaient disposés en décubitus dorsal. Le protocole d'examen durait en moyenne 40 minutes.

##### 3.3.1.1 UTE VIBE

Après des séquences de localisation de basse résolution, était réalisée sur l'ensemble du thorax une séquence UTE SPIRAL VIBE, sans reconstruction itérative, avec les paramètres suivants : TR/TE/angle de bascule = 4,1ms/0,07ms/5°. L'acquisition native était réalisée dans le plan coronal du fait de l'encodage en mode Cartésien du plan de coupe. Une synchronisation aux mouvements respiratoires était réalisée grâce à un navigateur.

##### 3.3.1.2 T2 hight

La séquence utilisée est nommée T2 BLADE en respiration libre, et en utilisant un marquage prospectif en fin d'expiration normale avec les paramètres : TR/TE/angle de bascule = 4.1ms/0.07ms/5°; acquisition dans la plan coronal ; taille de voxel = 1x1x1 mm<sup>3</sup>; temps d'acquisition de 6-7 minutes.

La procédure de traitement de l'image a été décrite en introduction.

##### 3.3.1.3 Perfusion

Les séquences VIBE réalisées avant et après injection présentaient les mêmes caractéristiques (TR : 3,37 ms, TE : 1,28 ms, épaisseur de coupe : 3mm, angle de bascule : 8°, matrice : 224 x 256 pixels, champ de vue : 320 x 280 mm, 80 coupes axiales permettant de couvrir le thorax entier, acquisition parallèle avec un facteur d'accélération de 2) et pouvaient être soustraites l'une à l'autre pour ne mettre en évidence que le rehaussement lié à l'injection de chélate de gadolinium.

L'injection de chélates de gadolinium consistait en la réalisation d'un bolus intra veineux d'acide gadotérique (Dotarem®; Laboratoire Guerbet, Villepinte, France) à 0,05 mmol.kg<sup>-1</sup> suivi de 20 ml de sérum physiologique, injectés au débit de 5ml.s<sup>-1</sup> par un système automatisé (Accutron MR; Medtron AG, Saarbrücken, Germany).

#### 3.3.2 Procédure de comparaison par TDM

La procédure de comparaison et donc de référence est la tomodensitométrie (TDM), réalisée sur un appareil comportant 16 (Sensation 16, Siemens®) ou 64 canaux (Definition 64, Siemens®), sans injection de produit de contraste en l'absence d'autre indication du scanner nécessitant l'injection de produit de contraste, en inspiration bloquée, avec des constantes adaptées au poids et à la taille des patients (100-120 kV, 50-60 mAs). Les images ont été reconstruites en coupes de 1 mm tous les 1 mm, avec filtres passe-haut et passe-bas.

Le scanner réalisé sans injection de produit de contraste n'a pas de contre-indication formelle, seulement des précautions d'emploi liées à son caractère irradiant. Une attention toute particulière doit être portée aux sujets jeunes ainsi qu'aux femmes en âge de procréer, et le principe ALARA (« As Low As Reasonably Achievable ») a été systématiquement appliqué.

## 3.4 Statistiques

Les données ont été analysées par l'équipe de l'Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche clinique et épidémiologique (USMR).

L'analyse a été faite sur données disponibles et aucune stratégie de remplacement des données manquantes n'a été envisagée.

Tous les tests ont été effectués au risque d'erreur de première espèce  $\alpha = 5\%$ .

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectif et de fréquence et les intervalles de confiance à 95% ont été estimés d'après la loi binomiale exacte.

Les variables quantitatives ont été décrites en termes d'effectif, moyenne, écart-type, médiane, minimum, maximum, 1er et 3ème quartiles.

Les variables qualitatives ont été comparées entre les groupes par le test du Chi-deux, du Chi-deux corrigé ou de Fisher exact, selon les valeurs des effectifs attendus sous l'hypothèse d'indépendance. Un modèle de régression logistique ou polytomique a été utilisé afin de prendre en compte les variables d'ajustement si nécessaire. L'hypothèse de log-linéarité de l'association a été systématiquement vérifiée. Dans le cas de données appariées, le test de McNemar a été utilisé. En cas d'effectifs faibles, un coefficient de Spearman a été utilisé.

Les variables quantitatives ont été comparées entre les groupes par le test de Student si les conditions de validité du test étaient respectées (distribution normale, variances homogènes). Si les variances étaient inégales entre les deux groupes, un test de Student pour variances inégales a été utilisé. Si la distribution n'était pas normale, un test de Wilcoxon a été utilisé. Un modèle de régression linéaire a été utilisé afin de prendre en compte les variables d'ajustement si nécessaire. Les conditions d'application du modèle (normalité et homoscedasticité des résidus) ont été étudiées. Une transformation de la variable a pu être envisagée si nécessaire.

### 3.4.1 Critères d'exactitude diagnostique

En accord avec la littérature, pour chacun des critères radiologiques définissant le critère de jugement principal une sensibilité acceptable a été estimée de 65% soit une borne inférieure de l'intervalle de confiance de la sensibilité supérieure ou égale à 65%.

Concernant la spécificité, la valeur définie comme acceptable a été estimée à 75% soit une borne inférieure de l'intervalle de confiance de la spécificité supérieure ou égale à 75%.

Pour la sensibilité, sous ces hypothèses, pour la prédominance sous-pleurale basale et l'absence de signe incompatible avec une PIC (cas où le nombre de patients est le plus faible N=25), l'intervalle de confiance à 95% selon la loi binomiale exacte de la sensibilité est alors de : IC sensibilité = [0.69 ; 0.97].

Pour la spécificité, sous ces hypothèses, pour les réticulations (cas où le nombre de patients est le plus faible N=20), l'intervalle de confiance à 95% selon la loi binomial exacte de la spécificité sera alors de : IC spécificité = [0.75 ; 1].

### **3.4.2** Concordance inter observateur

La concordance inter-observateurs a été évaluée entre les deux relecteurs indépendants (tous les patients inclus dans l'étude sont concernés).

Cette concordance a été évaluée en utilisant le coefficient Kappa et son intervalle de confiance bilatéral à 95% selon la loi binomiale exacte. Classiquement, on considère l'accord satisfaisant si la borne inférieure de cet intervalle est supérieure à 0.60 (50).

### **3.4.3** Logiciel statistique utilisé

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS® (version n°9.4).

## 4 Résultats

### 4.1 Caractéristiques de la population

Les patients ont été inclus de Juillet 2016 à Aout 2020.

Soixante patients ont été inclus comme prévu par l'étude, il n'y a pas eu de déviation au protocole et la population de l'étude comportait 15 patients atteints de sarcoïdoses stade IV, 20 patients sans réticulation, 18 PIC certaines et 7 PIC possibles.

Les patients inclus dans l'étude étaient majoritairement des hommes, d'âge moyen de 63,5 ans. Les caractéristiques principales recueillies pour les patients lors de la visite de pré-inclusion sont compilées dans le Tableau 8.

**Tableau 8. Caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion**

<b>Caractéristique des patients :</b>	
Age (années) (moyenne $\pm$ DS)	63.5 $\pm$ 12.3
Sexe masculin (n, %)	46/60 (76.7%)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) (moyenne $\pm$ DS)	26.5 $\pm$ 4.3
Statut Tabagique : (n, %)	
- Non-fumeur	17/60 (28.3%)
- Sevré	40/60 (66.7%)
- Actif	3/60 (5.0%)
Nombre de paquets-années (moyenne $\pm$ DS)	21.0 $\pm$ 14.0
Score mMRC (n, %):	
- 0	16/60 (26.7%)
- 1	21/60 (35.0%)
- 2	13/60 (21.7%)
- 3	9/60 (15.0%)
- 4	1/60 (1.7%)
Présence de râles crépitants (n, %)	29/60 (48.3%)

Les données biologiques des patients de l'étude sont consultables dans l'annexe 1 et les antécédents et traitements en cours dans l'annexe 2.

Les données fonctionnelles sont rapportées dans le Tableau 9. Ces chiffres de moyenne et écart-type regroupent des données de patients suivis et traités pour une maladie respiratoire et des patients asymptomatiques consultant dans le cadre de maladie professionnelle.

**Tableau 9. Caractéristiques fonctionnelles des patients**

Données fonctionnelles :	Litres :	% de la théorique
	Moyenne $\pm$ Écart-type	Moyenne $\pm$ Écart-type
VEMS	2.21 $\pm$ 0.81	76.8 $\pm$ 22.3
CVF	2.85 $\pm$ 0.98	79.0 $\pm$ 21.9
VEMS/CVF	77.6 $\pm$ 10.8	
CPT	4.90 $\pm$ 1.48	78.4 $\pm$ 20.9
VR	2.23 $\pm$ 1.22	83.6 $\pm$ 34.0
DLCO		55.6 $\pm$ 30.0
Distance parcourue au test de marche	416.9 $\pm$ 110.1	86.7 $\pm$ 20.8

Les données cliniques, anamnestiques et fonctionnelles des patients porteurs d'une FPI sont présentées dans le tableau 10.

**Tableau 10. Caractéristiques cliniques et fonctionnelles des patients FPI de l'étude**

	<b>PIC Certaine (n = 18)</b>	<b>PIC possible (n = 7)</b>	<b>Total (n = 25)</b>
<b>Age (années) (Moyenne ± DS)</b>	72,0 (± 6,7)	68,6 (± 10,3)	71 (± 7,8)
<b>Sexe Masculin (n, %)</b>	17 (94,4%)	6 (85,7%)	23 (92%)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) (Moyenne ± DS)</b>	26,8 (± 4,7)	29,9 (± 3,0)	27,7 (± 4,5)
<b>Statut tabagique : (n, %)</b>			
Non-fumeur	3 (16,7%)	2 (28,5%)	5 (20%)
Sevré	15 (83,3%)	4 (57,1%)	19 (76%)
Actif	0	1 (14,3%)	1 (4,0%)
<b>Paquet-année (Moyenne ± DS)</b>	30,6 (± 25,2)	18,3 (± 16,7)	27,1 (± 23,5)
<b>Râles crépitants (n, %)</b>	18 (100%)	6 (85,7%)	24 (96%)
<b>Oxygénothérapie (n,%)</b>			
Au repos	6 (33,3%)	2 (26,6%)	8 (32,0%)
A l'effort	7 (38,9%)	2 (26,6%)	9 (36,0%)
<b>Dyspnée mMRC (n, %)</b>			
0	4 (22,2%)	0 (0%)	4 (16,0%)
1	4 (22,2%)	2 (28,5%)	6 (24,0%)
2	6 (33,3%)	3 (42,9%)	9 (36,0%)
3	4 (22,2%)	1 (14,2%)	5 (20%)
4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>CVF (L) (Moyenne ± DS)</b>	2,36 (± 0,60)	2,52 (± 0,58)	2,42 (± 0,59)
<b>CVF (%) (Moyenne ± DS)</b>	66,8 (± 16,1)	77,3 (± 23,6)	69,8 (± 18,6)
<b>VEMS (L) (Moyenne ± DS)</b>	1,94 (± 0,46)	2,09 (± 0,46)	1,98 (± 0,45)
<b>VEMS (%) (Moyenne ± DS)</b>	72,8 (± 17,4)	80,6 (± 20,2)	74,6 (± 18,4)
<b>CPT (L) (Moyenne ± DS)</b>	4,09 (± 0,95)	4,51 (± 0,87)	4,22 (± 0,95)
<b>CPT (%) (Moyenne ± DS)</b>	63,2 (± 13,5)	73,5 (± 14,8)	66,0 (± 14,7)
<b>VR (L) (Moyenne ± DS)</b>	1,58 (± 0,49)	1,80 (± 0,44)	1,65 (± 0,49)
<b>VR (%) (Moyenne ± DS)</b>	65,0 (± 19,4)	75,7 (± 19,4)	65,0 (± 19,2)
<b>DLCO (%) (Moyenne ± DS)</b>	30,4 (± 11,8)	45,7 (± 17,9)	34,7 (± 15,1)
<b>Test de marche :</b>			
Distance parcourue (m) (Moyenne ± DS)	385,4 (± 110,8)	371,7 (± 80,7)	380,2 (± 103,1)
% de la théorique ((Moyenne ± DS)	81 (± 18)	95 (± 22)	85 (± 20)
<b>Traitement antifibrosant :</b>			
Pirféridone (n, %)	7 (38,9%)	2 (28,5%)	9 (36,0%)
Nintédanib (n, %)	4 (22,2%)	3 (42,9%)	7 (28,0%)

A noter que 9 patients FPI sur 25 recevaient de la Pirféridone et 7 patients sur 25 recevaient du Nintédanib au moment du recueil. Toute exposition antérieure avec un délai supérieur à 6 mois n'a pas été retenue.

Le diagramme de flux est présenté dans la figure 13.

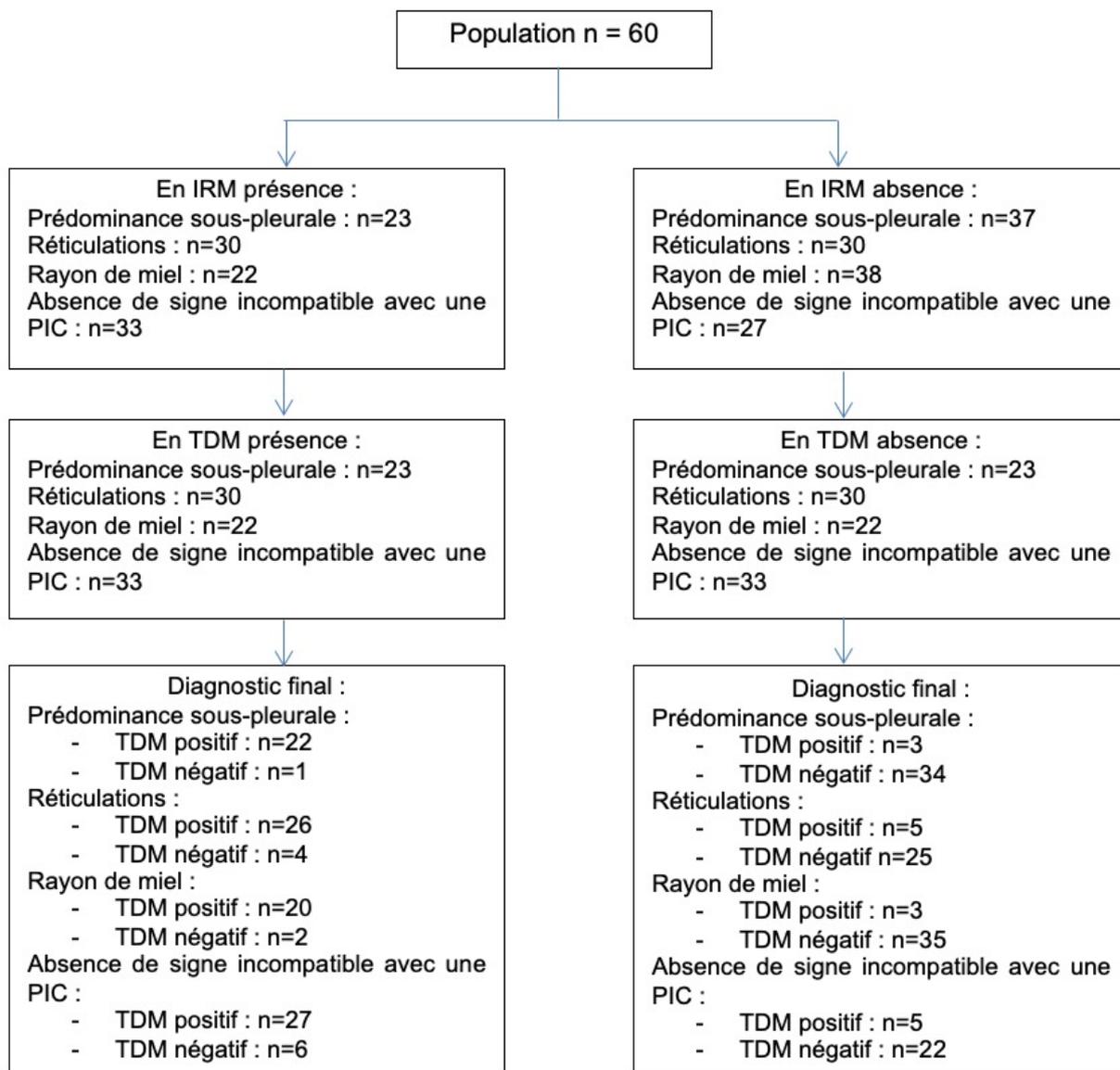


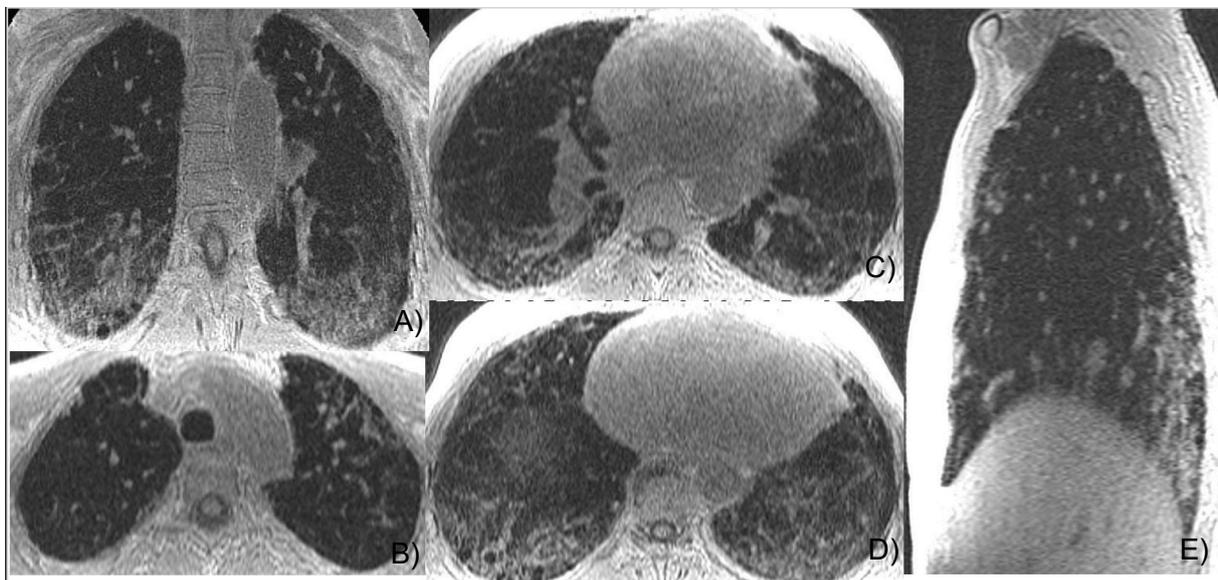
Figure 13. Diagramme de flux selon les recommandations STARD

Une relecture des 60 TDM a été réalisée par le Dr Dournes (radiologue avec 10 ans d'expérience en imagerie thoracique), avec cotation des items présents dans les classifications diagnostiques de la FPI de 2011 et de 2018. Cette lecture a été considérée comme référence pour toutes les analyses de l'étude et est rapportée dans le Tableau 11.

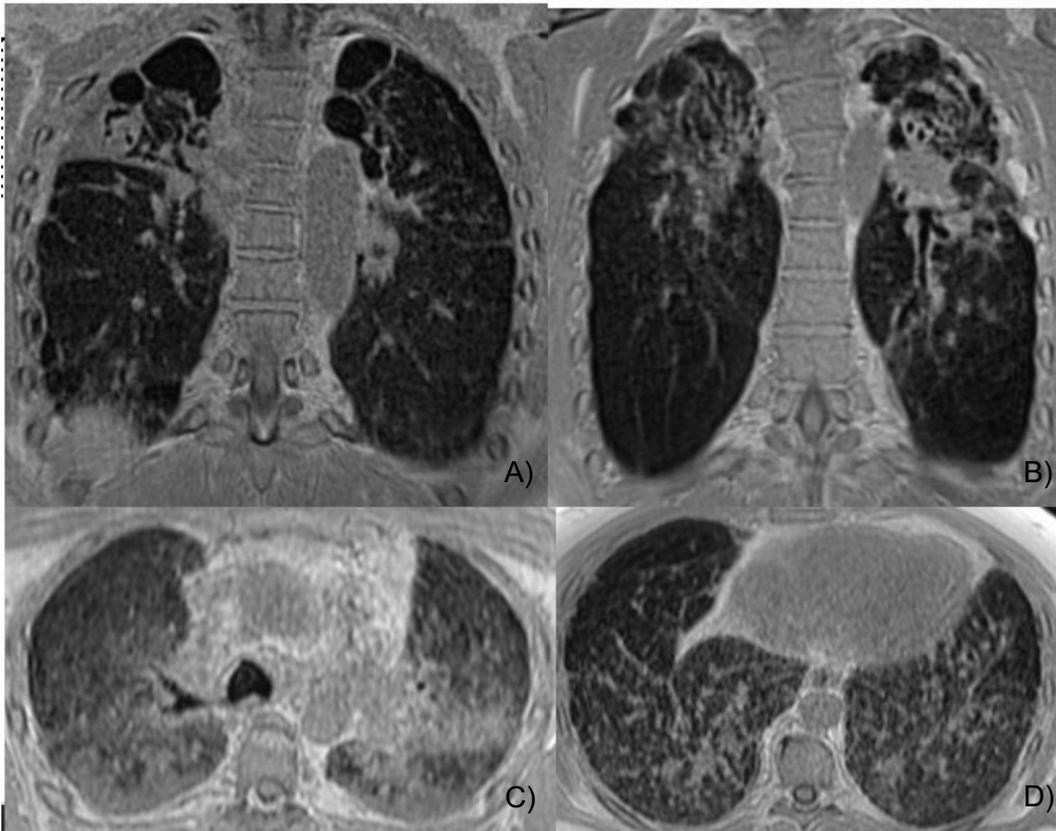
**Tableau 11. Données relatives à la TDM : Présence ou absence anomalie structurale**

<b>Critère</b>	<b>N (%)</b>
<b>Prédominance sous pleurale basale</b>	25 (41,7%)
<b>Réticulation</b>	31 (51,7%)
<b>Rayon de miel</b>	23 (38,3%)
<b>Bronchioectasie</b>	26 (43,3%)
<b>Absence de signe incompatible avec une PIC</b>	32 (53,3%)
<b>Présence de signe suggérant un diagnostic alternatif à la PIC</b>	
Prédominance aux sommets ou à la partie moyenne	9 (15%)
Prédominance péri-bronchovasculaires	16 (26,7%)
Opacités en verre dépoli plus étendues que les réticulations	9 (15%)
Micronodules profus	6 (10%)
Kystes non contigus	0
Atténuation diffuse en mosaïque / trappage aérique	4 (6,7%)
Condensation segmentaire ou lobaire	16 (26,7%)

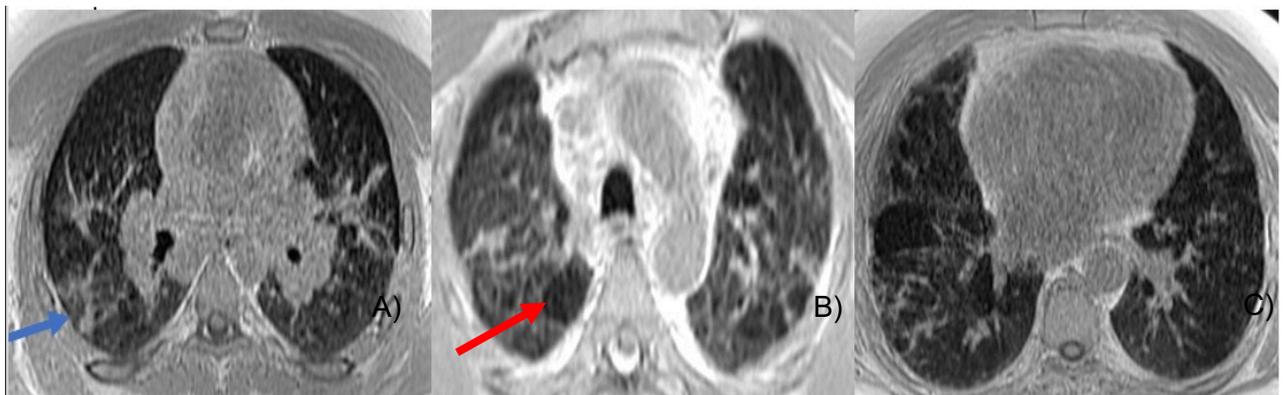
Des exemples d'imageries obtenues par les séquences UTE sont présentés dans la figure 14 (pour une PIC certaine), dans la figure 15 (pour des imageries de sarcoïdose stade IV) et dans la figure 16 (autres signes recherchés lors de l'étude).



**Figure 14. Patient FPI avec un pattern de PIC certaine en séquence UTE.** A) coupe coronale avec rayon de miel en base droite et prédominance sous pleurale des lésions. B, C et D) coupes axiales illustrant les réticulations sous pleurales, des bronchioectasies et du rayon de miel en base droite. E) coupe sagittale objectivant le gradient apico-basal.



**Figure 15. Imageries en séquence UTE provenant de patients porteurs d'une sarcoïdose stade IV.** A) coupe coronale avec destruction parenchymateuse et fibrose apico-postérieure compliquée d'un grelot aspergillaire du lobe supérieur droit. B) coupe coronale avec grelot aspergillaire apical droit. C) coupe axiale objectivant du verre dépoli diffus. D) coupe axiale avec épaissement septaux micronodulaires et micronodules confluents



**Figure 16. Coupes axiales en UTE pour description de lésions élémentaires.** A) pneumopathie organisée avec signe de l'atoll (flèche bleue). B) Lobule piégé (flèche rouge) C) Réticulations intra-lobulaires

## 4.2 Objectif principal

La 1<sup>ère</sup> relecture des imageries IRM a été réalisée par le Dr Dournes et l'estimation des paramètres d'exactitude diagnostique pour chaque critère définissant la PIC selon la classification de 2011 (car correspondant aux critères d'inclusion) sont présentés dans le Tableau 12.

L'hypothèse de recherche était vérifiée pour chaque critère radiologique diagnostique du pattern de PIC pour la 1<sup>ère</sup> relecture car la sensibilité de chaque critère était supérieure à 65% et la spécificité était supérieure à 75%.

Nous avons donc des performances d'exactitude diagnostique comparables entre TDM thoracique et IRM en terme de description morphologique des anomalies radiologiques à savoir la prédominance sous pleurale basale, la présence de rayon de miel, la présence de réticulations intra lobulaires et l'absence de signe incompatible avec une PIC.

**Tableau 12. Estimation des paramètres d'exactitude diagnostique pour le relecteur n°1**

Critère	Se (%) IC <sub>95%</sub>	Sp (%) IC <sub>95%</sub>	VPP (%) IC <sub>95%</sub>	VPN (%) IC <sub>95%</sub>
Prédominance sous-pleurale basale	88,0 [68.8 ; 97.5]	97,1 [85.1 ; 99.9]	95,7 [78.1 ; 99.9]	91,9 [78.1 ; 98.3]
Réticulations	83,9 [66.3 ; 94.6]	86,2 [68.3 ; 96.1]	86,7 [69.3 ; 96.2]	83,3 [65.3 ; 94.4]
Rayon de miel	87,0 [66,4 ; 97,2]	94,6 [81,8 ; 99,3]	90,9 [70,8 ; 98,9]	92,1 [78,6 ; 98,3]
Absence de signe incompatible	87,0 [66,4 ; 97,2]	94,6 [81,8 ; 99,3]	90,9 [70,8 ; 98,9]	92,1 [78,6 ; 98,3]

La 2<sup>nde</sup> relecture a été réalisée par mes soins (interne de pneumologie avec 5 ans d'expérience en imagerie thoracique) et les données sont rapportées dans le tableau 13.

Le critère de jugement principal est positif pour la Sensibilité de présence de rayon de miel et l'absence de signe incompatible avec une Sensibilité de 91,3% mais la spécificité pour ces critères n'est pas significative.

Par contre, concernant les réticulations les performances statistiques sont les moins bonnes avec une spécificité seulement de 48,3 (IC95% 29,5 ; 67,5).

**Tableau 13. Estimation des paramètres d'exactitude diagnostique pour le relecteur n°2**

Critère	Se (%) IC <sub>95%</sub>	Sp (%) IC <sub>95%</sub>	VPP (%) IC <sub>95%</sub>	VPN (%) IC <sub>95%</sub>
Prédominance sous-pleurale basale	80,0 [59,3 ; 93,17]	80,0 [63,06 ; 91,6]	74,1 [53,7 ; 88,89]	84,9 [68,1 ; 94,9]
Réticulations	83,9 [66,3 ; 94,6]	48,3 [29,5 ; 67,5]	63,4 [46,9 ; 77,9]	73,7 [48,8 ; 90,9]
Rayon de miel	91,3 [72,0 ; 98,9]	83,8 [68,0 ; 93,8]	77,8 [57,7 ; 91,3]	93,9 [79,8 ; 99,3]
Absence de signe incompatible	91,3 [72,0 ; 98,9]	83,8 [68,0 ; 93,8]	77,8 [57,7 ; 91,4]	93,9 [79,8 ; 99,6]

## 4.3 Objectifs secondaires

### 4.3.1 Objectif secondaire numéro 1

Cet objectif avait pour but de d'évaluer l'exactitude diagnostique de l'IRM thoracique pour classer les patients selon les classifications internationales de 2011 et 2018 soit en « PIC certaine », « PIC probable » et « Diagnostic alternatif à la PIC » pour 2018 et « PIC certaine », « PIC possible » et « Diagnostic alternatif à la PIC » pour 2011 en référence aux données de la TDM.

Pour les données fournies par le relecteur 1, la sensibilité était de de 83,3% (IC95% [58,6 ; 96,4]) et la spécificité de 92,9% (IC95% [80,5 ; 98,5]) pour classer les patients en PIC certaine sans différence significative entre les deux classifications. Les 18 patients inclus sur le critère de présenter une PIC certaine étaient bien classés en PIC certaine par l'IRM .

De même pour exclure le diagnostic radiologique de PIC, les performances diagnostiques étaient une sensibilité de 92,3 % (IC95% [79,1 ; 98,4]) et une spécificité de 81,0% (IC95% [58,1 ; 94,6]).

Les performances étaient moins bonnes si l'on s'attarde sur les diagnostics de PIC probable ou possible (présentées ici ensemble mais bien comparées dans la base de données à partir des critères diagnostiques radiologiques de chaque classification). A noter que pour le critère de PIC probable, il n'y avait pas de faux positif donc le test de McNemar n'était pas réalisable.

Les données sont rapportées dans le tableau 14.

**Tableau 14. Exactitude diagnostique de l'IRM thoracique par rapport à la TDM thoracique pour classer les patients selon les recommandations 2011 et 2018 : 1<sup>er</sup> relecteur**

	Se (%) IC <sub>95%</sub>	Sp (%) IC <sub>95%</sub>	VPP (%) IC <sub>95%</sub>	VPN (%) IC <sub>95%</sub>
<b>PIC certaine</b>				
Classification 2011	83,3 [58,6 ; 96,4]	92,9 [80,5 ; 98,5]	83,3 [58,6 ; 96,4]	92,9 [80,5 ; 98,5]
Classification 2018	83,3 [58,6 ; 96,4]	92,9 [80,5 ; 98,5]	83,3 [58,6 ; 96,4]	92,9 [80,5 ; 98,5]
p-value	0,0047	< 0,0001	0,0047	< 0,0001
<b>PIC Probable ou Possible</b>				
Classification 2011	66,7 [9,4 ; 99,2]	100,0 [93,7 ; 100,0]	100 [15,8 ; 100,0]	98,3 [90,8 ; 100,0]
Classification 2018	66,7 [9,4 ; 99,2]	100,0 [93,7 ; 100,0]	100 [15,8 ; 100,0]	98,3 [90,8 ; 100,0]
p-value	0,56			< 0,0001
<b>Diagnostic alternatif à la PIC</b>				
Classification 2011	92,3 [79,1 ; 98,4]	81,0 [58,1 ; 94,6]	90,0 [76,3 ; 97,2]	85,0 [62,1 ; 96,8]
Classification 2018	92,3 [79,1 ; 98,4]	81,0 [58,1 ; 94,6]	90,0 [76,3 ; 97,2]	85,0 [62,1 ; 96,8]
p-value	< 0,0001	0,0046	< 0,0001	0,0017

Concernant l'analyse à partir de la relecture n°2, pour le diagnostic de PIC certaine, la spécificité était élevée et significative (92,9% IC [80,5 ; 98,5]) mais la sensibilité était équivoque soit 50%.

Pour exclure le diagnostic de PIC, la sensibilité était de 79,5% [63 ,5 ; 76,2] et la spécificité de 76,2% [52,8 ; 86,1]. Ces performances diagnostiques n'étaient pas significatives mais il n'y avait pas de différence entre les deux classifications.

Les données fournies par le relecteur 2 sont rapportées dans le Tableau 15.

**Tableau 15. Exactitude diagnostique de l'IRM thoracique par rapport à la TDM thoracique pour classer les patients selon les recommandations 2011 et 2018, 2ème relecteur**

	Se (%)	IC <sub>95%</sub>	Sp (%)	IC <sub>95%</sub>	VPP (%)	IC <sub>95%</sub>	VPN (%)	IC <sub>95%</sub>
<b>PIC certaine</b>								
Classification 2011	50,0	[26,0 ;	92,9	[80,5 ;	75,0	[42,8 ;	81,2	[67,4 ;
	74,0]		98,5]		94,5]		91,1]	
Classification 2018	50,0	[26,0 ;	92,9	[80,5 ;	75,0	[42,8 ;	81,2	[67,4 ;
	74,0]		98,5]		94,5]		91,1]	
p-value	1,000		< 0,0001		0,0833		< 0,0001	
<b>PIC Probable/Possible</b>								
Classification 2011	100,0	[29,2 ;	79,0	[66,1 ;	100,0	[73,6 ;	93,7	[82,8 ;
	100,0]		88,6]		100,0]		98,7]	
Classification 2018	100,0	[29,2 ;	79,0	[66,1 ;	100,0	[73,6 ;	93,7	[82,8 ;
	100,0]		88,6]		100,0]		98,7]	
p-value			< 0,0001				< 0,0001	
<b>Diagnostic alternatif à la PIC</b>								
Classification 2011	79,5	[63,5 ;	76,2	[52,8 ;	86,1	[70,5 ;	66,7	[44,7 ;
	90,7]		91,8]		95,3]		84,4]	
Classification 2018	79,5	[63,5 ;	76,2	[52,8 ;	86,1	[70,5 ;	66,7	[44,7 ;
	90,7]		91,8]		95,3]		84,4]	
p-value	0,0002		0,0164		< 0,0001		0,1025	

Au total, il n'y avait pas de différence de répartition des patients selon que l'on utilise la classification de 2011 ou de 2018 malgré l'évolution des critères scanographiques (réticulations présentes en 2011 comme obligatoires, et bronchiolectasies présentes comme obligatoires en 2018) en se basant sur les relectures des IRM thoraciques.

#### 4.3.2 Objectif secondaire numéro 2

Les données cliniques fonctionnelles (EFR et test de marche) ont été comparées aux données fonctionnelles IRM pour les patients inclus avec le pattern scanographique de PIC certaine.

On retrouvait une corrélation significative entre le T2-HSV (intensité du signal T2) et la CVF en L et en pourcentage de la théorique.

Concernant la DLCO et le test de marche les valeurs n'étaient pas significatives.

Les données concernant l'évaluation du signal T2-HSV et la corrélation avec les données cliniques sont présentées dans le Tableau 16.

**Tableau 16. Corrélation entre l'intensité du signal T2 et les paramètres de sévérité fonctionnelle**

Paramètre étudié	Effectif	$\rho$	IC <sub>95%</sub> ( $\rho$ )	p value (H0 : $\rho = 0$ )
CVF (%)	14	- 0,7	[- 0,9 ; - 0,3]	0,0039
CVF (L)	14	- 0,7	[- 0,9 ; - 0,2]	0,0071
DLCO (%)	12	- 0,5	[- 0,8 ; - 0,1]	0,0958
Distance parcourue au test de marche	8	- 0,6	[- 0,9 ; - 0,2]	0,1252
Pourcentage de la valeur théorique de la distance parcourue au test de marche	8	- 0,3	[- 0,8 ; - 0,5]	0,4354

En outre, on notait une corrélation négative significative entre la CVF en pourcentage de la théorique et la rehaussement tardif en IRM.

Les données concernant le rehaussement tardif en IRM et la corrélation aux données fonctionnelles sont présentées dans le Tableau 17.

**Tableau 17. Corrélation entre l'étendue du rehaussement tardif et de la sévérité fonctionnelle**

Paramètre étudié	Effectif	$\rho$	IC <sub>95%</sub> ( $\rho$ )	p value (H0 : $\rho = 0$ )
<b>CVF (%)</b>	10	- 0,7	[- 0,9 ; - 0,1]	0,0290
<b>CVF (L)</b>	10	- 0,3	[- 0,8 ; - 0,4]	0,4133
<b>DLCO (%)</b>	9	- 0,5	[- 0,9 ; - 0,3]	0,2038
<b>Distance parcourue au test de marche</b>	6	- 0,2	[- 0,9 ; - 0,7]	0,6825
<b>Pourcentage de la valeur théorique de la distance parcourue au test de marche</b>	6	- 0,5	[- 0,9 ; - 0,5]	0,3161

### 4.3.3 Objectif secondaire numéro 3

Les deux relectures IRM ont été comparées entre elles, pour chaque critère radiologique de la classification de 2011 et pour classer les patients selon les classifications de 2018 et de 2011.

Le coefficient de corrélation concernant la mise en évidence du rayon de miel était de 0,30 [0,08 ; 0,52] entre les deux relecteurs avec 0,38 [0,16 ; 0,60] concernant la présence d'un signe incompatible avec une PIC.

Par contre, concernant la mise en évidence d'un gradient apico-basal des lésions, le coefficient de corrélation était de 0,59 [0,39 ; 0,80].

Néanmoins il n'y avait aucune différence entre les 2 relectures IRM pour classer les patients selon la recommandation de 2018 par rapport à celle de 2011. La corrélation était la plus faible pour le diagnostic de PIC probable et de PIC possible.

Toutes les données de corrélation sont présentées dans le tableau 18.

**Tableau 18. Estimation de la concordance entre les 2 relecteurs sur l'analyse des données IRM**

Critères radiologiques :	Kappa	IC95% (Kappa)
Prédominance sous pleurale basale	0.59	[0.39 ; 0.80]
Présence de réticulations	0.30	[0.08 ; 0.52]
Présence de rayon de miel	0.42	[0.19 ; 0.66]
Absence de signe incompatible avec une PIC	0.38	[0.16 ; 0.60]
<b>Classification 2018 :</b>		
PIC certaine	0.39	[0.13 ; 0.64]
PIC probable	-0.06	[-0.14 ; 0.01]
Diagnostic alternatif	0.64	[0.44 ; 0.84]
<b>Classification 2011 :</b>		
PIC certaine	0.39	[0.13 ; 0.64]
PIC possible	-0.06	[-0.14 ; 0.01]
Présence de signe incompatible avec la PIC	0.64	[0.44 ; 0.84]

## 5 Discussion

Notre étude a montré la non infériorité de l'IRM pulmonaire par rapport au TDM thoracique concernant l'identification et la caractérisation sur le plan morphologique des critères d'imagerie utilisés pour le diagnostic de la FPI.

il s'agit, à notre connaissance, de la première étude affirmant la faisabilité de ces imageries IRM chez des patients porteurs de FPI.

La donnée la plus informative est que le 1<sup>er</sup> relecteur en IRM, un radiologue expérimenté en imagerie thoracique, a identifié les 4 types de lésions diagnostiques de la FPI avec une sensibilité supérieure à 80 % et une spécificité supérieure à 80% pour chacun des quatre critères. La présence ou l'absence des signes radiologiques avaient été estimée par une relecture en aveugle des TDM de ces mêmes patients, par la même personne.

Le 2<sup>nd</sup> relecteur interne de pneumologie, retrouve une sensibilité supérieure à 80% et une spécificité également supérieure à 80% pour trois critères sauf la présence de réticulations (48,3 IC [29,5 ; 67,5]).

La différence entre les deux relecteurs concernant l'identification des réticulations a pu être expliquée par un élément majeur, en effet la 2<sup>nd</sup>e relecture IRM a été comparée à la relecture TDM du 1<sup>er</sup> relecteur.

L'étude étant coordonnée par l'USMR, nous n'avons pas eu accès aux données et il n'était pas prévu dans l'étude de comparer la relecture TDM et IRM du 2<sup>nd</sup> relecteur. Ces deux dernières sont vraisemblablement plus proches et cela a pu impacter les performances diagnostiques de cette relecture IRM. En effet, il s'agit d'une cotation subjective de la présence ou de l'absence de signes radiologiques parfois ténus. La concordance inter-observateur de ces paramètres sera discutée par la suite.

Par ailleurs, il s'agissait de la première expérience de relecture d'IRM pulmonaire en ce qui me concerne et l'analyse du parenchyme était à réaliser sur une séquence UTE VIBE qui est assez éloignée de la fenêtre de relecture parenchymateuse appliquée en scanner. L'image à analyser est plus proche d'une fenêtre TDM médiastinale et cela nécessite un entraînement certain et donc une phase d'apprentissage.

De plus, il était nécessaire pour améliorer la distinction de certains signes radiologiques d'optimiser le rendu de l'image en modifiant la dureté des filtres appliqués sur celles-ci au moment de la relecture. Les réticulations intra lobulaires étant par définition fines il était parfois difficile d'estimer si les anomalies décelées étaient présentes sur l'image ou surajoutées par l'application d'un filtre trop dur.

En outre, les imageries IRM n'ont pas été réalisées en inspiration profonde comme les TDM en fenêtre parenchymateuse pour des soucis techniques listés en introduction. Cela joue un rôle sur l'identification de lésions comme le verre dépoli, les réticulations intra lobulaires mais aussi l'atténuation en mosaïque (lésions systématiquement recherchées sur les 60 IRM car apparaissant dans le tableau diagnostique de 2011).

Enfin, une des limites de l'étude était la relecture des TDM et IRM en aveugle des données cliniques et des antécédents des patients inclus. Par exemple, en cas de lésion pouvant à la fois constituer un diagnostic différentiel ou une complication de la FPI comme par exemple une cavitation lobaire supérieure avec grelot, il a été décidé de considérer cette lésion comme suggérant un diagnostic alternatif dans un souci de reproductibilité entre les différentes relectures.

Malgré ces limites, la séquence UTE VIBE développée par l'équipe de radiologie du CHU de Bordeaux, et qui a déjà fait l'objet d'une publication en 2018 (nommée dans cette étude 3D USV) (36) a permis de réaliser 60 imageries avec des voxels de  $(1 \times 1 \times 1) \text{mm}^3$ . La justification de l'utilisation de cette séquence plutôt qu'une séquence PETRA (qui confère une meilleure résolution) était la difficulté rencontrée pour synchroniser les mouvements respiratoires dans cette étude qui avait rendue impossible la réalisation d'image chez 3 patients porteurs de pathologie interstitielle sur 16.

Dans notre étude, les imageries ont été réalisables et interprétables pour tous les patients.

Ce type de séquence UTE VIBE a été utilisé dans le contexte de cancer pulmonaire (51) et de mucoviscidose (36) et notre étude a confirmé sa non-infériorité par rapport à la technique de référence pour le diagnostic de FPI et donc est utilisable dans le domaine des pathologies interstitielles.

## 5.1 Évolution des recommandations au cours d'étude

Le délai entre l'élaboration et la réalisation de cette étude a été émaillé par la modification des recommandations concernant les critères diagnostiques de la FPI.

Ces critères sont rappelés dans les Tableaux 2 et 4. Les principales modifications concernent le retrait du critère « réticulations » présent en 2011 des critères de PIC certaine.

Les réticulations sont associées à des bronchectasies ou bronchiolectasies dans la classification de 2018 et peuvent être présentes pour les PIC probables ou certaines. Le critère bronchiectasies ou bronchiolectasies apparaît donc en 2018 dans la classification.

Néanmoins, les critères scanographiques de 2011 ont été utilisés pour l'élaboration du projet de recherche ce qui explique la présence des réticulations comme critère majeur de choix des patients présentant des diagnostics alternatifs à la PIC dans l'étude (à savoir les sarcoïdoses stade IV versus les pneumopathies d'hypersensibilités aiguës ou subaiguës, les pneumopathies organisées et les plaques pleurales).

Les inclusions de l'étude ont donc eu lieu au moment de la modification de ces recommandations et durant la phase d'application de la nouvelle recommandation et de son intégration en discussion multidisciplinaire.

Pour rappel, il y a 18 patients qui ont été inclus avec un pattern de PIC certaine validé en DMD et 7 patients inclus avec un pattern de PIC possible (au moment de la rédaction du protocole) avec preuve anatomo-pathologique de FPI.

Le pattern indéterminé pour une PIC n'est pas retrouvé dans le recueil des données du fait des critères d'inclusions basés sur la recommandation de 2011.

Les critères ajoutés dans la colonne de droite du Tableau 4 devant faire évoquer un autre diagnostic n'ont pas été considérés car n'ayant pas été relevant dans le choix des critères d'inclusion ou de non inclusion de l'étude.

Cette étude a permis de comparer la classification des patients selon la recommandation de 2011 et de 2018. Ainsi la présence de réticulations et de bronchiolectasies a été cotée pour toutes les imageries. Les données fournies par les 2 relecteurs IRM sont reportées dans l'annexe 3.

Le diagnostic radiologique de PIC dans l'étude était posé par utilisation d'un tableur avec formule automatisée fourni à l'USMR en fonction du caractère positif de ces différents critères en aveugle des données disponibles en DMD.

La remarque quant à la comparaison de la 2<sup>nde</sup> lecture IRM à la 1<sup>ere</sup> lecture TDM s'applique aussi dans ce cas. Mais ce qui est notable c'est qu'il n'y a pas de différence significative en termes de performance diagnostic entre les classifications de 2011 et 2018.

Le critère PIC possible ayant évolué en PIC probable est le critère le plus divergent entre les deux relecteurs. En effet, il y a 3 patients classés en PIC probable sur la relecture TDM, 2 pour la 1<sup>ère</sup> relecture IRM et 12 pour la seconde relecture IRM. Ce sont des patients où le rayon de miel n'a pas été retenu, mais il existe une différence de cotation entre les 2 relecteurs quant à la présence/absence de réticulations et de bronchiolectasies.

Ces chiffres sont les mêmes quand on tient compte des critères de 2011 pour le diagnostic de PIC possible.

Ces anomalies sont le plus souvent sous pleurales et sont difficilement cotées l'une sans l'autre. Par ailleurs, aucun patient ne présentait des réticulations isolées compte tenu des critères d'inclusion, ce qui aurait pu engendrer des différences entre les 2 classifications.

L'évolution des recommandations n'impacte pas l'interprétation faite à partir des IRM thoraciques dans notre étude.

Dans la littérature, une récente étude publiée par Chloé *et al*, a comparé les critères diagnostiques de 2011 et de 2018 en TDM chez 535 patients dont 339 FPI, 219 patients classés en PIC possible ont été reclassés pour 175 d'entre eux (80%) en PIC probable, 42 (19,2%) en diagnostic indéterminé pour la PIC et 2 (0,9%) en diagnostic alternatif à la PIC. Néanmoins il n'y avait pas de différence significative en termes de diagnostic histologique entre les diagnostics scanographiques de PIC probable ou d'indéterminé pour une PIC (62.9% vs 78.6%;  $p = 0.05$ ) (52).

Par ailleurs, en 2020, une étude rétrospective française, a réévalué 89 patients classés en PIC possible et 74 (83%) ont été reclassés en PIC probable et 15 (17%) en indéterminé pour la PIC avec un pronostic plus défavorable pour les patients reclassés en PIC probable (53).

## 5.2 Imageries fonctionnelles :

Tout d'abord, nous devons dire que l'effectif faible des patients dans la catégorie en question (18 patients avec un pattern de PIC certaine) et les données manquantes concernant le T2 HSV et le rehaussement tardif imposent de conserver une grande prudence quant à la qualité et à la portée de ces résultats.

Les résultats de notre étude concernant le T2-HSV est comparable avec les résultats déjà publiés par Benlala *et al* (54) à savoir une corrélation négative entre l'intensité du signal T2 dans les zones de fibrose et la CVF.

L'utilisation de l'hyper signal T2 est nommée dans une méta analyse de l'ERJ de 2016 comme un outil à développer dans le cadre de l'exploration fonctionnelle des patients porteurs d'une pathologie interstitielle (56).

Une autre étude avait montré une corrélation entre l'intensité du signal T2 et l'activité inflammatoire chez des patients avec une pneumopathie interstitielle non spécifique dont la maladie progressait en comparaison à des patients avec une maladie stable. Dans cette étude il n'y avait pas de différence significative entre les patients FPI et les patients porteurs d'une NSIP (55).

Par ailleurs, une étude récente chez des patients mucoviscidose, la quantification du signal T2 permettait de mettre en évidence des lésions actives sur le plan inflammatoire (57).

Concernant les données de perfusion, nous avons évalué la perfusion tardive c'est à dire la différence de signal entre deux séquences VIBE avant et 15 minutes après la perfusion de gadolinium.

Nous avons mis en évidence, chez peu de patients, une corrélation négative entre la majoration du signal en VIBE au temps tardif et la CVF.

Ces données sont concordantes avec l'étude de Langlet *et al*, (45) dont l'objectif principal concernait le BF c'est à dire l'évaluation du 1<sup>er</sup> passage pulmonaire du traceur qui était corrélé au CPI et à la décroissance de la DLCO.

En ce qui concernait le rehaussement tardif, celui-ci est significativement supérieur au sein des zones de fibrose (poumon périphérique) par rapport aux sujets témoins. Ce résultat est concordant avec les études déjà réalisées sur le sujet (47,48,58). Il peut s'expliquer au niveau des plages de fibrose par une extension de l'espace interstitiel et par une fragmentation des capillaires lymphatiques, ces deux phénomènes étant à l'origine d'une diminution de la clairance du chélate de gadolinium de l'interstitium.

Les modifications microscopiques structurales et architecturales au sein des plages de fibrose entraînent une majoration de la densité protonique et une diminution des interfaces air- tissu, à l'origine d'une élévation du signal spontané en pondération T1 du poumon périphérique des patients FPI. Néanmoins, il n'y avait pas de différence significative entre le poumon visuellement normal et les témoins dans l'étude de Langlet *et al*. (45) ce qui était concordant avec les observations notées par Mirsadraee *et al* (58).

Par ailleurs, l'injection de gadolinium permet également de réaliser des imageries de perfusion précoce en cours de développement avec notamment l'utilisation du paramètre BF (explicité en introduction).

L'élévation de ce paramètre en cas de fibrose pulmonaire pourrait être expliqué par une augmentation de la densité capillaire au sein des lésions actives (46).

Une étude réalisée chez des patients présentant une circulation pulmonaire complexe a démontré que l'évaluation en IRM de perfusion du BF était plus proche de la valeur théorique que celle du BV, en prenant comme référence la scintigraphie pulmonaire de perfusion à l'albumine marquée (59). Selon certains auteurs, concernant la perfusion du myocarde, l'analyse de cartes paramétriques de pente (comme le BF) s'avèrerait être l'approche la plus performante pour une analyse objective des anomalies de perfusion en comparaison avec la référence invasive (60,61).

Ces données sont intéressantes quant au développement futur de ces techniques notamment afin de détecter en imagerie de perfusion des lésions actives ou ayant entraîné une majoration de la densité vasculaire pulmonaire.

De même, une étude TDM a démontré qu'une augmentation structurale du volume vasculaire intra pulmonaire, mesuré à l'aide d'un logiciel de segmentation automatique était prédictif de la mortalité (62). L'élévation de la dilatation vasculaire et/ou du nombre de vaisseaux serait donc corrélée avec la mortalité. Ces auteurs avaient également proposé de coupler le score CPI avec le volume vasculaire mesuré, qui constituerait un score mixte de prédiction de mortalité.

Par ailleurs, les évaluations fonctionnelles d'imagerie permises par les techniques existantes ne sont pas validées dans le cadre des pathologies interstitielles pulmonaires. Dans une étude portant sur la TEP-TDM au <sup>18</sup>F-FDG, les patients présentant la fixation parenchymateuse la plus élevée avaient les plus mauvais taux de survie (23). Les limites sont qu'il existait une fixation des lésions de fibrose et du parenchyme pulmonaire non fibrotique adjacent. En TEP-TDM, la résolution spatiale est généralement de 4 à 5mm en fonction des équipements de routine clinique, avec un risque de faux positif du poumon sain adjacent aux lésions. Il existe également fréquemment un décalage entre la superposition de l'image TEP et de l'image TDM, à risque de faux positif.

Par ailleurs, la TEP-TDM évalue une composante strictement inflammatoire alors que l'IRM de perfusion de 1<sup>er</sup> passage évalue une composante vasculaire seule ; ces anomalies n'étant

pas complètement superposables bien qu'indissociables dans la physiopathologie de la FPI sans que leur caractère synchrone ne soit avéré.

### 5.3 Concordance inter observateur

Il s'agit de la 1<sup>ère</sup> étude dans la littérature évaluant la concordance inter-observateur en IRM de lésions élémentaires de pathologies interstitielles.

La concordance inter observateur pour l'évaluation subjective de la présence des critères de PIC certaine est bien documentée en TDM.

En effet, en 2008 la concordance inter observateur pour le diagnostic radiologique de FPI était de 0,40 évalué à partir de 179 scanners (63).

Une autre étude portant sur 113 patients consécutifs présentés en DMD, la concordance entre 2 radiologues en l'absence de données cliniques ou anatomopathologiques était de 0,46 pour le diagnostic de FPI, 0,25 pour le diagnostic de NSIP, 0,11 pour le diagnostic de pneumopathie interstitielle associée à une connectivite et 0,22 pour le diagnostic de pneumopathie d'hypersensibilité. Le coefficient kappa tous diagnostics confondus était de 0,31 (64).

De même, une étude a évalué la concordance inter observateur parmi des radiologues non spécialistes d'imagerie thoracique et mettait en évidence une concordance de 0,48 et de 0,52 parmi des radiologues spécialistes d'imagerie thoracique. L'évaluation de la présence de rayon de miel relevait un coefficient kappa de 0,59 +/- 0,12 (29).

De plus, la reproductibilité de l'identification de l'aspect en rayon de miel, même par des radiologues experts des PID, est relativement faible surtout en présence d'emphysème, de bronchiectasies par tractions ou de kystes.

Nous rappelons un chiffre cité en introduction, avec 43 radiologues qui avaient évalué la présence de rayon de miel sur 80 imageries sélectionnées avec un coefficient kappa de : 0.40-0.58. Pour rappel, le désaccord s'élevait à 29% pour les 80 imageries proposées (28).

Concernant l'évaluation en TDM des réticulations, une étude menée chez des patients porteurs de pneumopathies d'hypersensibilité, la concordance inter observateur 2 à 2 entre 3 radiologues était faible (0,53 ; 0,26 ; 0,14 respectivement) pour la mise en évidence de réticulations (65).

Les résultats obtenus en IRM ne sont donc pas significativement moins robustes que ceux de la littérature évalués en TDM dans le cadre des maladies interstitielles diffuses.

## 6 Conclusion

L'IRM avec la réalisation de séquence UTE VIBE est non inférieure au scanner pour la description morphologique de l'aspect de PIC.

De plus, elle permet la réalisation d'imageries fonctionnelles qui pour la 1<sup>ère</sup> fois sont corrélées à la CVF (T2-HSV, rehaussement tardif). Des études complémentaires sont nécessaires pour rechercher une association entre composante inflammatoire des lésions interstitielles ou la densité vasculaire et phénotype clinique de patients progresseurs lents ou rapides, exacerbateurs et répondeurs ou non aux traitements antifibrosant..

## 7 Références

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 sept 2018;198(5):e44-68.
2. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, Sanyal S, Brillet P-Y, Brauner M, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J*. août 2017;50(2):1602419.
3. Behr J, Kreuter M, Hoepfer MM, Wirtz H, Klotsche J, Koschel D, et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J*. juill 2015;46(1):186-96.
4. Ley B, Collard HR. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epidemiol*. 25 nov 2013;5:483-92.
5. Fernandez IE, Eickelberg O. New cellular and molecular mechanisms of lung injury and fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 18 août 2012;380(9842):680-8.
6. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. mars 2008;246(3):697-722.
7. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. févr 2018;6(2):138-53.
8. Cottin V, Crestani B, Cadranet J, Cordier J-F, Marchand-Adam S, Prévot G, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis - 2017 update. Full-length version. *Rev Mal Respir*. oct 2017;34(8):900-68.
9. Nathan SD, Costabel U, Glaspole I, Glassberg MK, Lancaster LH, Lederer DJ, et al. Efficacy of Pirfenidone in the Context of Multiple Disease Progression Events in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. avr 2019;155(4):712-9.
10. Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. mai 2015;45(5):1434-45.
11. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mars 2011;183(6):788-824.
12. Cottin V, Crestani B, Valeyre D, Wallaert B, Cadranet J, Dalphin J-C, et al. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. *European Respiratory Review*. 1 juin 2014;23(132):193-214.
13. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet*. 4 août 2012;380(9840):499-505.
14. Brenner DJ. What we know and what we don't know about cancer risks associated with radiation doses from radiological imaging. *Br J Radiol*. mars 2014;87(1035):20130629.
15. Sedat J, Agard D, Shuman M, Stroud R. Letter of concern; 2010 [Available at

<http://www.npr.org/assets/news/2010/05/17/concern.pdf>. Last accessed October 01, 2016].

16. Brooks AL, Hoel DG, Preston RJ. The role of dose rate in radiation cancer risk: evaluating the effect of dose rate at the molecular, cellular and tissue levels using key events in critical pathways following exposure to low LET radiation. *International Journal of Radiation Biology*. 2 août 2016;92(8):405.
17. Dournes G, Macey J, Blanchard E, Berger P, Laurent F. [MRI of the pulmonary parenchyma: Towards clinical applicability?]. *Rev Pneumol Clin*. févr 2017;73(1):40-9.
18. Leuraud K, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, et al. Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study. *Lancet Haematol*. juill 2015;2(7):e276-281.
19. Leuraud K, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, Haylock R, et al. Risk of cancer associated with low-dose radiation exposure: comparison of results between the INWORKS nuclear workers study and the A-bomb survivors study. *Radiat Environ Biophys*. mars 2021;60(1):23-39.
20. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. janv 2000;161(1):5-8.
21. Brown S-AW, Dobelle M, Padilla M, Agovino M, Wisnivesky JP, Hashim D, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer. A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. août 2019;16(8):1041-51.
22. Hansell DM, Goldin JG, King TE, Lynch DA, Richeldi L, Wells AU. CT staging and monitoring of fibrotic interstitial lung diseases in clinical practice and treatment trials: a position paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir Med*. juin 2015;3(6):483-96.
23. Win T, Thomas BA, Lambrou T, Hutton BF, Screaton NJ, Porter JC, et al. Areas of normal pulmonary parenchyma on HRCT exhibit increased FDG PET signal in IPF patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. févr 2014;41(2):337-42.
24. Groves AM, Win T, Screaton NJ, Berovic M, Endozo R, Booth H, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and diffuse parenchymal lung disease: implications from initial experience with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. avr 2009;50(4):538-45.
25. Suga K, Kawakami Y, Koike M, Iwanaga H, Matsunaga N. Characteristic crescentic subpleural lung zones with high ventilation (V)/perfusion (Q) ratios in interstitial pneumonia on V/Q quotient SPECT. *Nucl Med Commun*. nov 2009;30(11):881-9.
26. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, Starko KM, Hormel P, Brown KK, et al. High-Resolution Computed Tomography in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 août 2005;172(4):488-93.
27. Sundaram B, Gross BH, Martinez FJ, Oh E, Müller NL, Schipper M, et al. Accuracy of High-Resolution CT in the Diagnosis of Diffuse Lung Disease: Effect of Predominance and Distribution of Findings. *American Journal of Roentgenology*. oct 2008;191(4):1032-9.
28. Watadani T, Sakai F, Johkoh T, Noma S, Akira M, Fujimoto K, et al. Interobserver Variability in the CT Assessment of Honeycombing in the Lungs. *Radiology*. 1 mars 2013;266(3):936-44.
29. Walsh SLF, Calandriello L, Sverzellati N, Wells AU, Hansell DM, UIP Observer Consort. Interobserver agreement for the ATS/ERS/JRS/ALAT criteria for a UIP pattern on CT. *Thorax*. janv 2016;71(1):45-51.

30. Fraser E, St Noble V, Hoyles RK, Benamore R, Ho L-P. Readily accessible CT scoring method to quantify fibrosis in IPF. *BMJ Open Respir Res.* 10 juin 2020;7(1):e000584.
31. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, Kokosi M, Nair A, Karwoski R, et al. Mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis: evaluation of computer-based CT analysis with conventional severity measures. *European Respiratory Journal [Internet].* 1 janv 2017 [cité 1 juill 2021];49(1). Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/49/1/1601011>
32. Puderbach M, Hintze C, Ley S, Eichinger M, Kauczor H-U, Biederer J. MR imaging of the chest: a practical approach at 1.5T. *Eur J Radiol.* déc 2007;64(3):345-55.
33. Biederer J, Wielpütz MO, Jobst BJ, Dinkel J. [MRI of interstitial lung diseases: what is possible?]. *Radiologe.* déc 2014;54(12):1204-12.
34. Ohno Y, Koyama H, Yoshikawa T, Seki S, Takenaka D, Yui M, et al. Pulmonary high-resolution ultrashort TE MR imaging: Comparison with thin-section standard- and low-dose computed tomography for the assessment of pulmonary parenchyma diseases. *J Magn Reson Imaging.* févr 2016;43(2):512-32.
35. Dournes G, Grodzki D, Macey J, Girodet P-O, Fayon M, Chateil J-F, et al. Quiet Submillimeter MR Imaging of the Lung Is Feasible with a PETRA Sequence at 1.5 T. *Radiology.* juill 2015;276(1):258-65.
36. Dournes G, Yazbek J, Benhassen W, Benlala I, Blanchard E, Truchetet M-E, et al. 3D ultrashort echo time MRI of the lung using stack-of-spirals and spherical k-Space coverages: Evaluation in healthy volunteers and parenchymal diseases. *J Magn Reson Imaging.* déc 2018;48(6):1489-97.
37. Buzan MTA, Wetscherek A, Heussel CP, Kreuter M, Herth FJ, Warth A, et al. Texture analysis using proton density and T2 relaxation in patients with histological usual interstitial pneumonia (UIP) or nonspecific interstitial pneumonia (NSIP). *PLoS One.* 16 mai 2017;12(5):e0177689.
38. Chassagnon G, Martin C, Marini R, Vakalopoulou M, Régent A, Mouthon L, et al. Use of Elastic Registration in Pulmonary MRI for the Assessment of Pulmonary Fibrosis in Patients with Systemic Sclerosis. *Radiology.* mai 2019;291(2):487-92.
39. Sharp C, Adamali HI, Millar AB. A comparison of published multidimensional indices to predict outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res.* janv 2017;3(1):00096-2016.
40. Ebina M. Pathognomonic remodeling of blood and lymphatic capillaries in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* janv 2017;55(1):2-9.
41. Ohno Y, Koyama H, Lee HY, Miura S, Yoshikawa T, Sugimura K. Contrast-enhanced CT- and MRI-based perfusion assessment for pulmonary diseases: basics and clinical applications. *Diagn Interv Radiol.* oct 2016;22(5):407-21.
42. Kastler B, Vetter D, Patay Z, Germain P. *Comprendre l'IRM: manuel d'auto-apprentissage.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2011.
43. Maxien D, Ingrisch M, Meinel FG, Reiser M, Dietrich O, Nikolaou K. Quantification of pulmonary perfusion with free-breathing dynamic contrast-enhanced MRI--a pilot study in healthy volunteers. *Rofo.* déc 2013;185(12):1175-81.
44. Grand S, Lefournier V, Krainik A, Bessou P, Tropres I, Chabardes S, et al. [MR and CT perfusion imaging of the brain: principles and clinical applications]. *J Radiol.* mars 2007;88(3 Pt 2):444-71.

45. Langlet B. Évaluation de la perfusion de premier passage pulmonaire en IRM chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique : étude pilote. 27 oct 2020;132.
46. Cuenod CA, Balvay D. Perfusion and vascular permeability: basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI. *Diagn Interv Imaging*. déc 2013;94(12):1187-204.
47. Yi CA, Lee KS, Han J, Chung MP, Chung MJ, Shin KM. 3-T MRI for differentiating inflammation- and fibrosis-predominant lesions of usual and nonspecific interstitial pneumonia: comparison study with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. avr 2008;190(4):878-85.
48. Lavelle LP, Brady D, McEvoy S, Murphy D, Gibney B, Gallagher A, et al. Pulmonary fibrosis: tissue characterization using late-enhanced MRI compared with unenhanced anatomic high-resolution CT. *Diagn Interv Radiol*. avr 2017;23(2):106-11.
49. Hatabu H, Ohno Y, Geftter WB, Parraga G, Madore B, Lee KS, et al. Expanding Applications of Pulmonary MRI in the Clinical Evaluation of Lung Disorders: Fleischner Society Position Paper. *Radiology* [Internet]. 1 sept 2020 [cité 1 juill 2021]; Disponible sur: <https://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.2020201138>
50. Statistical Methods for Rates and Proportions, 3rd Edition | Wiley [Internet]. Wiley.com. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://www.wiley.com/en-ru/Statistical+Methods+for+Rates+and+Proportions%2C+3rd+Edition-p-9780471526292>
51. Kumar S, Rai R, Stemmer A, Josan S, Holloway L, Vinod S, et al. Feasibility of free breathing Lung MRI for Radiotherapy using non-Cartesian k-space acquisition schemes. *Br J Radiol*. déc 2017;90(1080):20170037.
52. Choe J, Kwon BS, Do K-H, Hwang HS, Song JW, Chae EJ. Diagnostic and prognostic implications of 2018 guideline for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice. *Sci Rep*. 13 août 2021;11:16481.
53. Diridollou T, Sohier L, Rousseau C, Angibaud A, Chauvin P, Gaignon T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Significance of the usual interstitial pneumonia (UIP) CT-scan patterns defined in new international guidelines. *Respir Med Res*. mars 2020;77:72-8.
54. Benlala I, Albat A, Blanchard E, Macey J, Raherison C, Benkert T, et al. Quantification of MRI T2 Interstitial Lung Disease Signal-Intensity Volume in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Pilot Study. *J Magn Reson Imaging*. mai 2021;53(5):1500-7.
55. Weatherley ND, Eaden JA, Stewart NJ, Bartholmai BJ, Swift AJ, Bianchi SM, et al. Experimental and quantitative imaging techniques in interstitial lung disease. *Thorax*. juin 2019;74(6):611-9.
56. C R, L T, L T, J M, S F, M M, et al. The use of chest magnetic resonance imaging in interstitial lung disease: a systematic review. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* [Internet]. 19 déc 2018 [cité 1 juill 2021];27(150). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30567932/>
57. Benlala I, Hocke F, Macey J, Bui S, Berger P, Laurent F, et al. Quantification of MRI T2-weighted High Signal Volume in Cystic Fibrosis: A Pilot Study. *Radiology*. janv 2020;294(1):186-96.
58. Mirsadraee S, Tse M, Kershaw L, Semple S, Schembri N, Chin C, et al. T1 characteristics of interstitial pulmonary fibrosis on 3T MRI—a predictor of early interstitial change? *Quant Imaging Med Surg*. févr 2016;6(1):42-9.

59. Lin Y-R, Tsai S-Y, Huang T-Y, Chung H-W, Huang Y-L, Wu F-Z, et al. Inflow-weighted pulmonary perfusion: comparison between dynamic contrast-enhanced MRI versus perfusion scintigraphy in complex pulmonary circulation. *J Cardiovasc Magn Reson*. 28 févr 2013;15:21.
60. Watkins S, McGeoch R, Lyne J, Steedman T, Good R, McLaughlin M-J, et al. Validation of magnetic resonance myocardial perfusion imaging with fractional flow reserve for the detection of significant coronary heart disease. *Circulation*. 1 déc 2009;120(22):2207-13.
61. Imagerie cardiaque : scanner et IRM (2e édition) - Olivier Vignaux - Elsevier-masson - Grand format - Librairie Ryst CHERBOURG EN COTENTIN [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://www.librairieryst.fr/livre/9782294712258-imagerie-cardiaque-scanner-et-irm-2e-edition-olivier-vignaux/>
62. Predicting Outcomes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Using Automated Computed Tomographic Analysis - PubMed [Internet]. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29684284/>
63. Thomeer M, Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Flower CDR, et al. Multidisciplinary interobserver agreement in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. mars 2008;31(3):585-91.
64. Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Piciocchi S, Dubini A, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med*. juill 2016;4(7):557-65.
65. Salisbury ML, Gross BH, Chughtai A, Sayyoub M, Kazerooni EA, Bartholmai BJ, et al. Development and validation of a radiological diagnosis model for hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. août 2018;52(2):1800443.

## 8 Annexes

### Annexe 1. Données biologiques des patients à l'inclusion

<b>Variable</b>	<b>Moyenne ± écart-type</b>
Urée (mg/L)	392.9 ± 108.9
Créatinine (µmol/L)	85.7 ± 27.0
CRP (mg/L)	9.0 ± 16.5
BNP (pg/mL)	27.6 ± 42.1
Leucocytes (G/L)	7.09 ± 2.70
Hémoglobine (mg/L)	14.1 ± 1.7
Eosinophiles (G/L)	0.23 ± 0.20
Plaquettes (G/L)	242.1 ± 67.0

**Annexe 2. Principaux antécédents et traitements médicamenteux des patients à l'inclusion**

<b>Variable</b>	<b>N (%)</b>
<b>Antécédents :</b>	
Reflux gastro-oesophagien	8/60 (13%)
Hypertension artérielle	17/60 (28.3%)
Diabète	6/60 (10%)
Hypothyroïdie	6/60 (10%)
Embolie pulmonaire	5/60 (8.3%)
Cholécystectomie	5/60 (8.3%)
Cardiopathie ischémique	4/60 (6.7%)
Ulcère gastrique	4/60 (6.7%)
Dyslipidémie	4/60 (6.7%)
Hypertrophie bénigne de prostate	4/60 (6.7%)
Dépression	3/60 (5.0%)
Syndrome d'apnées obstructives du sommeil	4/60 (6.7%)
Thrombose veineuse profonde des membres	3/60 (5.0%)
Asthme	2/60 (3.3%)
Pneumothorax	1/60 (1.7%)
<b>Principaux traitements en cours :</b>	
Prednisone	13/60 (21.7%)
Prednisolone	7/60 (11.7%)
Méthotrexate	5/60 (8.3%)
Azathioprine	4/60 (6.7%)
Nintédanib	11/60 (16.7%)
Pirfénidone	10/60 (16.7%)
Oxygénothérapie	10/60 (16.7%)
Inhibiteur de la pompe à proton	15/60 (25%)
Statine	12/60 (20%)
Beta-bloquant	7/60 (11.7%)
Amiodarone	1/60 (1.7%)
Bronchodilatateurs de longue durée d'action :	
- Beta-2 mimétiques	13/60 (11.7%)
- Anti-cholinergiques	4/60 (6.7%)

**Annexe 3. Données relatives à l'interprétation l'IRM : Présence ou absence d'anomalie structurale (N = 60)**

Variable	IRM : relecture n°1 n (%)	IRM : relecture n°2 n (%)
Prédominance sous-pleurale basale	23 (38,3%)	27 (45,0%)
Réticulations	30 (50%)	41 (68,3%)
Rayon de miel	22 (36,7%)	15 (25%)
Bronchioectasies	29 (48,3%)	27 (45,0%)
Absence de signe incompatible avec une PIC	33 (55,0%)	24 (40,0%)
<b><i>Présence d'un signe suggérant un diagnostic alternatif à la PIC</i></b>		
Prédominance aux sommets ou à la partie moyenne	17 (28,3%)	17 (28,3%)
Prédominance péri bronchovasculaire	17 (28,3%)	18 (30,0%)
Micronodules proffus	6 (10,0%)	6 (10,0%)
Kystes non contigus	1 (1,7%)	1 (1,7%)
Atténuation en mosaïque/trappage aérique	3 (5,0%)	0
Condensation segmentaire ou lobaire	20 (33,3%)	1 (1,7%)

## Serment médical

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

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

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

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

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

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

## **Abstract**

CT scan is a key exam in idiopathic pulmonary fibrosis diagnosis defining the UIP pattern according to the last international guidelines published in 2018. However, it is a radiating exam which solely provide morphological information. Lung MRI is a developing technic which could be non-inferior to CT scan to describe UIP patterns and which would be able to provide functional data.

We conducted a monocentric prospective study at CHU Bordeaux from 2016 to 2020 including 60 subjects (18 UIP, 7 possible UIP, 15 stage IV sarcoidosis and 20 patients with disease without reticulations or healthy subjects).

Each patient performed a CT scan with millimetric slices, and a lung MRI with UTE VIBE sequence before and 15 minutes after gadolinium injection 1 BLADE sequence.

Diagnostic performances of lung MRI for each of the 4 diagnostics criteria forming UIP pattern such as sub pleural and basal localization of lesions, reticulations, honeycombing and absence of excluding lesion had sensitivity and specificity better than 65% and 75%, respectively.

Lung MRI was non inferior to CT scan to describe UIP pattern lesions and provided functional information which would be interesting in the future to sort different types of patients and to evaluate treatment answers.

## **Title**

Evaluation of morphologic lung MRI in IPF

## **Keywords**

Idiopathic Pulmonary Fibrosis / MRI lung / diagnostic imaging

## Résumé

Le scanner thoracique est un examen clé dans le diagnostic de la fibrose pulmonaire idiopathique définissant le pattern de PIC selon les recommandations internationales publiées en 2018. Cependant, le scanner thoracique est un examen irradiant qui ne fournit que des données morphologiques.

L'IRM thoracique morphologique en développement pourrait être non inférieure au scanner pour la description des aspects de PIC et fournir des données fonctionnelles.

Nous avons mené une étude monocentrique prospective au CHU Bordeaux de 2016-2020 portant sur 60 sujets (18 PIC certaines, 7 PIC possibles avec preuve anatomo-pathologique, 15 sarcoïdoses stade IV, et 20 patients ayant une pathologie respiratoire sans réticulation ou des sujets sains). Une TDM en coupes fines de 1 mm sans injection et une IRM thoracique (avec séquence UTE VIBE morphologique avant et 15 minutes après l'injection de gadolinium et une séquence BLADE) ont été réalisées chez tous les sujets.

Les performances diagnostiques de l'IRM thoracique pour chacun des 4 critères constituant l'aspect de PIC certaine : prédominance sous pleurale basale des lésions, réticulations, rayon de miel et absence de signe incompatible avec une PIC, étaient jugées bonnes avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 65 et 75% respectivement. Il existait une corrélation inverse entre la CVF et T2-HSV et le rehaussement tardif chez les patients avec un PIC certaine.

L'IRM thoracique était non inférieure à la TDM pour décrire les lésions radiologiques élémentaires de l'aspect de PIC et a fourni des données fonctionnelles pouvant permettre d'identifier des profils de patients (exacerbateurs, progresseurs rapides, répondeurs au traitement).

## Titre

Apport de l'IRM thoracique dans la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique

## Discipline

Pneumologie

## Mots clés

Pneumopathie interstitielle – fibrose pulmonaire idiopathique – imagerie par résonance magnétique – tomodensitométrie thoracique

## Intitulé et adresse de l'unité

Service des maladies respiratoires, Hôpital Haut Lévêque, Pessac