

Année 2019/2020

N°

## Thèse

Pour le  
**DOCTORAT EN MEDECINE**  
Diplôme d'État

par

**Sylvie LEGUÉ**

Né(e) le 09/04/1990 à Le Blanc-Mesnil (93)

---

### TITRE

**PLACE DE L'ECHOGRAPHIE THORACIQUE DANS LES PNEUMOPATHIES  
INTERSTITIELLES DIFFUSES : REVUE SYSTEMATIQUE DE LA  
LITTERATURE ET PRESENTATION DU PROTOCOLE DE RECHERCHE  
TOUPIE**

---

Présentée et soutenue publiquement le **7 mai 2020** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Patrice DIOT, Pneumologie, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, Pneumologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Frédéric PATAT, Biophysique et médecine nucléaire, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Laurent PLANTIER, Physiologie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Gilles MANGIAPAN, Pneumologie, PH, CHI – Créteil

Directeur de thèse : *Docteur Thomas FLAMENT, Pneumologie, PH, CHU – Tours*



« Il ne nous est pas donné de tout comprendre d'emblée, et la perfection ne s'atteint pas d'un seul coup ! Pour arriver à la perfection, il faut commencer par ne pas comprendre beaucoup de choses. Celui qui saisit trop vite saisit sans doute mal. »

*L'idiot*, Fiodor Dostoïevski

# Résumé

**Introduction :** la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie évolutive qui nécessite un suivi régulier pour dépister une aggravation des lésions de fibrose. Plusieurs études ont montré une corrélation entre certains signes échographiques et la sévérité des lésions de fibrose à la tomodensitométrie (TDM) au cours des pneumopathies interstitielles diffuses (PID). La 1<sup>ère</sup> partie de ce travail présente une revue systématique de la littérature selon la méthode PRISMA sur l'apport de l'échographie thoracique (ET) dans les PID. La 2<sup>ème</sup> partie présente le protocole de recherche *TOUPIE* évaluant l'ET comme outil de suivi dans la FPI pour mettre en évidence l'évolution des lésions de fibrose pulmonaire.

**Méthodes :** *TOUPIE* est une étude prospective et multicentrique, actuellement en cours, ayant débuté le 1<sup>er</sup> juin 2019. Il est prévu d'inclure 30 patients atteints de FPI pour un suivi de 12 mois. À chaque visite médicale, des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) et une ET sont réalisées. Le nombre total de lignes B, l'épaisseur et l'irrégularité de la ligne pleurale sont relevés sur 14 espaces intercostaux avec une sonde convexe. Les données échographiques sont comparées à l'évolution clinique, fonctionnelle et tomodensitométrique.

**Résultats :** à ce jour, 29 patients ont été inclus. Trois patients ont été secondairement exclus (décès, cancer). À l'inclusion, l'âge médian était de 74 ans (69-81), le sexe ratio H/F était de 25/4 et 86% des patients étaient sous anti-fibrosant. L'âge médian de la FPI était de 36 mois (21-49). La capacité vitale forcée médiane était de 70% (64-85), la diffusion libre du monoxyde de carbone médiane était de 45% (31-50).

**Conclusion :** cette étude permettra l'acquisition de nouvelles connaissances sur les signes échographiques chez des patients atteints de FPI. L'ET pourrait constituer un outil de surveillance supplémentaire, utilisable au lit du patient ou en consultation, rapidement informatif, non irradiant et réalisable de façon plus rapprochée que la TDM pour détecter une aggravation des lésions de fibrose pulmonaire.

CONTRIBUTION OF LUNG ULTRASOUND IN  
INTERSTITIAL LUNG DISEASE: A SYSTEMATIC  
REVIEW AND PRESENTATION OF THE  
RESEARCH PROTOCOL *TOUPIE*

# Abstract

**Introduction:** Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a progressive disease that requires regular monitoring to detect worsening of fibrosis lesions. Several studies have shown a good correlation between the presence of ultrasound signs and the severity of fibrosis lesions on computed tomography (CT) during interstitial lung disease (ILD). The first part of this work presents a systematic review according to the PRISMA method on the contribution of lung ultrasound (LUS) in ILD. The 2nd part presents the *TOUPIE* research protocol assessing the LUS as a follow-up tool in patients with IPF to highlight the evolution of pulmonary fibrotic lesions.

**Methods:** *TOUPIE* is a prospective and multicenter study, currently ongoing, having started on June 1, 2019. It is planned to include 30 patients with IPF for 12 months follow-up. At each medical visit, pulmonary functional tests (PFT) and a LUS are carried out. The total number of B-lines, the pleural line thickness and irregularity are noticed on 14 intercostal spaces with a convex probe. Ultrasound data are compared with clinical, functional and CT scans data.

**Results:** to date, 29 patients have been included. Three patients were secondarily excluded (death, cancer). At the inclusion, the median age was 74 years (69-81), the sex ratio M / F was 25/4 and 86% of the patients were treated with anti-fibrosis. The median age of IPF was 36 months (21-49). The median forced vital capacity was 70% (64-85), the median diffusing capacity for carbon monoxide was 45% (31-50).

**Conclusion:** This study will allow the acquisition of new knowledge on ultrasound signs over time in patients with IPF. Chest ultrasound could constitute an additional monitoring tool, usable in bedside or in consultation, quickly informative, radiation free and achievable more closely than CT to detect an aggravation of pulmonary fibrosis.

## **Mots-clés**

Echographie thoracique

Pneumopathie interstitielle diffuse

Revue systématique

Fibrose pulmonaire idiopathique

Lignes B

Irrégularité pleurale

Epaississement pleural

## **Keywords**

Lung ultrasound

Interstitial lung disease

Systematic review

Idiopathic pulmonary fibrosis

B-Lines

Pleural irregularity

Pleural thickness

UNIVERSITE DE TOURS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**  
**Pr Patrice DIOT**

**VICE-DOYEN**  
Pr Henri MARRET

**ASSESSEURS**  
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*  
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*  
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*  
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*  
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

**RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**  
Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**  
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972  
Pr André GOUAZE – 1972-1994  
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004  
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**  
Pr Daniel ALISON  
Pr Philippe ARBEILLE  
Pr Catherine BARTHELEMY  
Pr Gilles BODY  
Pr Jacques CHANDENIER  
Pr Alain CHANTEPIE  
Pr Pierre COSNAY  
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Pr. Dominique GOGA  
Pr Alain GOUDEAU  
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ  
Pr Gérard LORETTE  
Pr Roland QUENTIN  
Pr Elie SALIBA

**PROFESSEURS HONORAIRES**  
P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD –  
P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P.  
CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI –  
P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y.  
LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C.  
MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P.  
RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D.  
SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle .....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne .....	Cardiologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle ...	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent .....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand .....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri .....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan .....	Réanimation
FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand .....	Gériatrie
FOUQUET Bernard .....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice .....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François .....	Pédiatrie
LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique .....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent .....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François .....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain .....	Pneumologie
MARRET Henri .....	Gynécologie-obstétrique

MARUANI Annabel .....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent .....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine .....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa .....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi .....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric .....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique .....	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck .....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis .....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab .....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre .....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane .....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé .....	Immunologie

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

MALLET Donatien.....Soins palliatifs  
POTIER Alain.....Médecine Générale  
ROBERT Jean.....Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

BARBIER Louise.....Chirurgie digestive  
BERHOUET Julien.....Chirurgie orthopédique et traumatologique  
BRUNAUT Paul ..... Psychiatrie d'adultes, addictologie || CAILLE Agnès ..... | Biostat., informatique médical et technologies de communication |
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DENIS Frédéric.....	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane .....	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine .....	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON Antoine.....	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille .....	Immunologie
IVANES Fabrice .....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno .....	Pédiatrie
LEMAIGNEN Adrien .....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques

MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BOREL Stéphanie.....	Orthophonie
MONJAUZE Cécile.....	Sciences du langage – orthophonie
NICOGLU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

---

RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

## CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

---

BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT

---

### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

### ***Pour l'Ethique Médicale***

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

# REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à remercier les membres de mon jury de thèse :

Le Pr Diot pour me faire l'honneur de présider ce jury

Le Pr Sylvain Marchand-Adam pour son enseignement et sa disponibilité

Le Pr Laurent Plantier pour son enthousiasme pour ce projet de recherche, merci de nous aider à élargir les champs d'application de l'échographie thoracique en proposant de nouveaux projets et de nouvelles collaborations

Le Pr Frédéric Patat pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse

Le Dr Gilles Mangiapan pour m'avoir enseignée l'échographie thoracique à travers les formations du G-ECHO, merci d'accueillir tout nouveau membre comme s'il faisait déjà partie d'une grande famille avec bienveillance et de nombreux encouragements

Le Dr Thomas Flament pour m'avoir encadrée et soutenue dans ce travail de thèse. Merci pour tout ce que tu m'as transmis au cours de ma formation. Merci pour ton humour, tes « renforcements positifs », tes nombreuses relectures, ton enthousiasme à mettre en place de nouveaux projets (TOUPIE n'est qu'un commencement !) et ta disponibilité. Tu es un exemple pour moi

Merci au Dr Morel de m'avoir fait découvrir l'échographie thoracique lors de mon semestre à Orléans et d'avoir accepté de faire partie de l'aventure TOUPIE

Merci à tous les chefs de la pneumologie d'avoir participé à ma formation, au Dr Mankikian que j'admire pour sa rigueur et son humanité

Merci à mes co-internes pour toutes ces aventures partagées au cours de l'internat, Tic et Tac et Argoule pour cette folle année passée ensemble au CHU, Marion F et Tilia pour les années Master, Marion P pour son sourire breton

Enfin, merci à mes parents, ma sœur, mes amis et Jean-Baptiste qui m'aident à me rappeler d'où je viens et où je vais et à mon grand-père que j'aurais aimé avoir à mes côtés pour cette occasion

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

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

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

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

# Table des matières

<b>Remerciements .....</b>	<b>12</b>
<b>Serment d'Hippocrate.....</b>	<b>13</b>
<b>Abréviations .....</b>	<b>15</b>
<b><u>1<sup>ère</sup></u> partie : Place de l'échographie thoracique dans les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) : une revue systématique de la littérature .....</b>	<b>16</b>
1. Introduction .....	16
2. Méthodes .....	18
3. Résultats .....	19
3.1. Données dans la sclérodermie systémique (SSc) .....	20
3.2. Données dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) .....	22
3.3. Données dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) .....	22
3.4. Données dans d'autres populations de PID .....	23
3.5. Techniques et protocoles de réalisation de l'échographie thoracique (ET) .....	24
4. Discussion .....	30
4.1. Signes échographiques et conditions de réalisation de l'ET .....	30
4.2. Place de l'ET dans la prise en charge de PID .....	31
5. Limites.....	32
6. Conclusion.....	33
<b><u>2<sup>ème</sup></u> PARTIE: Presentation de l'étude <i>TOUPIE</i> (<u>Th</u>Oracic <u>U</u>ltrasound in Idiopathic <u>P</u>ulmonary Fibros<u>I</u>s <u>E</u>volution).....</b>	<b>34</b>
1. Introduction .....	34
1.1. Contexte .....	34
1.2. Hypothèse.....	35
2. Méthodes et analyses.....	35
2.1. Schéma d'étude .....	35
2.2. Choix méthodologiques.....	35
2.3. Nombre de sujets nécessaires .....	37
2.4. Durée de la recherche .....	37
2.5. Objectifs et critères d'évaluation.....	37
2.6. Critères de sélection des sujets.....	38
2.7. Suivi des sujets .....	39
2.8. Analyses statistiques .....	39
2.9. Ethique et autorisations .....	40
3. Point sur l'étude en cours .....	40
4. Limites de l'étude TOUPIE.....	41
5. Retombées attendues .....	42
<b>Bibliographie.....</b>	<b>43</b>

## ABREVIATIONS

ASS	Syndrome des anti synthétases
AUC	Aire sous la courbe
CI	Connectivite indifférenciée
CM	Connectivite mixte
CVF	Capacité vitale forcée
DLCO	Diffusion libre du monoxyde de carbone
DM	Dermatomyosite
DMD	Discussion multi disciplinaire
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
EIC	Espace intercostal
EP	Epaisseur pleurale
ET	Echographie thoracique
EUP	Echographe ultra portable
FPI	Fibrose pulmonaire idiopathique
IC	Intervalle de confiance
IP	Irrégularité pleurale
LB	Lignes B
LP	Ligne pleurale
mMRC	Modified medical research council
mRSS	Score de Rodnan modifié
PHS	Pneumopathie d'hypersensibilité
PIC	Pneumopathie interstitielle commune
PID	Pneumopathie interstitielle diffuse
PINS	Pneumopathie interstitielle non spécifique
PNDIS	Plan national de diagnostic et de suivi
PR	Polyarthrite rhumatoïde
QCPI	Queues de comète pulmonaires interstitielles
RVP	Rapport de vraisemblance positif
Se	Sensibilité
SLE	Lupus érythémateux systémique
Sp	Spécificité
SPA	Spondylarthrite ankylosante
SS	Syndrome de Gougerot-Sjögren
SSc	Sclérodermie systémique
TDM	Tomodensitométrie
TOUPIE	Thoracic ultrasound in idiopathic pulmonary fibrosis evolution
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

# **1<sup>ERE</sup> PARTIE : PLACE DE L'ECHOGRAPHIE THORACIQUE DANS LES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES (PID) : UNE REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE**

## **1. INTRODUCTION**

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) représentent un groupe hétérogène de pathologies avec des étiologies, des présentations cliniques, des patterns radiologiques et histologiques différents. Les PID sont classiquement retrouvées dans deux grands cadres : les PID idiopathiques, parmi lesquelles la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) représente 20% de toutes les PID et les PID secondaires dont plus de 50% sont associées à des connectivites comme la sclérodermie systémique (SSc), le syndrome des anti synthétases (ASS), le syndrome de Gougerot-Sjögren (SS), le lupus érythémateux systémique (SLE), ou des pathologies rhumatismales comme la polyarthrite rhumatoïde (PR) (1).

L'incidence des PID varie selon le type de connectivite. Dans ces pathologies, l'atteinte pulmonaire est la principale cause de morbidité et de mortalité (2,3). L'évolution naturelle des PID conduit à une fibrose pulmonaire étendue et irréversible, responsable d'insuffisance respiratoire chronique et d'hypertension pulmonaire. Toutefois, au stade précoce l'atteinte pulmonaire est peu ou pas symptomatique. Concernant la SSc, les progrès majeurs récemment effectués dans le traitement de la PID-SSc encourage à un diagnostic précoce de l'atteinte pulmonaire par un dépistage systématique chez tous les patients atteints de SSc, y compris en l'absence d'expression clinique selon les recommandations du plan national de diagnostic et de suivi (PNDS) (4–6). Dans la FPI, deux traitements antifibrosants, le nintedanib et la pirfenidone, sont actuellement proposés aux patients pour ralentir le déclin de la CVF. Dans un contexte clinique évocateur, le diagnostic peut être posé suite à l'identification d'un pattern de pneumopathie interstitielle commune (PIC) certaine à la tomodensitométrie (TDM). D'après la dernière classification, une PIC possible à la TDM peut être considérée comme une forme précoce pouvant évoluer vers une PIC certaine. La détection de patterns compatibles avec le diagnostic de FPI est déterminante pour débiter au plus tôt un traitement adapté (7). Le dépistage précoce des PID est donc primordial et impacte le pronostic des patients, d'où la nécessité d'utiliser des outils de dépistage sensibles dans le suivi de ces maladies (8).

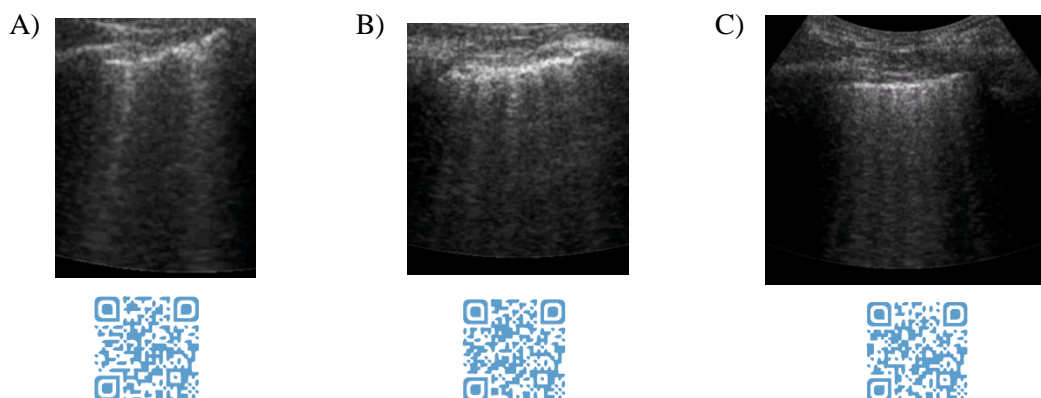
La radiographie pulmonaire, les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) et la TDM thoracique sont les principaux examens réalisés en pratique clinique pour le diagnostic et le suivi des PID.

La radiographie pulmonaire a une faible sensibilité pour la détection et l'évaluation de la sévérité des PID (9). Pour les EFR, une altération de la diffusion libre du monoxyde de carbone (DLCO) est considérée comme un des signes précoces de l'atteinte de l'interstitium pulmonaire. Cependant, certaines études ont rapporté un taux de faux négatifs de 30% pour le diagnostic de PID chez les patients atteints de SSc (10) et une faible corrélation entre les EFR et les données de la TDM chez les patients atteints de PR (11). La TDM est le gold standard pour le diagnostic des PID, à travers la description des différents patterns radiologiques et pour le suivi. Bien que la TDM soit considérée comme la méthode la plus fiable, reproductible et objective pour la détection précoce des signes de

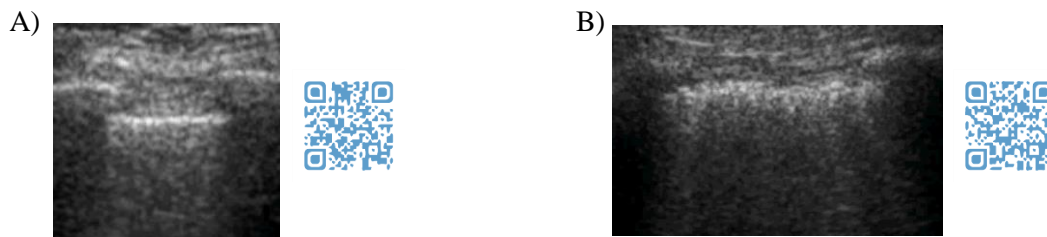
PID des faux négatifs ont été rapportés chez des patients atteints de SSc (12). La sévérité et l'étendue des lésions de fibrose à la TDM peuvent être évaluées par le score de Warrick (13). Diot et al. ont corrélé ce score aux EFR (14). Un score de Warrick à 7 est le seuil présentant la meilleure sensibilité et spécificité pour prédire une altération significative des EFR chez les patients atteints de PID-SSc. Ainsi, l'atteinte pulmonaire des PID est considérée comme significative si le score de Warrick est supérieur à 7. Ce score TDM de sévérité est le plus utilisé dans les études mais peu réalisé en pratique courante. La surveillance par TDM dans le cadre du dépistage de PID chez des sujets asymptomatiques présente l'inconvénient d'une irradiation répétée exposant aux effets biologiques des doses cumulées (15).

L'échographie thoracique (ET) a longtemps été considérée comme peu applicable pour l'examen du poumon compte tenu de la présence d'air, atténuant les faisceaux d'ultrasons. Et pourtant, la description des artéfacts a permis la mise en place d'une sémiologie échographique du poumon qui s'est progressivement enrichie au cours des dernières années. L'utilisation de l'ET dans la pratique clinique a fortement augmenté. Aujourd'hui, l'ET est un outil sensible pour le diagnostic de pneumothorax, de pneumonie, de pleurésie et d'œdème aigu pulmonaire (16,17). En 2016, Vizioli et al. ont montré que l'ET a une sensibilité de 92% (IC95% 84-99) pour la détection d'une atteinte interstitielle pulmonaire contre seulement 48% (IC95% 28-67) pour la radiographie de thorax (18). L'ET a l'avantage d'être une technique non irradiante, directement informative, réalisable par le pneumologue au lit du patient, en ventilation spontanée. Dans le syndrome interstitiel échographique, les artéfacts décrits sont liés à l'épaississement des septas interlobulaires et aux remaniements de la plèvre et du parenchyme sous pleural. Trois principaux signes sont décrits : le nombre de lignes B (LB) (Illustrations 1), anciennement appelées « queue de comètes », l'irrégularité de la ligne pleurale (IP) (Illustrations 2) et l'épaississement de la ligne pleurale (EP) (Illustrations 3). Les LB sont le premier signe décrit et l'un des plus étudiés dans le syndrome interstitiel échographique. Elles sont décrites comme des artéfacts de réverbération hyperéchogènes verticaux partant de la ligne pleurale, s'étendant jusqu'en bas de l'écran sans s'atténuer, et se déplaçant de manière synchrone avec la respiration (16).

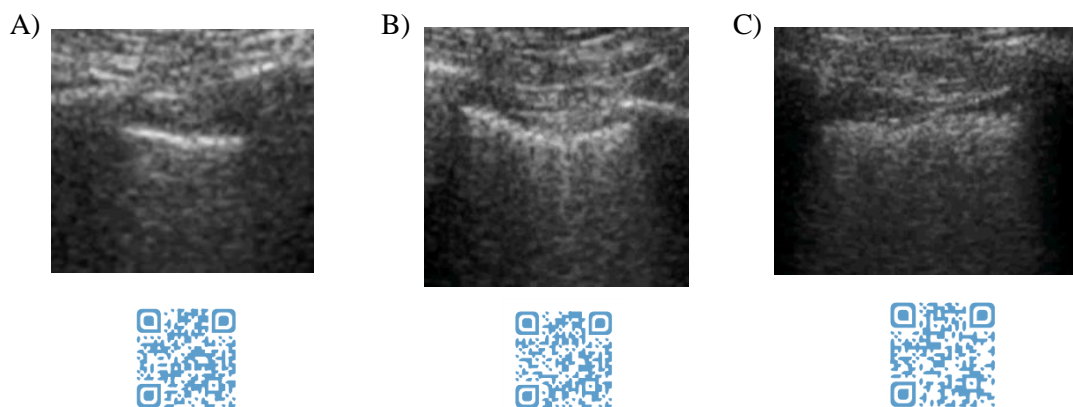
*Illustrations 1 : iconographies issues de L'ETUDE TOUPIE illustrant la présence de lignes B chez des patients atteints de FPI: A) lignes B < 3/champ, B) lignes B entre 4 et 7/champ, C) lignes B entre 8 et 10/champ. Flasher les QR codes avec l'appareil photo de votre smartphone pour accéder aux vidéos.*



*Illustrations 2 : iconographies issues de l'étude TOUPIE illustrant les anomalies de la ligne pleurale chez des patients atteints de FPI: A) aspect normal de la ligne pleurale fine et régulière, B) ligne pleurale floue, irrégulière, discontinue. Flasher les QR codes avec l'appareil photo de votre smartphone pour accéder aux vidéos.*



*Illustrations 3 : iconographies issues de l'étude TOUPIE illustrant l'épaississement de la ligne pleurale chez des patients atteints de FPI: A) ligne pleurale < 3 mm, B) ligne pleurale entre 3 et 5 mm, C) ligne pleurale > 5 mm. Flasher les QR codes avec l'appareil photo de votre smartphone pour accéder aux vidéos.*



Au cours des dernières années plusieurs auteurs ont étudié l'apport de l'ET dans le dépistage et l'évaluation de la sévérité des PID. Ces études ont été réalisées par des radiologues, des internistes, des rhumatologues, plus rarement par des pneumologues. Les populations d'étude étaient souvent hétérogènes. En raison de l'absence de standardisation validée, le protocole de réalisation de l'ET était différent selon les études ainsi que la définition des signes échographiques. Ainsi, il semble pertinent de réaliser un travail de synthèse sur l'apport de l'ET dans les PID à travers une actualisation des précédentes revues de la littérature (19,20).

## 2. METHODES

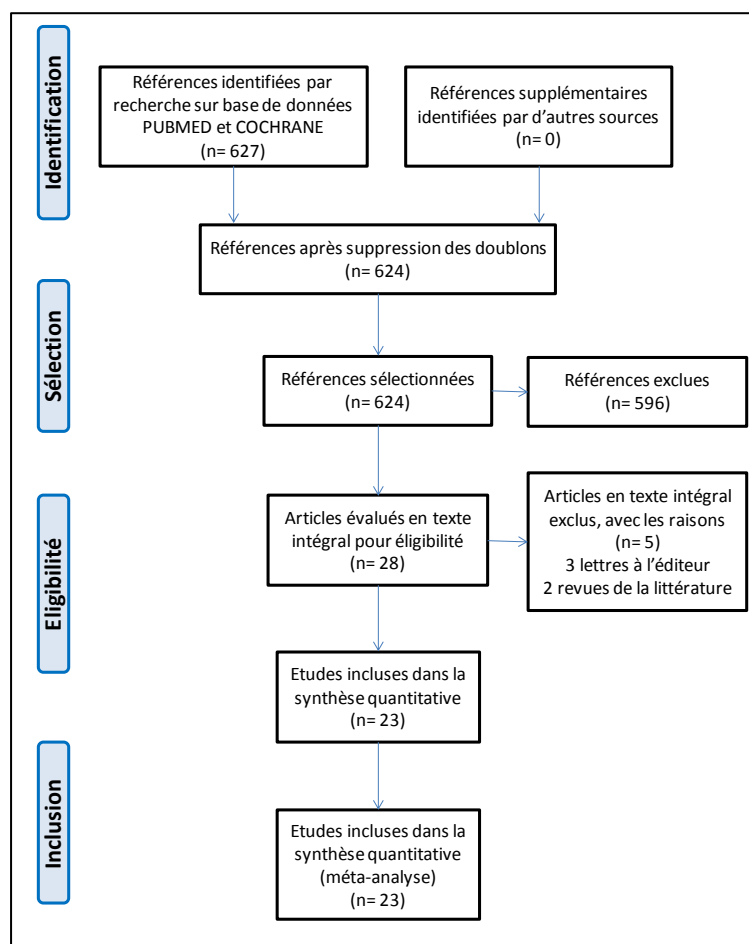
Tous les articles traitant de l'ET dans les PID ont été sélectionnés selon la méthode PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis) (21). La revue systématique a été réalisée à partir des bases de données électroniques PUBMED et COCHRANE en utilisant toutes les combinaisons possibles entre les mots-clés suivants : « ultrasonography, lung ultrasound, interstitial lung diseases, systemic sclerosis, pulmonary fibrosis, interstitial pulmonary fibrosis, interstitial fibrosis, rheumatoid arthritis, sjogren's syndrome, systemic lupus erythmatosus ». 624 articles ont été mis en évidence suite à cette recherche. Les critères d'inclusions suivants ont été utilisés : articles en anglais concernant des patients adultes atteints de PID, publiés entre le 1er

janvier 2000 au 1er mars 2020 et portant sur l'intérêt de l'échographie thoracique dans la prise en charge des PID. Les critères d'exclusion étaient les doublons, les études chez les animaux, les rapports de cas et les lettres à l'éditeur, les revues de la littérature, les méta-analyses et les études ne s'intéressant pas aux PID ou à l'échographie thoracique. Suite à cette sélection, 596 articles étaient exclus après lecture du titre et du résumé car n'étant pas pertinents avec le sujet de cette revue de la littérature. Pour chacun des 28 articles restants, la qualité méthodologique a été évaluée. Trois lettres à l'éditeur et 2 revues de la littérature ont été exclues. Au total, 23 articles ont été analysés dans notre revue.

### 3. RESULTATS

Au total, 23 articles ont été inclus dans l'analyse finale (Figure 1). Le tableau 1 regroupe les données démographiques, le protocole échographique utilisé, la reproductibilité, les valeurs de sensibilité et de spécificité et le résultat principal de chaque étude (Tableau 1).

*Figure 1 : diagramme de flux présentant la méthode PRISMA utilisée pour la sélection des articles de la revue systématique de la littérature*



L'ensemble des études décrites ci-dessous compare les données de l'échographie thoracique aux résultats de la TDM utilisée comme examen de référence pour le diagnostic positif de PID, le score de Warrick étant utilisé pour évaluer la sévérité. Des précisions ont été apportées dans le texte si l'étude utilisait des comparatifs supplémentaires (EFR et/ou score clinique).

### **3.1. Données dans la sclérodermie systémique (SSc)**

La plupart des études ont été menées chez des patients atteints de SSc. La SSc, quelle que soit sa forme, cutanée limitée ou diffuse, est la connectivite avec la plus forte incidence de PID. La prévalence de l'atteinte pulmonaire au cours de la SSc est diversement appréciée selon les auteurs et selon les méthodes utilisées pour la mettre en évidence (22). Dans les séries cliniques, 25% à 50% des patients présentent une atteinte infiltrante diffuse cliniquement significative et environ 13% une atteinte restrictive sévère (23).

#### ***3.1.1. Evaluation de la sévérité de l'atteinte pulmonaire dans la SSc***

La toute première étude menée sur l'ET dans les PID visait à évaluer la sévérité des lésions de fibrose par l'ET (24). Une corrélation était recherchée avec le score de Warrick et les EFR. Par la suite, d'autres auteurs ont comparé l'ET à la TDM, aux EFR et parfois à l'examen clinique.

La première étude a été menée par Gargani et al. en 2009 chez 33 patients atteints de SSc avec l'analyse échographique exhaustive du thorax comprenant 72 espaces intercostaux (EIC) avec une sonde cardiaque (24). La durée moyenne de l'examen était de 10 minutes. Une corrélation significative et linéaire a été mise en évidence entre le nombre de LB et le score de Warrick d'une part et entre le nombre de LB et la DLCO d'autre part.

En 2014, Mohammadi et al. ont conduit une étude chez 70 patients atteints de PID-SSc (25). L'objectif était d'évaluer l'utilité de l'ET en relevant le nombre total de LB sur 10 EIC (protocole simplifié) avec une sonde multifréquence. Une corrélation linéaire et significative a été mise en évidence entre le nombre total de LB et le score de Warrick. Ce protocole simplifié avait une sensibilité (Se) et une spécificité (Sp) respectivement de 73,58% et 88,23%, une valeur prédictive (VPP) et une valeur prédictive négative (VPN) de 95,12% et 51,72% respectivement.

Gigante et al. ont recherché chez 39 patients atteints de SSc une corrélation entre un score échographique (somme des LB par EIC) et le score de Warrick, les EFR et les données cliniques (score modifié de Rodnan) (26). Une sonde convexe était utilisée. Une corrélation a été retrouvée entre le nombre de LB et le score de Warrick d'une part et la DLCO d'autre part. Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre le nombre de LB et l'âge, la durée de la maladie ou le score de Rodnan modifié.

En 2016, une équipe turque a étudié 48 patients atteints SSc par un protocole explorant 14 EIC avec une sonde linéaire (27). Le nombre total de LB était corrélé avec le score de Warrick, l'échelle de Medsger (échelle de sévérité clinique dans la SSc) et inversement corrélé à la DLCO. L'ET avait une Se de 100%, une Sp de 84,2%, une VPP de 90,6% et une VPN de 100%.

#### ***3.1.2. Dépistage de l'atteinte pulmonaire dans la SSc***

Après que ces premières études aient montré des résultats encourageants dans l'évaluation de la sévérité des PID dans la SSc, plusieurs équipes ont étudié l'ET comme outil de dépistage. Le premier signe échographique étudié a été le nombre de lignes B avec des propositions de seuil diagnostique. Dans un second temps, la description d'anomalies de la ligne pleurale a été rapportée comme pouvant être un signe intéressant pouvant orienter vers un pattern radiologique particulier (réticulation, rayon de miel...).

Barskova et al. ont évalué l'efficacité de l'ET dans la détection des PID chez 58 patients atteints de SSc, dont 32 à un stade très précoce de la maladie (28). Le nombre total de LB était relevé sur 72 EIC avec une sonde cardiaque. A la TDM, 41% des patients à un stade précoce présentaient une PID débutante. Les patients avec et sans PID à la TDM avaient un nombre significativement différent de LB. Un nombre total de LB > 5 avait une Se de 100% et une Sp de 59% pour la détection de PID à la TDM et un nombre de LB  $\geq$  20 avait une Se de 83% et une Sp de 96%. L'analyse de l'aire sous la courbe confirme une relation entre le nombre de LB et la présence d'une PID à la TDM (AUC=0,94,  $p<0,0001$ ).

Hassan et al. ont mené une étude prospective incluant 67 patients atteints de SSc (29). Le but de cette étude était d'évaluer la Se de l'ET par l'analyse du nombre de LB pour la détection des PID chez des patients atteints de SSc. Chez 29 patients avec une PID significative à la TDM (score de Warrick >7) et une ET anormale, 2 avaient un score échographique faible (6-15 LB) et 27 avaient un score modéré à sévère ( $\geq$  16LB). Sur les 38 patients avec une TDM normale, 25 présentaient des anomalies à l'ET. La Se et la Sp de l'ET étaient respectivement de 100% et de 34%. Une association significative a été mise en évidence entre le nombre de LB et la présence de PID à la TDM (AUC=0,80 ; IC95% 0,69-0,90).

En 2018, Tardella et al. ont réalisé une étude transversale chez 40 patients atteints de SSc avec PID pour déterminer la valeur seuil du nombre de LB permettant de détecter la présence d'une PID significative (30). L'ET était réalisée sur 14 EIC avec une sonde linéaire. Les auteurs ont montré que la valeur seuil de 10 LB était hautement prédictive d'une PID significative (rapport de vraisemblance positif = 12,52), en utilisant un score de Warrick > 7 comme critère externe. Ils ont également rapporté une forte corrélation entre le nombre total de LB et le score de Warrick ( $r=0,958$ ,  $p=0,0001$ ).

En 2012, Moazedi-Fuerst et al. ont mené une étude pilote monocentrique chez 25 patients atteints de SSc et 40 volontaires sains (31). Le nombre de LB était étudié et, pour la première fois, les anomalies pleurales étaient également analysées. Les irrégularités pleurales étaient définies par une ligne pleurale épaissie > 2,8mm et un score d'irrégularité pleurale était proposé. 18 EIC étaient analysés avec une sonde convexe pour l'analyse du parenchyme et une sonde linéaire pour l'analyse de la ligne pleurale. 44% des patients présentaient des LB et un épaississement pleural contre 7% des sujets sains et tous les patients avaient une PID confirmée par la TDM. Les scores d'irrégularité et de LB étaient significativement plus élevés chez les patients SSc avec PID que sans PID.

Sperandeo et al. ont mené une étude de grande ampleur en 2015 chez 175 patients atteints de SSc avec une atteinte pulmonaire précoce asymptomatique et 40 volontaires sains (32). Le but de l'étude était d'évaluer l'épaississement de la ligne pleurale à l'ET comme signe précoce d'une atteinte pulmonaire interstitielle. L'épaisseur pleurale était mesurée sur 72 EIC avec une sonde convexe. L'épaisseur moyenne de la ligne pleurale chez les volontaires sains était de  $1,4 \pm 1,1$ mm. La valeur seuil de 3,0 mm a été choisie pour définir une ligne pleurale normale ( $\leq$  3,0 mm) ou anormale ( $>$  3,0 mm). Chez 26 patients sans signe de PID à la TDM, l'épaisseur pleurale était  $\leq$  3,0 mm. Une bonne concordance a été retrouvée entre la mesure de l'épaisseur pleurale et les patterns radiologiques de fibrose à la TDM : une épaisseur pleurale entre 3-5 mm avait une AUC de 0,95 pour la présence de réticulation à la TDM et une épaisseur pleurale > 5,0 mm avait une AUC de 0,99 pour un aspect de rayon de miel.

### **3.2. Données dans la polyarthrite rhumatoïde (PR)**

Deux études ont été menées dans une population homogène de patients atteints de PR avec ou sans PID. Leur objectif était d'évaluer les performances de dépistage d'une PID associée par l'ET.

Cogliati et al. ont étudié le nombre total de LB sur 72 EIC chez 39 patients atteints de PR (33). Un nombre de LB > 10 était considéré comme positif pour le diagnostic de PID. La Se et la Sp de l'ET étaient respectivement de 92% et de 56%. Le score de LB était significativement corrélé au score de Warrick ( $r = 0,806$ ).

Moazedi-Fuerst et al. ont mené une étude transversale chez 64 patients atteints de PR sans signe clinique ni fonctionnel de PID et 40 volontaires sains (34). Le nombre total de LB et l'irrégularité de la ligne pleurale étaient analysés. L'ET a mis en évidence la présence de LB et des nodules sous pleuraux chez 28% des patients, tous présentant des signes de PID débutante à la TDM. Cependant, l'ET a retrouvé des anomalies sporadiques chez 7% des volontaires sains.

### **3.3. Données dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)**

La plupart des données sur la FPI sont le fait d'études menées sur des populations hétérogènes comprenant des FPI. Ces données sont donc difficiles à extrapoler pour cette population de PID particulière sur le plan évolutif et pronostique. Toutefois, 1 étude avait un sous-groupe de FPI et 2 études avaient une population exclusivement constituée de FPI. Ces 3 études portaient sur l'évaluation de la sévérité de la FPI.

Asano et al. ont étudié 16 patients suivis pour une FPI et 24 pour une PINS (35). Les auteurs proposaient un nouveau signe, les « queues de comètes pulmonaires interstitielles » (QCPI) définies par des LB partant d'une ligne pleurale épaissie et irrégulière. Le nombre total de QCPI était relevé sur 12 EIC avec une sonde linéaire. 34 patients avaient des QCPI plus fréquemment dans les bases que dans les apex. De bonnes corrélations ont été mises en évidence entre le nombre de QCPI et l'étendue des réticulations à la TDM ( $r = 0,710$ ,  $p < 0,01$ ), la CVF ( $r = -0,614$ ,  $p < 0,01$ ) et la DLCO ( $r = -0,577$ ,  $p < 0,01$ ). De façon intéressante, le nombre de QCPI avait également une forte corrélation négative avec la SpO<sub>2</sub> à la fin du test de marche de 6 minutes ( $r = -0,751$ ,  $p < 0,01$ ).

Vassalou et al. ont montré une corrélation significative entre le nombre de lignes B et le score de Warrick chez 26 patients atteints de FPI (36).

En 2019, Manolescu et al. ont étudié le nombre de LB et l'épaisseur de la ligne pleurale sur 12 EIC chez 31 patients atteints de FPI (37). Les données de l'ET étaient comparées à un score fibrotique de la TDM. La médiane du nombre total de LB et l'épaisseur moyenne de la ligne pleurale étaient positivement et significativement corrélées à la TDM ( $p < 0,001$ ). Une épaisseur pleurale moyenne de 2,4 mm était la valeur seuil retenue pour une forme modérée de fibrose (Se = 0,958 et Sp = 0,994).

### **3.4. Données dans d'autres populations de PID**

Les études suivantes ont été réalisées chez des groupes hétérogènes de patients atteints de PID secondaires à des connectivites (la SSc, le ASS, le SS, le SLE) ou de FPI.

#### ***3.4.1. Évaluation de la sévérité de l'atteinte pulmonaire dans d'autres PID***

En 2012, une équipe italienne a mené une étude chez 34 patients atteints de connectivite sur 50 EIC avec une sonde convexe multifréquence (38). Les auteurs proposaient une méthode innovante semi quantitative pour évaluer le nombre de LB. Ce score de LB était significativement corrélé avec la DLCO et le score de Warrick. La reproductibilité inter-relecteur pour la détection des LB était satisfaisante (0,28 - 0,98).

Hasan et al. ont mené une étude prospective incluant 61 patients avec une PID secondaires à différents types de connectivites pour 31 d'entre eux et à une FPI pour les 30 autres (39). Les auteurs exploraient 8 EIC et relevaient le nombre de LB et la distance entre 2 LB adjacentes. Cette distance était corrélée avec la sévérité de la PID à la TDM. De plus, ils montraient une corrélation de cette distance avec le pattern radiologique : 3 mm pour du verre dépoli et 7 mm pour des lésions de fibrose étendues et du rayon de miel. La distance entre LB était inversement corrélée à la DLCO et à la CVF.

Man et al. ont étudié le nombre de LB chez 58 patients suivis pour une connectivite avec PID (40). Les auteurs ont comparé les résultats obtenus selon le pattern radiologique. Ainsi, le nombre total de LB était significativement plus important lorsque la TDM présentait un aspect de PIC que de PINS ( $p=0,001$ ).

#### ***3.4.2. Dépistage de l'atteinte pulmonaire dans d'autres PID***

Plusieurs études ont porté sur la performance de l'ET pour détecter des PID au cours de différentes maladies auto-immunes (connectivites, SSc, SS, SLE, ASS...). En 2015 des auteurs ont rapporté des profils échographiques différents en fonction de la pathologie dysimmunitaire sous-jacente (41).

Dans la maladie de Gougerot-Sjögren, Vasco et al. ont mené une étude transversale multicentrique chez des patients asymptomatiques sur le plan pulmonaire et sans altération des EFR (42). Le nombre total de LB relevés sur 8 EIC était comparé à la TDM. L'ET présentait une Se de 1 (0,398-1,0), une Sp de 0,89 (0,518-0,997) et une probabilité positive de détecter une PID de 9,00 (7,1-11,3). La reproductibilité inter opérateur était de 1.

Aghdashi et al. ont constitué une cohorte de 31 patients atteints de diverses pathologies pouvant entraîner une atteinte pulmonaire (43). Le nombre de LB était relevé sur 10 EIC. Bien qu'il s'agisse d'une population d'étude différente avec un nombre inférieur de patients inclus, les chiffres de Se (73,58%), de Sp (88,23%), de VPP (95,12%) et de VPN (51,72%) de l'ET étaient strictement similaires à ceux publiés par la même équipe quelques années plus tard dans une population de 70 patients atteints de SSc (25).

Dans une population de patients atteints de SSc et d'ASS, Pinal-Fernandez et al. ont proposé d'analyser l'irrégularité de la ligne pleurale (IP) pour détecter une PID (44). L'étude incluait 36 patients : 21 ASS (dont 2 sans PID) et 16 SSc (dont 6 sans PID). Le nombre total de LB et l'IP étaient relevés sur 72 EIC avec une sonde linéaire. Les résultats montraient une corrélation entre

l'IP et le score de Warrick. Dans un deuxième temps les auteurs ont comparé la performance diagnostique de l'IP à celle du nombre de LB. Les auteurs montraient une corrélation positive entre l'IP et le score de Warrick dans les deux pathologies avec une meilleure performance diagnostique pour détecter les PID que le nombre de LB ( $p=0,01$ ).

Dans une population hétérogène de 45 patients (PR, SSc et SLE), Moazedi-Fuerst et al. ont étudié l'analyse simultanée de 3 signes échographiques (LB, nodules sous-pleuraux et irrégularité de la ligne pleurale) (41). 38% des PR, 64% des SSc et 66% des SLE présentaient une PID à la TDM. Les anomalies échographiques étaient significativement plus fréquentes dans le groupe des patients avec PID que sans PID (LB : 100% vs 12%,  $p<0,001$  ; nodules sous pleuraux : 55% vs 17%,  $p=0,006$ , épaississement de la ligne pleurale : 95% vs 12,5%,  $p<0,001$ ). Secondairement était étudiée, chez les patients avec PID, la corrélation entre la fréquence des anomalies échographiques et la pathologie sous-jacente. Les nodules sous-pleuraux étaient présents chez 100% des PR, 22% des SSc ( $p=0,003$ ) et 50% des SLE ( $p=0,049$ ). Une ligne pleurale irrégulière et supérieure 3 mm était retrouvée chez 100% des SSc contre 86% des PR sans significativité.

### **3.5. Techniques et protocoles de réalisation de l'échographie thoracique (ET)**

#### ***3.5.1. Nombre d'espaces intercostaux (EIC) à explorer***

En 2011, sur une population de 36 connectivites avec PID, une équipe italienne a comparé le nombre de LB relevé selon 2 protocoles échographiques (14 vs 50 EIC) (45). Ces 2 protocoles étaient significativement corrélés l'un à l'autre ( $p=0,0001$ ). Le protocole simplifié était corrélé positivement avec le score Warrick ( $p=0,0006$ ) et était significativement plus court (8,6 vs 23,3 minutes). La reproductibilité inter et intra-relecteur était bonne à excellente.

De même, dans la FPI, Vassalou et al. ont montré une corrélation significative entre 2 protocoles de 16 et 56 EIC (46). Une corrélation significative a été mise en évidence entre ces 2 protocoles échographiques et le score de Warrick et entre les protocoles entre eux ( $p<0,0001$ ).

#### ***3.5.2. Position du patient lors de l'examen échographique***

En 2017, les positions « couché/assis » et « décubitus latéral droit/gauche » ont été comparées chez 26 patients atteints de FPI (42). Le décubitus latéral montrait une corrélation légèrement meilleure avec le score de Warrick que la position assise. De plus, la durée moyenne du protocole en décubitus latéral était significativement plus courte (4,76 vs 6,20 minutes,  $p<0,005$ ).

#### ***3.5.3. Type d'échographe***

Une étude de Cogliati et al. a comparé l'utilisation d'un échographe classique à celle d'un échographe ultraportable (33). La Se et la Sp étaient respectivement de 92% et 56% avec l'appareil classique et de 89% et 50% avec l'ultraportable. Les données des 2 protocoles étant corrélées significativement à la TDM.

#### ***3.5.4. Analyse simultanée de plusieurs signes échographiques***

En 2016, Buda et al. ont proposé l'analyse de plusieurs signes échographiques pour rendre compte de la présence et de la sévérité de la fibrose pulmonaire chez 52 patients avec une connectivite associée à une PID et 50 volontaires sains (47). Les critères échographiques de PID était définis

par : irrégularité de la ligne pleurale, aspect fragmenté de la ligne pleurale, aspect flou de la ligne pleurale, épaissement de la ligne pleurale, nombre de LB  $\leq 3$  et présence de nodules sous pleuraux  $< 5$  mm. Leurs résultats montraient que l'irrégularité de la ligne pleurale prédominait dans les bases et que le signe le plus fréquent était l'épaississement de la ligne pleurale (principalement dans les SSc). L'aspect flou était retrouvé dans les formes sévères de PID avec rayon de miel (Se=0,59, Sp=0,82). Les LB prédominaient dans les bases et s'étendaient vers les apex en cas de PID sévère. Les auteurs ont proposé la définition de « poumon blanc » correspondant à une confluence de LB indénombrables, ce signe présentait une forte corrélation avec la présence de verre dépoli (Se=0,95 et Sp=0,99).

Man et al. ont réalisé une étude observationnelle sur 58 patients avec une connectivite associée à une PID (40). Elle s'intéressait à 2 scores échographiques : l'un explorant la sévérité de l'atteinte par le nombre total de LB et l'autre explorant l'extension de l'atteinte par le nombre total d'EIC avec plus de 3 LB. Ces 2 scores avaient une bonne corrélation avec le score de fibrose à la TDM, respectivement  $r=0,784$  ( $p<0,001$ ) et  $r=0,805$  ( $p=<0,005$ ).

*Tableau 1 : caractéristiques des études*

Auteur	Année	Nombre de patients inclus	Pathologie	Age médian (ans)	Sexe ratio (F/H)	Nombre d'EIC explorés	Type de sonde	Durée moyenne de l'examen (min)	Reproductibilité (k)
<b>Gargani (24)</b>	2009	33	SSc	54±13	30/3	72	2,5-3,5 MHz sonde cardiaque	<10	Variabilité: intra opérateur 5,1%; inter opérateur 7,4%
<b>Mohammadi (25)</b>	2014	70	SSc	50,29±9,7	62/8	10	7-10 MHz sonde linéaire multifréquence	5,4±1,8	Intra opérateur: 0,838
<b>Gigante (26)</b>	2016	39	SSc	51±15,2	33/6	Hémithorax antérieur et latéral droit et gauche	2,5-3,5 MHz sonde convexe	N/A	Variabilité: intra opérateur: 3,8%
<b>Cakir (27)</b>	2016	48	SSc	50,8±11,9	46/2	14	5-10 MHz sonde linéaire	N/A	Inter opérateur: 0,96
<b>Moazedi-Fuerst (31)</b>	2012	25	SSc	51±15	23/2	18	3,5 MHz sonde convexe+ sonde linéaire	N/A	N/A
<b>Barskova (28)</b>	2013	58	SSc	51±14	54/4	72	2,5-3,5 MHz sonde cardiaque	<10	N/A
<b>Sperandeo (32)</b>	2015	175	SSc	46,46±15,33	166/9	72	3,5-5 MHz sonde convexe	N/A	Intra opérateur: 0,6 Inter relecteur: 0,8
<b>Hassan (29)</b>	2019	67	SSc	53±13	63/4	72	3,5 MHz sonde convexe	10	N/A
<b>Tardella (30)</b>	2018	40	SSc	56,4±13,42	34/6	14	4-13 MHz sonde linéaire	8,7±1,3	N/A
<b>Gutierrez (45)</b>	2011	36	28 SSc, 2 SS, 2 ASS, 2 DM, 1 CI, 1 CM	57±13	32/4	exhaustif: 50 simplifié: 14	2-7 MHz sonde convexe multifréquence	exhaustif: 23 simplifié: 8,3	protocole simplifié: inter opérateur: 0,769-0,885 intra opérateur: 0,845-0,894
<b>Tardella (38)</b>	2012	34	26 SSc, 2 SS, 2 ASS, 2 DM, 1 CM, 1 CI	57,02 ± 12,96	30/4	50	2-7 MHz sonde convexe multifréquence	23	Inter opérateur: 0,28-0,98
<b>Hasan (39)</b>	2014	61	30 FPI, 8 collagénoses, 4 sarcoïdoses, 9 PHS, 10 autres (lymphangite carcinomateuse, silicose, pneumopathie radique, pneumopathie virale)	49,41±11,69	23/38	8	3,5 MHz sonde convexe	N/A	N/A
<b>Aghdashi (43)</b>	2013	31	19 SSc, 8 PR, 2 Overlap syndrome, 1 SS, 1 DM	48,29±9,7	26/5	10	7-10 MHz sonde linéaire multifréquence	<6	N/A

<b>Buda (47)</b>	2016	52	30 SSc, 16 FPI	50±24	20/32	72	3,5-5 MHz sonde convexe + 8-11MHz sonde linéaire	N/A	N/A
<b>Man (40)</b>	2019	58	30 FPI, 7 PINS, 9 sarcoïdoses, 5 PR, 5 SSc, 1 SLE, 1 SPA	58,97±15,59	24/34	10	3,5 MHz sonde convexe	N/A	N/A
<b>Moazedi Fuerst (41)</b>	2015	45	25 PR, 14 SSc, 6 SLE	54 (28-74)	85/15	18	3,5MHz sonde convexe + sonde linéaire	N/A	N/A
<b>Pinal-Fernandez (44)</b>	2015	37	16 SSc, 21 ASS	51,5±14,2	24/13	72	5 MHz sonde linéaire	N/A	N/A
<b>Vasco (42)</b>	2017	13	SS	63,62 (39-88)	13/0	8	2-5,5 MHz sonde convexe + 3,3-10 MHz sonde linéaire	N/A	Intra relecteur = 1
<b>Cogliati (33)</b>	2014	39	PR	64,87±13	29/10	72	5-2 MHz sonde convexe (ET) + ultraportable (EUP) 1,7-3,8 MHz	N/A	Inter opérateur: 0,96
<b>Moazedi Fuerst (34)</b>	2014	64	PR	59±12	54/10	N/A	3,5 MHz sonde convexe + sonde linéaire	N/A	Inter opérateur: 0,92
<b>Vassalou (36)</b>	2017	25	FPI	69,8±7,56	6/19	exhaustif: 56 simplifié: 16	3-9 MHz sonde microconvexe	<u>exhaustif</u> : couché/assis=22,8±3,25 décubitus= 19,2±4,10 <u>simplifié</u> : assis= 6,20±1,80 décubitus= 4,76±1,64	Intra / inter opérateur <u>exhaustif</u> couché/assis= 0,817/0,809 décubitus= 0,812/0,825 <u>simplifié</u> simplifié assis= 0,828/0,794, simplifié décubitus= 0,846/0,834
<b>Asano (35)</b>	2018	40	16 FPI, 24 PINS	65,6±14,0	14/26	12	7,5 MHz sonde linéaire	<10	Intra opérateur: 0,800 Inter opérateur: 0,911
<b>Manolescu (37)</b>	2020	31	FPI	67,45±9,26	2 fois plus d'H/F	12	2-5 MHz sonde convexe + 4-12 MHz sonde linéaire	N/A	N/A

*Tableau 1 (suite) : signe échographique, gold standard, sensibilité (Se), spécificité (Sp), valeur prédictive positive (VPP) et négative (VPN), résultat principal*

Auteur	Signe échographique étudié	Gold standard	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Résultat principal
<b>Gargani (24)</b>	LB	TDM	N/A	N/A	N/A	N/A	Corrélation significative entre le nombre total de LB et le score Warrick ( $r=0,72$ ; $p=0,001$ ) et la DLCO ( $r=-0,6$ ; $p<0,05$ )
<b>Mohammadi (25)</b>	LB / méthode semi quantitative	TDM	73,58	88,23	95,12	51,72	Corrélation positive et significative entre le nombre total de LB et le score de Warrick ( $r=0,695$ ; $p<0,001$ )
<b>Gigante (26)</b>	LB (positif si $\geq 3$ sur au moins 2 EIC adjacents ou $>5$ )	TDM	N/A	N/A	N/A	N/A	Corrélation significative positive entre le nombre de LB et score de Warrick ( $r=0,81$ , $p<0,0001$ ) et DLCO ( $r=-0,63$ , $p<0,0001$ ) Pas de corrélation avec le score mRSS
<b>Cakir (27)</b>	LB (positif si $\geq 3$ sur au moins 2 EIC adjacents ou $>5$ )	TDM	100	84,2	90,6	100	Corrélation entre nombre de LB et score de Warrick ( $r=0,89$ , $p=0,0001$ ) et échelle de Medsger ( $r=0,55$ , $p=0,0001$ ) et corrélation négative avec DLCO ( $r=-0,56$ , $p=0,0001$ ) et CVF ( $r=-0,46$ , $p=0,001$ )
<b>Moazedi-Fuerst (31)</b>	LB + IP (cutt off 2.8mm)	TDM	N/A	N/A	N/A	N/A	Présence de LB chez 44% des patients SSc, confirmé par présence de PID au TDM contre 7% des volontaires sains ( $p<0,001$ ) Score pleural $<2.8$ mm chez tous les patients SSc sans PID
<b>Barskova (28)</b>	LB	TDM	100	55	78	100	Nombre de LB significativement différent entre patients avec et sans PID ( $p<0,0001$ )
<b>Sperandeo (32)</b>	EP	TDM	EP 3-5mm: 80 pour réticulations EP 3,5-5mm: 74 pour réticulations + aspect nodulaire EP $>5$ mm: 90 pour rayon de miel	EP 3-5mm: 99 pour réticulations EP 3,5-5mm: 99 pour réticulations + aspect nodulaire EP $>5$ mm: 99 pour rayon de miel	N/A	N/A	Chez 26 patients sans PID au TDM : EP $< 3,0$ mm. Parmi les 57/137 SSc diffuse asymptomatiques sur le plan pulmonaire: 5/57 avec EP $\leq 3,0$ mm avaient une TDM normale et 52/57 avec EP 3,0-5 mm avaient des réticulations (46/52) ou des réticulations/nodules sous pleuraux (6/52)
<b>Hassan (29)</b>	LB	TDM	100	34,21	53,7	100	Courbe ROC entre le nombre de LB et présence d'une PID à la TDM (AUC= 0,80) 10 LB est la valeur seuil avec le plus grand RVP (12,52) pour la présence d'une PID significative
<b>Tardella (30)</b>	LB	TDM	96,3	92,3	N/A	N/A	Forte corrélation entre le score LB et le score de Warrick ( $r=0,958$ , $p=0,0001$ ) et DLCO ( $r=0,60$ , $p<0,001$ )
<b>Gutierrez (45)</b>	LB / méthode semi quantitative	TDM	N/A	N/A	N/A	N/A	Corrélation significative entre le nombre total de LB des protocoles simplifié et exhaustif et le score de Warrick ( $p=0,0006$ ) / Forte corrélation entre le protocole simplifié et exhaustif
<b>Tardella (38)</b>	LB / méthode semi quantitative	TDM	N/A	N/A	N/A	N/A	Corrélation significative entre le nombre total de LB et le score Warrick ( $r=0,875$ ; $p<0,001$ ) et la DLCO ( $p=0,014$ )
<b>Hasan (39)</b>	LB + distance entre 2 LB	TDM	N/A	N/A	N/A	N/A	Corrélation entre l'aspect en verre dépoli et distance de 3 mm entre 2 LB; corrélation entre l'aspect de fibrose étendue avec rayon de miel et une distance de 7 mm entre 2 LB; Corrélation entre distance entre 2 LB et DLCO ( $r=-0,817$ ; $p<0,001$ ) et CVF ( $r=-0,848$ , $p<0,001$ )
<b>Aghdashi (43)</b>	LB (positif si $>5$ )	TDM	73,58	88,23	95,12	51,72	N/A

<b>Buda (47)</b>	IP + EP + LB + nodules sous pleuraux <5mm + fragmentation LP + flou de la LP	TDM	<u>LP floue</u> : Se= 0,59 pour rayon de miel / <u>Poumon blanc</u> : Se= 0,95 pour verre dépoli	<u>LP floue</u> : Sp= 0,82 pour rayon de miel / <u>Poumon blanc</u> : Sp= 0,99 pour verre dépoli	N/A	N/A	IP plus fréquente aux bases (100% des patients avec PID) / EP>2mm fréquemment retrouvée aux bases chez patients SSc avec LP floue en cas d'atteinte sévère avec présence de rayon de miel
<b>Man (40)</b>	LB (positif si >3)	TDM	N/A	N/A	N/A	N/A	Corrélation significative entre le nombre total de LB et score TDM ( $r=0,784$ , $p<0,0001$ ) et entre le nombre total d'EIC positifs et le score TDM ( $r=0,6$ , $p<0,001$ ) / Nombre total de LB significativement plus élevé dans le groupe PIC ( $101,77\pm32,94$ ) par rapport PINS ( $63,91\pm36,46$ ) $p<0,001$
<b>Moazedi Fuerst (41)</b>	LB + nodules sous pleuraux + EP	TDM	N/A	N/A	N/A	N/A	Signes ET significativement plus présents chez les patients avec PID que sans: LB : 100% vs 12%, $p<0,001$ ; nodules sous pleuraux : 55% vs 17%, $p=0,006$ ; EP>3mm : 95% vs 12,5%, $p<0,001$
<b>Pinal-Fernandez (44)</b>	Score d'IP + LB	TDM	<u>Score IP à 24%</u> : Se = 79 pour PID	<u>Score IP à 24%</u> : Sp= 100 pour PID	N/A	N/A	Corrélation significative positive entre le score d'IP et score de Warrick chez SSc ( $r=0,6$ , $p=0,01$ ) et ASS ( $r=0,6$ , $p=0,005$ ); meilleure performance du score d'IP que le nombre de LB pour détection de PID ( $p=0,01$ )
<b>Vasco (42)</b>	LB	TDM	100	89	N/A	N/A	Probabilité positive de 9 (IC95% 7,1-11,3) de détecter une PID. Excellente corrélation entre données ET et la TDM chez les patients SS avec PID
<b>Cogliati (33)</b>	LB (positif si >10)	TDM	<u>ET</u> : 92, <u>EUP</u> : 89	<u>ET</u> : 56, <u>EUP</u> : 50	N/A	N/A	Corrélation entre le nombre total de LB et score de Warrick Bonne sensibilité avec ET comme avec EUP
<b>Moazedi Fuerst (34)</b>	LB + IP	TDM	97,1	97,3	94,3	98,6	Présence de nodules sous pleuraux ou LB chez 28% des patients asymptomatiques; chez ces patients la TDM retrouve une PID débutante
<b>Vassalou (36)</b>	LB	TDM	N/A	N/A	N/A	N/A	Corrélation significative entre le nombre total de LB et le score de Warrick au cours des différents protocoles, et entre les scores ET des 2 protocoles ( $p<0,0001$ ) Score ET du protocole simplifié en décubitus corrélation légèrement meilleure avec le score de Warrick que le protocole simplifié assis
<b>Asano (35)</b>	LB + IP + EP	TDM	N/A	N/A	N/A	N/A	Corrélation significative entre le nombre total de LB et l'étendue des réticulations à la TDM ( $r=0,710$ ; $p<0,01$ ), la CVF ( $r=-0,614$ ; $p<0,01$ ) et DLCO ( $r=-0,577$ ; $p<0,01$ ) / Corrélation négative avec SpO2 après le test de marche des 6 min ( $r=-0,751$ ; $p<0,01$ )
<b>Manolescu (37)</b>	LB + EP	TDM	<u>EP=2,4 mm</u> : Se=0,958 pour forme modérée de PID	<u>EP=2,4mm</u> : Sp= 0,994 pour forme modérée de PID	N/A	N/A	Corrélation significative positive entre le nombre de LB et EP avec score TDM ( $p<0,001$ )

ASS syndrome des anti synthétases ; AUC aire sous la courbe ; CI connectivité indifférenciée ; CM connectivité mixte ; CVF capacité vitale forcée ; DLCO diffusion libre du monoxyde de carbone ; DM dermatomyosite ; EIC espace intercostal ; EP épaisseur pleurale ; ET échographie thoracique ; EUP échographie ultra portable ; FPI fibrose pulmonaire idiopathique ; IP irrégularité pleurale ; LB lignes B ; LP ligne pleurale ; mRSS score de Rodnan modifié ; PHS pneumopathie d'hypersensibilité ; PIC pneumopathie interstitielle commune ; PID pneumopathie interstitielle diffuse ; PINS pneumopathie interstitielle non spécifique ; PR polyarthrite rhumatoïde ; RVP rapport de vraisemblance positif ; SLE lupus érythémateux systémique ; SPA spondylarthrite ankylosante ; SS syndrome de Gougerot-Sjögren ; SSc sclérodémie systémique ; TDM tomodensitométrie

## 4. DISCUSSION

Au cours des 20 dernières années, de nombreux auteurs ont étudié l'apport de l'ET dans l'évaluation et le dépistage des PID. Nous discuterons dans un premier temps des signes échographiques étudiés et des conditions de réalisation de l'ET puis dans un second temps de la place à accorder à l'ET dans la prise en charge des PID.

### **4.1. Signes échographiques et conditions de réalisation de l'ET**

Plusieurs signes échographiques sont utilisés dans le syndrome interstitiel. Le nombre de lignes B est le premier signe décrit et le plus étudié dans les PID. Plusieurs études ont montré une corrélation significative entre le nombre de lignes B et la sévérité des lésions de fibrose à la TDM (24–26). Ce signe présente une bonne sensibilité et une très bonne VPN, ce qui le rend particulièrement intéressant pour le dépistage des PID, notamment au cours des connectivites (27–30,32). Cependant, il est peu spécifique. En effet, il est également décrit au cours de l'œdème aigu pulmonaire, du syndrome de détresse respiratoire aigu et de certaines infections respiratoires. Ce signe échographique à lui seul ne suffit donc pas à caractériser une atteinte interstitielle fibrosante.

D'autres signes échographiques ont été décrits au niveau de la ligne pleurale. Ceux-ci concernent essentiellement l'irrégularité et l'épaississement de la ligne pleurale. Ces signes pourraient s'expliquer par un remaniement de la plèvre et du parenchyme sous-pleural avec la présence de réticulations et de rayons de miel (32,35,47). Ces 2 signes ont également démontré une bonne corrélation avec la sévérité des lésions de fibrose pulmonaire, parfois même meilleure que les lignes B (44). Cependant, la définition et l'interprétation de ces signes sont variables d'une étude à l'autre. L'irrégularité de la ligne pleurale est définie par une ligne floue, sinueuse et discontinue. Ces observations sont subjectives et il est difficile de proposer une échelle d'intensité de l'IP; seule l'étendue de l'IP est mesurée à travers un score d'IP correspondant au nombre d'EIC présentant une IP sur l'ensemble des EIC explorés. Quant à l'épaisseur pleurale, la mesure de la ligne hyperéchogène est dépendante du type de sonde et de son orientation sur la paroi thoracique. Les valeurs seuil proposées pour décrire un épaississement pathologique varient de 2,4 à 3,0 mm selon les études (32,37).

D'autres signes échographiques ont également été décrits, sans avoir montré une corrélation avec la sévérité de l'atteinte fonctionnelle ou tomодensitométrique. Cogliati et al. ont décrit des nodules sous-pleuraux, qui semblent davantage présents dans la PR (33). Buda et al. ont décrit des lignes Am, définies comme de multiples artéfacts de réverbération horizontaux partant de la ligne pleurale, larges dans le bas de l'écran et étroits au sommet (47). Hasan et al. ont étudié la distance entre 2 LB adjacentes, partant des observations de Lichtenstein qu'un espacement de 7 mm entre 2 LB est le signe de l'épaississement des septa interlobulaires (« lignes B7 ») tandis qu'un espacement d'environ 3 mm (« lignes B3 ») serait corrélé à des lésions de verre dépoli (48). Bien que ce signe ait été décrit il y a plusieurs années, il a été peu étudié récemment. Cela tient peut-être au fait que les lignes B sont un signe échographique qu'il est plus facile d'évaluer sur des boucles dynamiques rendant une mesure de distance plus aléatoire.

En outre, il serait intéressant d'étudier d'autres signes témoins de la restriction thoracique survenant au cours des PID. Par exemple, la mesure de la hauteur de l'espace intercostal ou encore l'amplitude de la course diaphragmatique pourraient avoir un intérêt notamment dans

le suivi de ces patients. A notre connaissance, aucune étude n'a été menée à ce jour sur cet aspect restrictif des PID.

Finalement, une analyse échographique à la fois sensible et spécifique se fera probablement à l'avenir par la combinaison de plusieurs signes avec la création de score composite dont il faudra étudier la corrélation avec les données des EFR et de la TDM. L'un des inconvénients à la multiplication des signes étudiés est l'augmentation du temps d'enregistrement et d'analyse des images. Il est intéressant de noter qu'il existe aujourd'hui des échographes dotés de logiciels permettant un décompte automatique des LB développés pour l'analyse du parenchyme pulmonaire au cours de l'œdème aigu pulmonaire. Une étude a comparé le nombre de LB mesuré par le logiciel et celui relevé par l'œil humain. Le compte automatique et visuel étaient cohérents avec une excellente reproductibilité inter observateur pour les 2 systèmes (49). L'intelligence artificielle pourrait également être utilisée pour aider à la définition de l'irrégularité de la ligne pleurale voire même pour définir une échelle d'irrégularité non quantifiable par l'œil humain. Dans un futur proche, nous pourrions envisager l'utilisation de logiciels de « deep-learning » afin de détecter de nouveaux signes échographiques, peut-être passés inaperçus à l'œil humain, en agrémentant une base de données avec une multitude de boucles échographiques de sujets sains et de sujets présentant diverses pathologies pulmonaires.

Concernant la réalisation pratique de l'examen échographique, il existe une grande diversité de protocoles utilisés. Le type de sonde, la profondeur de champ, le gain, la position de la focale, la position du patient, le nombre d'EIC explorés varient d'une étude à l'autre. Deux éléments ressortent cependant des études réalisées sur les conditions de réalisation de l'examen. Premièrement, plusieurs études ont validé l'utilisation d'un protocole simplifié explorant entre 6 et 14 EIC (45,46). Les protocoles simplifiés sont aussi performants que les protocoles exhaustifs, reproductibles et plus courts. Deuxièmement, le protocole en décubitus latéral droit/gauche est également plus court et jugé plus confortable par les patients que le protocole en position assise. Par leur gain de temps et leur facilité de réalisation, ces 2 conditions favorisent l'intégration de l'ET dans la pratique courante du clinicien.

On constate cependant qu'il devient nécessaire de standardiser les protocoles afin de proposer des études à plus grande échelle et surtout afin de reproduire et de comparer les données obtenues. L'ERS a débuté cette démarche en proposant un protocole standardisé permettant l'exploration rapide de 14 zones thoraciques (50). D'autres éléments du protocole de l'ET restent à discuter et à valider selon la pathologie étudiée.

#### **4.2. Place de l'ET dans la prise en charge de PID**

L'ET semble particulièrement intéressante pour le dépistage d'une atteinte pulmonaire au cours des connectivites, notamment dans la SSc. Son caractère non irradiant permet des réévaluations fréquentes. La détection de plus de 10 LB et l'épaississement de la ligne pleurale supérieure à 3mm ont montré une bonne sensibilité et une bonne spécificité pour la détection d'une PID dans la SSc (30,32). Les valeurs seuil de ces signes échographiques pourraient également être recherchées dans d'autres pathologies dysimmunitaires pour détecter une atteinte pulmonaire. L'objectif étant de trouver le moment opportun pour planifier la réalisation d'une TDM, qui reste à ce jour le gold standard pour le diagnostic et le suivi des PID, mais dont le caractère irradiant limite l'utilisation rapprochée.

De nombreuses études ont montré une bonne corrélation entre les données échographiques et les données cliniques, fonctionnelles et de la TDM à des stades de sévérité différents de la PID (30,35–37,42,44,51). Ces données suggèrent que l'ET pourrait rendre compte de l'aggravation des lésions chez un patient au cours de son suivi. Cependant, des études prospectives complémentaires sont nécessaires pour décrire l'évolution de ces signes échographiques au cours du temps et comparer l'évolution des signes de l'ET avec ceux des EFR et de la TDM. Dans cet esprit, nous avons mis en place une étude multicentrique au CHRU de Tours et au CHR d'Orléans pour évaluer l'intérêt de l'ET comme outil de suivi chez des patients atteints de FPI afin de mettre en évidence l'évolution des lésions fibrosantes pulmonaires.

A l'avenir, il serait intéressant d'étudier l'ET dans des populations homogènes. En effet, les études passées ont souvent porté sur des cohortes de patients atteints de PID secondaires à diverses pathologies (SSc, SLE, ASS, SS, PR) ou primitives (FPI) présentant des mécanismes de fibrogenèse et des patterns radiologiques (PINS, PIC...) différents. Leurs résultats sont donc difficilement extrapolables à un patient donné tant les évolutions, les démarches thérapeutiques et les pronostics diffèrent d'une pathologie à l'autre, voire d'un pattern histologique à l'autre. En étudiant l'ET dans une seule pathologie, il serait possible de décrire de façon plus spécifique sa propre sémiologie échographique. Ainsi, on pourrait comparer la sémiologie échographique de chaque maladie et évaluer si cela permet de les identifier et de les distinguer. De plus, au sein d'une même pathologie, plusieurs patterns histologiques existent (PINS, PIC...) avec des thérapeutiques et des pronostics différents. La TDM ne permet pas toujours de les distinguer et il serait intéressant d'analyser les données échographiques de ces différents patterns afin d'évaluer si l'ET permet leur distinction.

Un élément important dans le pronostic des PID est la survenue d'exacerbation. La place du scanner lors de l'aggravation aiguë ou sub-aiguë des patients est essentielle pour faire la différence entre une progression des lésions de fibrose qui répondent peu aux traitements immunosuppresseurs comme les corticoïdes et une exacerbation de la PID pouvant répondre à ce type de traitement. Celui-ci n'est pas toujours réalisable chez des patients en détresse respiratoire et incapable de supporter un déplacement, un décubitus dorsal ou une apnée. De plus, le diagnostic différentiel avec un œdème pulmonaire ou une infection n'est pas toujours aisé. Il serait intéressant de mener des études afin de savoir si l'ET pourrait nous aider dans l'orientation étiologique dans ces circonstances.

On peut également s'interroger sur la possibilité de distinguer à l'ET des lésions de fibrose irréversible des lésions inflammatoires dont les traitements sont différents (anti-fibrosant vs immunosuppresseurs). Les lésions de fibrose irréversible ont préférentiellement des remaniements pleuraux importants pouvant se traduire à l'ET par une irrégularité ou un épaississement de la ligne pleurale. A l'inverse, plusieurs auteurs ont souligné une bonne corrélation entre la présence de nombreuses lignes B pouvant aller jusqu'au « poumon blanc » et la présence à la TDM de verre dépoli diffus témoignant d'une composante plus inflammatoire (47). La place de l'ET dans le raisonnement thérapeutique reste à établir par des études prospectives.

## **5. LIMITES**

Bien que ces premières données soient encourageantes, les études publiées présentent plusieurs limites.

Premièrement, les cohortes de patients inclus sont de petite taille et essentiellement mono centriques.

Deuxièmement, chaque équipe utilise des sondes échographiques, des réglages et des conditions d'examen différents. Le nombre d'EIC analysés varie de 10 à 72 en fonction des études.

Troisièmement, plusieurs études ont inclus des patients atteints de différents types de connectivites et tiennent rarement compte du pattern histologique ou radiologique. Ce point plaide en faveur de l'intégration des pneumologues dans la construction des protocoles de recherche sur l'échographie thoracique. A ce jour, les équipes sont composées essentiellement de rhumatologues, d'internistes ou de radiologues. Les pneumologues qui prennent charge directement les atteintes pulmonaires interstitielles et qui utilisent de plus en plus l'ET peuvent apporter une expertise supplémentaire pour tenir davantage compte de la classification (TDM ou histologique), de l'évolution et des enjeux thérapeutiques des PID pour envisager au mieux la place de l'ET dans la prise en charge de ces patients.

Par ailleurs, concernant cette revue de la littérature, la principale limite est qu'elle a été réalisée à partir des bases de données PUBMED et COCHRANE, la recherche n'a pas été étendue aux bases de données EMBASE et SCOPUS.

## **6. CONCLUSION**

Cette revue systématique de la littérature montre l'intérêt croissant pour l'ET dans l'évaluation de la sévérité et le dépistage des PID. Il serait intéressant que les sociétés savantes se positionnent sur la place à accorder à l'ET dans les PID, notamment concernant le dépistage qui est le domaine le mieux documenté. Des études complémentaires sont nécessaires pour élargir le champ des applications de l'ET dans les PID.

## **2<sup>ÈME</sup> PARTIE: PRESENTATION DE L'ÉTUDE TOUPIE (THORACIC ULTRASOUND IN IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS EVOLUTION)**

### **1. INTRODUCTION**

#### ***1.1. Contexte***

La FPI est une pathologie évolutive caractérisée par une aggravation rapide des lésions de fibrose pulmonaire irréversible (7). Différents profils évolutifs sont décrits : une aggravation continue et progressive ou une aggravation par palier souvent concomitante à la survenue d'exacerbations qui vont altérer de façon durable la fonction respiratoire.

Il existe à ce jour deux principaux traitements anti fibrosants (pirfenidone et nintedanib) qui ralentissent le déclin de la fonction respiratoire sans permettre d'amélioration des capacités fonctionnelles respiratoires (52,53). Du fait d'un pronostic sombre et d'une évolution rapide de la pathologie, le suivi rapproché des patients est indispensable afin d'identifier de façon précoce l'aggravation des lésions de fibrose et le déclin des EFR pour permettre un ajustement thérapeutique rapide. Les patients atteints de FPI sont habituellement suivis en consultation tous les 3 mois dans des centres compétents.

Le scanner thoracique haute résolution en coupes millimétriques est central dans la démarche diagnostique et le suivi des lésions de FPI. Il n'y a pas de donnée disponible permettant de recommander la fréquence de réalisation de TDM lors du suivi, mais la réalisation d'un scanner annuel sans injection et basse dose est proposée par les recommandations d'experts (1). De même, il est recommandé de le renouveler en cas de modification clinique pour dépister une aggravation des lésions, une exacerbation ou un cancer sous-jacent.

Il existe plusieurs inconvénients à la répétition de TDM dans ce suivi : l'irradiation répétée, l'accessibilité et parfois les difficultés de réalisation liée au décubitus dorsal et au maintien de l'apnée chez des patients dyspnéiques sévères.

Les EFR font également partie des examens de suivi réalisés habituellement tous les 3 mois. La mesure de capacité vitale forcée (CVF) et de la diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) permettent d'évaluer le retentissement fonctionnel de l'atteinte interstitielle. Leur diminution est le reflet d'une aggravation de la FPI. Cependant, la mesure de la DLCO peut présenter des difficultés de réalisation ; non mesurable lorsque la CVF est inférieure à 1L, elle nécessite une apnée de 10 secondes. Ces conditions sont parfois difficiles à obtenir chez des patients insuffisants respiratoires sévères.

Devant les limites de la TDM et des EFR, il nous semble pertinent de proposer d'autres outils de suivi permettant de détecter l'évolution des lésions de FPI.

Dans cette pathologie, les atteintes pulmonaires concernent essentiellement la plèvre et l'interstitium et sont donc accessibles au signal échographique. Trois principaux signes échographiques sont décrits dans les atteintes interstitielles : les lignes B, l'irrégularité de la ligne pleurale et l'épaississement de la ligne pleurale. Chacun de ces trois signes a fait la preuve de son intérêt dans les PID en démontrant une forte corrélation entre l'intensité du signe échographique et d'une part la sévérité des lésions à la TDM et d'autre part à la sévérité des EFR (30,32,37,44).

Ces études ont évalué l'intensité d'un signe échographique à un instant t de la prise en charge du patient. A notre connaissance aucune étude n'a réalisé des mesures répétées chez un même patient atteint de FPI au cours d'une étude prospective afin d'évaluer l'évolution de l'intensité d'un signe échographique. Par ailleurs, la majorité de ces études ont été menées par des radiologues ou des rhumatologues pour le dépistage d'une atteinte pulmonaire chez des patients atteints de connectivité. Il est donc pertinent pour les pneumologues, qui utilisent l'ET dans le cadre de leur pratique quotidienne, de se questionner sur la place à donner à cet examen dans le cadre du suivi des patients atteints de FPI.

L'ET présente les avantages suivants : elle est non irradiante, facilement accessible, les résultats sont disponibles au décours immédiat de l'examen. Enfin il s'agit d'un examen qui ne requière pas la coopération du patient puisqu'il s'effectue en ventilation spontanée et ce contrairement à la mesure de la DLCO ou à la réalisation de la TDM qui nécessitent le maintien d'une apnée.

### **1.2. Hypothèse**

Partant de ces données, nous émettons l'hypothèse principale que l'ET permet de détecter l'évolution des lésions interstitielles pulmonaires au cours du temps chez les patients atteints de FPI par l'analyse combinée de 3 signes échographiques : le score de ligne B, le score d'irrégularité de la ligne pleurale et l'épaississement de la ligne pleurale.

## **2. METHODES ET ANALYSES**

### **2.1. Schéma d'étude**

Il s'agit d'une étude non-interventionnelle descriptive prospective multicentrique. Le projet implique le service de pneumologie du CHRU de Tours, dirigé par le Pr MARCHAND ADAM et celui du CHR d'Orléans, dirigé par le Dr MOREL.

Les différents signes échographiques sont analysés à l'occasion de consultations de suivi qui ont lieu tous les 3 mois. Les données recueillies lors des consultations de J0, M3, M6, M9 et M12 permettent une analyse sériée des données. L'inclusion dans l'étude ne modifie en rien les pratiques habituelles ni la fréquence de suivi des patients.

Le recrutement se fait de manière séquentielle. Les patients réalisent systématiquement des EFR avant chaque consultation. Après information et recueil de la non-opposition du patient, une échographie thoracique est réalisée dans les suites immédiates de la consultation dans une salle dédiée à cet examen.

### **2.2. Choix méthodologiques**

#### **2.2.1. L'examen échographique**

L'ET est réalisée avec une sonde convexe, basse fréquence, de 1 à 5 MHz. Des échographes équivalents sont utilisés dans les deux centres avec des réglages identiques. La désinfection de la sonde se fait selon les recommandations habituelles. Les réglages sont pré-enregistrés avec une profondeur de champ plaçant la ligne pleurale dans le 1/3 supérieur de l'écran, un gain entre 50-55% et une focale sur la ligne pleurale.

L'examen est chronométré. Des enregistrements sont réalisés pour permettre une relecture ultérieure, à la fois par le même opérateur à au moins 15 jours de la 1ère lecture et en aveugle

afin d'évaluer la variabilité intra-relecteur puis par un second opérateur en aveugle des lectures précédentes pour mesurer la variabilité inter-relecteur.

Il s'agit d'un protocole validé qui permet l'exploration de 14 EIC (tableau 2) sur la base des résultats de l'étude menée par Gutierrez et al. (45).

Le protocole choisi tient compte de la faisabilité de l'examen dans la pratique courante du pneumologue.

*Tableau 2 : Liste des 14 EIC explorés par le protocole*

	Lignes	Droite	Gauche
Antérieur	Para-sternale	2 <sup>ème</sup> EIC	2 <sup>ème</sup> EIC
	Médio claviculaire	4 <sup>ème</sup> EIC	4 <sup>ème</sup> EIC
Axillaire	Axillaire antérieure	4 <sup>ème</sup> EIC	4 <sup>ème</sup> EIC
	Médio axillaire	4 <sup>ème</sup> EIC	4 <sup>ème</sup> EIC
	Axillaire postérieure	8 <sup>ème</sup> EIC	8 <sup>ème</sup> EIC
Postérieur	Sous scapulaire	8 <sup>ème</sup> EIC	8 <sup>ème</sup> EIC
	Para vertébrale	8 <sup>ème</sup> EIC	8 <sup>ème</sup> EIC

Le patient est installé en décubitus latéral droit pour l'exploration de l'hémithorax gauche puis en décubitus latéral gauche pour l'exploration de l'hémithorax droit suivant les résultats de l'article de Vassalou et al. (46).

L'examen est pratiqué par des pneumologues entraînés, ayant validé le niveau 1 du Groupe d'Echographie thoracique de la Société de Pneumologie de Langue Française (G-ECHO).

Les signes échographiques relevés sont par la suite comparés aux données cliniques, fonctionnelles et TDM qui permettent d'évaluer l'extension et l'aggravation de l'atteinte interstitielle.

### ***2.2.2. Les épreuves fonctionnelles respiratoires : calcul du Composite Physiology Index (CPI)***

L'évolution des paramètres fonctionnels se fait grâce à l'utilisation du CPI, score prédictif de mortalité utilisé dans la FPI (54). C'est un algorithme comprenant les valeurs de la CVF, de la DLCO et du VEMS. Il se calcule de la façon suivante (55) :

$$\text{CPI} = 91.0 - (0.65 \times \text{DLCO pourcentage de la valeur théorique } [\% \text{ théorique}]) - (0.53 \times \text{CVF } \% \text{ théorique}) + (0.34 \times \text{VEMS } \% \text{ théorique})$$

### ***2.2.3. La tomodensitométrie : calcul du score de Warrick***

Les données prises en compte comprennent les TDM réalisées dans les 3 mois précédant l'inclusion et celles réalisées pendant toute la durée de participation du patient à l'étude. Aucun scanner n'est réalisé dans le cadre du protocole.

Les images sont acquises lors du maintien d'une apnée depuis l'apex du poumon jusqu'aux bases. Le patient est placé en décubitus dorsal. Les coupes TDM obtenues sont millimétriques espacées de 7 à 10 mm habituellement sans injection de produit de contraste iodé.

Les anomalies de la TDM sont analysées par un radiologue expérimenté, afin d'établir le score de Warrick. Il est en aveugle des données cliniques, fonctionnelles et échographiques.

### **2.3. Nombre de sujets nécessaires**

S'agissant d'une étude exploratoire, il n'existe pas de données suffisantes à ce jour, permettant de réaliser un calcul formel du nombre de sujets nécessaires sur des hypothèses statistiques. Nous prévoyons l'inclusion de 30 patients atteints de FPI.

L'étude est proposée de manière consécutive et exhaustive à tous les patients qui remplissent les critères d'éligibilité et qui sont suivis au CHRU de Tours ou au CHR d'Orléans, pendant une période d'inclusion de 24 mois.

### **2.4. Durée de la recherche**

La durée totale de participation à la recherche pour le sujet est de 12 mois, durée entre la date d'inclusion et la date de la dernière visite.

La période d'inclusion est de 24 mois et la durée totale de l'étude est estimée à 36 mois.

### **2.5. Objectifs et critères d'évaluation**

#### ***2.5.1. Objectif principal***

L'objectif principal est de montrer l'augmentation au cours du temps du score de ligne B, du score d'irrégularité de la ligne pleurale et de l'épaisseur de la ligne pleurale chez les patients atteints de FPI.

#### ***2.5.2. Critère d'évaluation principal***

Le critère d'évaluation principal est la mesure dans le temps à l'inclusion, 3 mois, 6 mois, 9 mois et 1 an du score de ligne B, du score d'irrégularité de la ligne pleurale et de l'épaisseur de la ligne pleurale.

#### ***2.5.3. Objectifs secondaires***

Les objectifs secondaires sont :

- d'évaluer la reproductibilité des mesures du score de ligne B, du score d'irrégularité de la ligne pleurale et de l'épaisseur de la ligne pleurale
- d'évaluer les associations entre la sévérité de chaque signe échographique et la sévérité de l'atteinte fonctionnelle et TDM
- d'évaluer les associations entre la mesure de chaque signe échographique par un protocole standard explorant 14 EIC et par un protocole simplifié explorant 6 EIC (8ème EIC paravertébral postérieur droit et gauche/ 8ème EIC sous scapulaire postérieur droit et gauche/ 8ème EIC axillaire postérieur droit et gauche)

#### ***2.5.4. Critères d'évaluation secondaires***

Les critères d'évaluation secondaires sont :

- la mesure de la variabilité intra et inter-opérateur des 3 signes échographiques
- l'étude de la corrélation entre :
  - Le score de ligne B et respectivement
    - le CPI
    - le score de Warrick
  - Le score d'irrégularité de la ligne pleurale (IP) et respectivement
    - le CPI
    - le score de Warrick
  - La mesure de l'épaississement de la ligne pleurale (EP) et respectivement
    - le CPI
    - le score de Warrick
- l'étude de la corrélation entre le score de ligne B, le score de l'IP et la mesure de l'EP mesurés sur 6 EIC et sur 14 EIC

## **2.6. Critères de sélection des sujets**

### ***2.6.1. Critères d'inclusion***

Les critères d'inclusion sont :

- Age > 18 ans
- Patient présentant un diagnostic de FPI validé en discussion multi disciplinaire (DMD) selon les recommandations françaises (1).

Les patients peuvent être inclus quelle que soit la gravité de la pathologie ; chaque patient étant son propre témoin au cours du temps.

### ***2.6.2. Critères de non inclusion***

Les critères de non inclusion sont :

- Femme enceinte ou allaitante
- Exacerbation de fibrose à l'inclusion
- Décompensation cardiaque droite ou gauche à l'inclusion
- Pathologie infectieuse pulmonaire évolutive
- Autres formes de pneumopathie interstitielle diffuse (pneumopathie organisée, pneumopathie interstitielle non spécifique, pneumopathie d'hypersensibilité, pneumopathie médicamenteuses, pneumoconiose...)
- Personne s'étant opposée au traitement de ses données

### ***2.6.3. Critères d'exclusion temporaire (faisant éliminer une visite)***

Les critères d'exclusion temporaires sont :

- Exacerbation de fibrose survenue au cours des 4 semaines précédentes
- Infection respiratoire basse récente survenue au cours des 3 semaines précédentes
- Décompensation cardiaque droite ou gauche en cours

### ***2.6.4. Critères d'exclusion définitive***

Les critères d'exclusion définitifs sont :

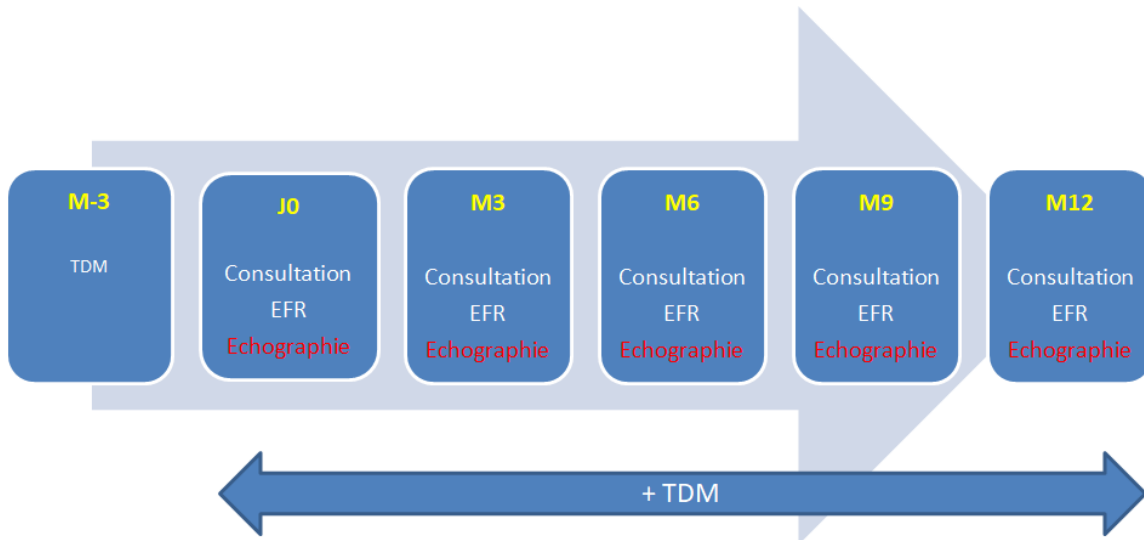
- Diagnostic d'insuffisance cardiaque gauche chronique
- Diagnostic de cancer pulmonaire ou pleural

## **2.7. Suivi des sujets**

Les patients sont inclus au cours d'une visite programmée. Conformément aux pratiques habituelles, les patients sont réévalués tous les 3 mois avec un délai de 15 à 20 jours par rapport à la date de réévaluation.

Au sein du protocole, chaque visite comprend le même jour, dans le cadre des soins courants : la réalisation d'EFR avec calcul du score CPI, un examen clinique; puis à la suite, la réalisation d'une ET dans le cadre de la recherche en cours. La réalisation des TDM thoraciques est calquée sur la planification habituelle (Figure 2).

*Figure 2 : schéma de suivi des patients inclus dans l'étude TOUPIE*



## **2.8. Analyses statistiques**

L'ensemble des données sera analysé et l'analyse inclura tous les patients ayant réalisé au moins 2 examens échographiques. Les valeurs manquantes ne seront pas remplacées par des valeurs estimées, mais considérées comme manquantes dans l'analyse statistique. Les analyses seront considérées comme statistiquement significatives si  $p < 0.005$ .

Les profils individuels d'évolution des 3 signes échographiques retenus seront visualisés à l'aide de spaghetti plot. Les évolutions moyennes au cours du temps des 3 signes échographiques retenus seront modélisées à l'aide d'un modèle linéaire mixte prenant en compte :

- la corrélation des mesures répétées aux différents temps de suivi pour un même sujet (données longitudinales) soit la variabilité intra sujet ;
- l'effet sujet par l'intercept aléatoire et la pente aléatoire sur le temps soit la variabilité inter-sujet (profils à l'inclusion et évolutions variables)

Les paramètres d'intérêt seront les coefficients estimés sur le temps de suivi (12 mois), pour les 3 signes échographiques mesurés de façon répétée.

L'étude de la corrélation entre le score fonctionnel CPI, le score tomodensitométrique de Warrick et les résultats de l'ET seront calculés en utilisant le coefficient de corrélation de Spearman (coefficient rho) accompagné de son intervalle de confiance à 95%.

Pour évaluer les reproductibilités intra et inter opérateur, nous estimerons des coefficients de corrélations intraclass avec leur intervalle de confiance à 95%. Nous utiliserons également des représentations graphiques de Bland et Altman.

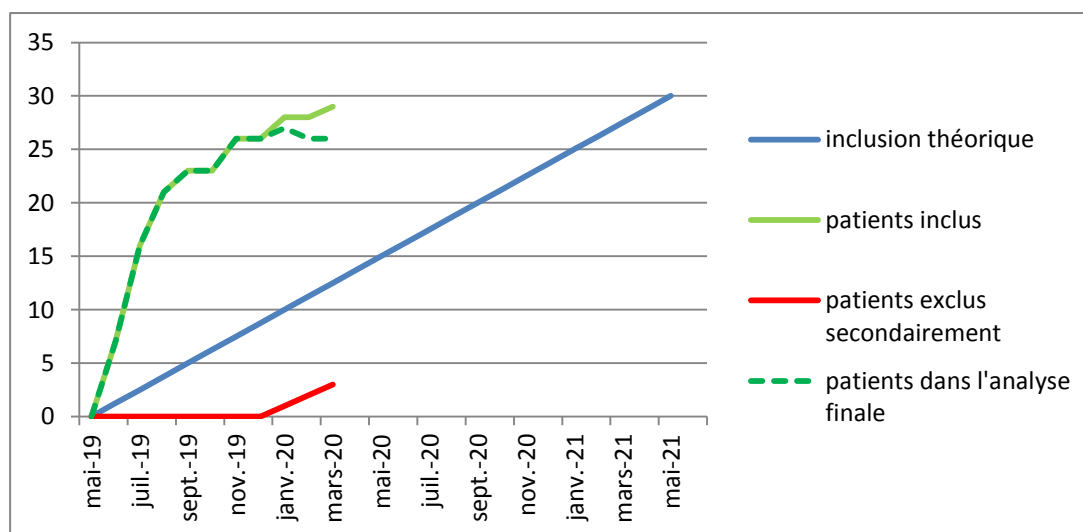
## **2.9. Ethique et autorisations**

Ce protocole d'étude a été approuvé par le Comité de Protection des Personnes SUD OUEST ET OUTRE MER II, référence RIPH3-RNI19-TOUPIE du 11 avril 2019. L'étude TOUPIE est enregistrée sur Clinicaltrials.gov sous le numéro NCT03944928. Conformément aux dispositions législatives et réglementaires concernant la protection des données, les informations recueillies et les résultats obtenus sont anonymisés. Cette étude est menée en conformité avec les dispositions législatives et réglementaires en vigueur concernant les recherches impliquant la personne humaine, les Bonnes Pratiques Cliniques et les principes de la déclaration d'Helsinki révisée en octobre 2013.

## **3. POINT SUR L'ETUDE EN COURS**

Les inclusions ont débuté le 1<sup>er</sup> juin 2019. A ce jour, 29 patients ont été inclus. Un patient est décédé, deux patients ont été exclus secondairement (découverte d'un cancer pulmonaire et un cancer ORL stade 4). Les inclusions réalisées ont été plus rapides que les prévisions. La figure 3 représente l'évolution des inclusions au cours du temps.

*Figure 3 : évolution des inclusions de l'étude TOUPIE*



A l'inclusion, l'âge médian était de 74 ans (69-81), le sexe ratio H/F était de 25/4, 86% des patients étaient sous anti-fibrosant. L'âge médian de la FPI était de 36 mois (21-49). La CVF médiane était de 70% (64-85), la DLCO médiane était de 45% (31-50). 42% des patients rapportaient une dyspnée stade 0-1 mMRC et 58% une dyspnée stade 2-4 mMRC. Le tableau 3 résume les principales caractéristiques des patients inclus du 1<sup>er</sup> juin 2019 au 1<sup>er</sup> mars 2020.

Les caractéristiques des patients inclus sont celles attendues dans une population de patients atteints de FPI en termes d'âge, de sexe ratio et de sévérité.

**Tableau 3 : caractéristiques principales des patients inclus au 1er mars 2020 – N=29**

Caractéristiques	Valeur
Âge — médiane (Q1-Q3)	74 (69-81)
Sexe — n (%)	
Femmes	4 (13,8)
Hommes	25 (86,2)
Durée d'évolution (mois) — médiane (Q1-Q3)	36 (21-49)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) — médiane (Q1-Q3)	26,3 (23,9-29,3)
Statut tabagique — n (%)	
Non-fumeurs	10 (34,5)
Ex-fumeurs	19 (65,5)
Traitement en cours — n (%)	
Aucun	4 (13,8)
Pirféridone	6 (20,7)
Nintedanib	15 (51,7)
Les deux	4 (13,8)
CVF — médiane (Q1-Q3)	70 (64-85)
DLCO — médiane (Q1-Q3)	45 (31-50)
CPI — médiane (Q1-Q3)	56,3 (44,9-68,9)
mMRC — n (%)	
Stade 0	6 (20,7)
Stade 1	6 (20,7)
Stade 2	12 (41,4)
Stade 3	3 (13,8)
Stade 4	1 (3,4)

Q1-Q3 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartile ; IMC Indice de masse corporelle ; CVF Capacité vitale forcée ; DLCO Diffusion libre du monoxyde de carbone ; CPI Composite Physiology Index ; mMRC modified Medical Research Council

A ce jour, 79,31% des patients ont pu être évalués à M3 (23/29) et 57,69% à M6 (15/26). La fin des inclusions est prévue pour le 1 juin 2021 au plus tard.

#### 4. LIMITES DE L'ETUDE TOUPIE

L'étude TOUPIE présente plusieurs limites.

Premièrement, il existe un biais de sélection lié aux critères d'exclusion. En effet, les patients très sévères peuvent ne pas être inclus en raison d'exacerbations trop fréquentes ou d'une prise en charge palliative qui limite les consultations de suivi.

Deuxièmement, la cohorte est de petite taille.

Troisièmement, nous avons mis en place une étude multicentrique, cependant, à ce jour, aucune inclusion n'a été réalisée au CHR d'Orléans car le rythme des inclusions sur Tours a été très rapide et l'ouverture du 2<sup>ème</sup> site a nécessité plus de temps. Nous nous attendions à un recrutement plus important sur Tours car le service de pneumologie du CHRU est centre de compétence des pathologies pulmonaires rares avec une cohorte d'environ 70 patients suivis pour une FPI. Cependant, compte tenu de la survenue possible d'exclusions secondaires ou de décès, les inclusions pourront se poursuivre sur les 2 sites désormais opérationnels.

Quatrièmement, le diagnostic de FPI est posé selon les recommandations actuelles suite à une DMD sans qu'il soit nécessaire d'avoir une confirmation histologique. Pour plus de

robustesse, seuls les patients ayant eu une confirmation histologique de FPI, seul examen de certitude, auraient pu être inclus.

## **5. RETOMBEES ATTENDUES**

Il s'agit de la première étude, à notre connaissance, qui décrit l'évolution de plusieurs signes échographiques au cours du temps dans la FPI chez un même patient. Cela permettra l'acquisition de nouvelles connaissances dans le domaine de l'échographie thoracique.

En cas de corrélation établie entre les signes échographiques et les scores fonctionnels et TDM, la détection précoce des signes échographiques d'aggravation de l'atteinte interstitielle constituera un argument supplémentaire pour une modification de prise en charge : réalisation plus précoce de la TDM thoracique voire mise en place d'un traitement pour limiter l'extension de lésions de fibrose irréversible. A l'inverse, la stabilité des signes échographiques intégrée aux données cliniques et fonctionnelles pourrait permettre d'espacer la réalisation des TDM pour limiter l'irradiation des patients et optimiser la disponibilité et le coût des examens tomodensitométriques. Une étude complémentaire médico-économique pourrait être menée comparant un suivi par ET par rapport à la TDM.

L'analyse secondaire des signes échographiques sur 6 EIC pourra conduire à la mise en place d'un protocole simplifié, plus rapide à réaliser.

Les signes échographiques significativement corrélés aux scores fonctionnels ou TDM pourront permettre la mise au point d'un score échographique composite. Celui-ci pourra être étudié au cours d'une seconde étude.

Les informations recueillies au cours de cette étude seront le reflet de l'atteinte interstitielle à l'état basal. Nous pouvons alors envisager des études secondaires avec l'analyse des signes échographiques lors des exacerbations pour orienter rapidement le diagnostic étiologique (exacerbation de fibrose, décompensation cardiaque, infection pulmonaire, pneumothorax,...).

Ainsi, l'échographie thoracique pourrait constituer un outil supplémentaire de suivi dans la FPI, utilisable par le pneumologue au lit du patient ou en consultation, facilement disponible, non irradiant, accessible dans le service ou en consultation, réalisable en peu de temps et immédiatement informatif, pour un opérateur formé.

L'intérêt de l'étude de l'ET dans la FPI réside dans la fréquence des réévaluations car il s'agit d'une pathologie rapidement évolutive. Cela encourage à utiliser un outil d'imagerie pour le suivi qui peut être répété sans risque pour le patient tout en limitant son inconfort (dyspnée et asthénie).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Cottin V, Crestani B, Cadranel J, Cordier J-F, Marchand-Adam S, Prévot G, et al. [French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis. 2017 update. Full-length update]. *Rev Mal Respir*. 21 sept 2017;
2. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics--a large multicentre UK study. *Rheumatol Oxf Engl*. sept 2014;53(9):1676-82.
3. Mayes MD, Lacey JV, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum*. août 2003;48(8):2246-55.
4. Hachulla PE, Mouthon PL. Ce PNDS a été actualisé sous la coordination des : 2017;140.
5. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 27 2019;380(26):2518-28.
6. Roofeh D, Jaafar S, Vummidi D, Khanna D. Management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(3):241-9.
7. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 31 août 2018;198(5):e44-68.
8. Steele R, Hudson M, Lo E, Baron M, Canadian Scleroderma Research Group. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res*. avr 2012;64(4):519-24.
9. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, Herold C, Pölzleitner D, Burghuber OC, et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology*. sept 1990;176(3):755-9.
10. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, Nguyen-Kim TDL, Maurer B, Jordan S, et al. Brief Report: Pulmonary Function Tests: High Rate of False-Negative Results in the Early Detection and Screening of Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. déc 2015;67(12):3256-61.
11. Biederer J, Schnabel A, Muhle C, Gross WL, Heller M, Reuter M. Correlation between HRCT findings, pulmonary function tests and bronchoalveolar lavage cytology in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Eur Radiol*. févr 2004;14(2):272-80.
12. Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, Bataille D, Hatron PY. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis: sequential evaluation with CT, pulmonary function tests, and bronchoalveolar lavage. *Radiology*. août 1993;188(2):499-506.
13. Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Silver RM. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol*. oct 1991;18(10):1520-8.

14. Diot E, Boissinot E, Asquier E, Guilmot JL, Lemarié E, Valat C, et al. Relationship between abnormalities on high-resolution CT and pulmonary function in systemic sclerosis. *Chest*. déc 1998;114(6):1623-9.
15. Lee JK, Lee MS, Moon MH, Woo H, Hong YJ, Jang S, et al. Translocation Frequency in Patients with Repeated CT Exposure: Comparison with CT-Naïve Patients. *Radiat Res*. 2019;192(1):23-7.
16. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. avr 2012;38(4):577-91.
17. Kreuter M, Mathis G. Emergency Ultrasound of the Chest. *Respiration*. 2014;87(2):89-97.
18. Vizioli L, Ciccarese F, Forti P, Chiesa AM, Giovagnoli M, Mughetti M, et al. Integrated Use of Lung Ultrasound and Chest X-Ray in the Detection of Interstitial Lung Disease. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2017;93(1):15-22.
19. Gutierrez M, Tardella M, Rodriguez L, Mendoza J, Clavijo-Cornejo D, García A, et al. Ultrasound as a potential tool for the assessment of interstitial lung disease in rheumatic patients. Where are we now? *Radiol Med (Torino)*. oct 2019;124(10):989-99.
20. Wang Y, Gargani L, Barskova T, Furst DE, Cerinic MM. Usefulness of lung ultrasound B-lines in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a literature review. *Arthritis Res Ther*. 18 sept 2017;19(1):206.
21. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 1 janv 2015;4:1.
22. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol*. 2019;11:257-73.
23. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 1 mars 2013;22(127):6-19.
24. Gargani L, Doveri M, D'Errico L, Frassi F, Bazzichi ML, Delle Sedie A, et al. Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: a chest sonography hallmark of pulmonary interstitial fibrosis. *Rheumatol Oxf Engl*. nov 2009;48(11):1382-7.
25. Mohammadi A, Oshnoei S, Ghasemi-rad M. Comparison of a new, modified lung ultrasonography technique with high-resolution CT in the diagnosis of the alveolo-interstitial syndrome of systemic scleroderma. *Med Ultrason*. mars 2014;16(1):27-31.
26. Gigante A, Rossi Fanelli F, Lucci S, Barilaro G, Quarta S, Barbano B, et al. Lung ultrasound in systemic sclerosis: correlation with high-resolution computed tomography, pulmonary function tests and clinical variables of disease. *Intern Emerg Med*. mars 2016;11(2):213-7.
27. Çakir Edis E, Hatipoğlu ON, Pamuk ÖN, Mutlucan Eraslan R, Aktöz M, Tuncel SA. Effectiveness of Thoracic Ultrasonography in the Evaluation of the Severity of

- Pulmonary Involvement in Patients With Systemic Sclerosis. *Arch Rheumatol.* déc 2016;31(4):364-70.
28. Barskova T, Gargani L, Guiducci S, Randone SB, Bruni C, Carnesecchi G, et al. Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* mars 2013;72(3):390-5.
  29. Hassan RI, Lubertino LI, Barth MA, Quaglia MF, Montoya SF, Kerzberg E, et al. Lung Ultrasound as a Screening Method for Interstitial Lung Disease in Patients With Systemic Sclerosis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* oct 2019;25(7):304-7.
  30. Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, Filippucci E, Grassi W, Salaffi F. Ultrasound B-lines in the evaluation of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: Cut-off point definition for the presence of significant pulmonary fibrosis. *Medicine (Baltimore).* mai 2018;97(18):e0566.
  31. Moazedi-Fuerst FC, Zechner PM, Tripolt NJ, Kielhauser SM, Brickmann K, Scheidl S, et al. Pulmonary echography in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* nov 2012;31(11):1621-5.
  32. Sperandeo M, De Cata A, Molinaro F, Trovato FM, Catalano D, Simeone A, et al. Ultrasound signs of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis as timely indicators for chest computed tomography. *Scand J Rheumatol.* 2015;44(5):389-98.
  33. Cogliati C, Antivalle M, Torzillo D, Birocchi S, Norsa A, Bianco R, et al. Standard and pocket-size lung ultrasound devices can detect interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Oxf Engl.* août 2014;53(8):1497-503.
  34. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Scheidl S, Tripolt NJ, Lutfi A, Yazdani-Biuki B, et al. Ultrasound screening for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* avr 2014;32(2):199-203.
  35. Asano M, Watanabe H, Sato K, Okuda Y, Sakamoto S, Hasegawa Y, et al. Validity of Ultrasound Lung Comets for Assessment of the Severity of Interstitial Pneumonia. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* juin 2018;37(6):1523-31.
  36. Vassalou EE, Raissaki M, Magkanas E, Antoniou KM, Karantanas AH. Lung Ultrasonography in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evaluation of a Simplified Protocol With High-Resolution Computed Tomographic Correlation. *J Ultrasound Med [Internet].* 6 sept 2017 [cité 13 déc 2017]; Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jum.14406/abstract>
  37. Manolescu D, Oancea C, Timar B, Traila D, Malita D, Birsasteanu F, et al. Ultrasound mapping of lung changes in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Respir J.* janv 2020;14(1):54-63.
  38. Tardella M, Gutierrez M, Salaffi F, Carotti M, Ariani A, Bertolazzi C, et al. Ultrasound in the Assessment of Pulmonary Fibrosis in Connective Tissue Disorders: Correlation with High-Resolution Computed Tomography. *J Rheumatol.* 1 août 2012;39(8):1641-7.
  39. Hasan AA, Makhoulf HA. B-lines: Transthoracic chest ultrasound signs useful in assessment of interstitial lung diseases. *Ann Thorac Med.* avr 2014;9(2):99-103.

40. Man MA, Dantes E, Domokos Hancu B, Bondor CI, Ruscovan A, Parau A, et al. Correlation between Transthoracic Lung Ultrasound Score and HRCT Features in Patients with Interstitial Lung Diseases. *J Clin Med*. 11 août 2019;8(8).
41. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser S, Brickmann K, Tripolt N, Meilinger M, Lufti A, et al. Sonographic assessment of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis, systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. août 2015;33(4 Suppl 91):S87-91.
42. Vasco PG, de Luna Cardenal G, Garrido IM, Pinilla JML, Rodríguez GF, Mateo JJN, et al. Assessment of interstitial lung disease in Sjögren's syndrome by lung ultrasound: a pilot study of correlation with high-resolution chest tomography. *Intern Emerg Med*. avr 2017;12(3):327-31.
43. Aghdashi M, Broofeh B, Mohammadi A. Diagnostic performances of high resolution trans-thoracic lung ultrasonography in pulmonary alveoli-interstitial involvement of rheumatoid lung disease. :5.
44. Pinal-Fernandez I, Pallisa-Nuñez E, Selva-O'Callaghan A, Castella-Fierro E, Simeon-Aznar CP, Fonollosa-Pla V, et al. Pleural irregularity, a new ultrasound sign for the study of interstitial lung disease in systemic sclerosis and antisynthetase syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. août 2015;33(4 Suppl 91):S136-141.
45. Gutierrez M, Salaffi F, Carotti M, Tardella M, Pineda C, Bertolazzi C, et al. Utility of a simplified ultrasound assessment to assess interstitial pulmonary fibrosis in connective tissue disorders--preliminary results. *Arthritis Res Ther*. 18 août 2011;13(4):R134.
46. Vassalou EE, Raissaki M, Magkanas E, Antoniou KM, Karantanas AH. Modified Lung Ultrasonographic Technique for Evaluation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Lateral Decubitus Position. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. déc 2017;36(12):2525-32.
47. Buda N, Piskunowicz M, Porzezińska M, Kosiak W, Zdrojewski Z. Lung Ultrasonography in the Evaluation of Interstitial Lung Disease in Systemic Connective Tissue Diseases: Criteria and Severity of Pulmonary Fibrosis - Analysis of 52 Patients. *Ultraschall Med Stuttg Ger 1980*. août 2016;37(4):379-85.
48. Lichtenstein D, Mézière G, Biderman P, Gepner A, Barré O. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. nov 1997;156(5):1640-6.
49. Short J, Acebes C, Rodriguez-de-Lema G, La Paglia GMC, Pavón M, Sánchez-Pernaute O, et al. Visual versus automatic ultrasound scoring of lung B-lines: reliability and consistency between systems. *Med Ultrason*. 17 févr 2019;21(1):45-9.
50. Laursen CB, Rahman NM, Volpicelli G. Thoracic ultrasound. [Internet]. Sheffield: European Respiratory Society; 2018 [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=1730617>
51. Gutierrez M, Gomez-Quiroz LE, Clavijo-Cornejo D, Lozada CA, Lozada-Navarro AC, Labra RUM, et al. Ultrasound in the interstitial pulmonary fibrosis. Can it facilitate a best routine assessment in rheumatic disorders? *Clin Rheumatol*. oct 2016;35(10):2387-95.

52. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 29 mai 2014;370(22):2071-82.
53. Flaherty KR, Fell CD, Huggins JT, Nunes H, Sussman R, Valenzuela C, et al. Safety of nintedanib added to pirfenidone treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. août 2018;52(2):1800230.
54. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 15 mai 2012;156(10):684-91.
55. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, Goh NSL, Cramer D, Nicholson AG, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 avr 2003;167(7):962-9.

**Vu, le Directeur de Thèse**

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'C. J. S.' or similar, written in a cursive style.

**Vu, le Doyen  
De la Faculté de Médecine de Tours  
Tours, le**



## Sylvie LEGUÉ

51 pages – 3 tableaux – 3 figures – 3 illustrations

### **Résumé :**

**Introduction :** la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie évolutive qui nécessite un suivi régulier pour dépister une aggravation des lésions de fibrose. Plusieurs études ont montré une corrélation entre certains signes échographiques et la sévérité des lésions de fibrose à la tomodensitométrie (TDM) au cours des pneumopathies interstitielles diffuses (PID). La 1<sup>ère</sup> partie de ce travail présente une revue systématique de la littérature selon la méthode PRISMA sur l'apport de l'échographie thoracique (ET) dans les PID. La 2<sup>ème</sup> partie présente le protocole de Recherche *TOUPIE* évaluant l'ET comme outil de suivi dans la FPI pour mettre en évidence l'évolution des lésions de fibrose pulmonaire.

**Méthodes :** *TOUPIE* est une étude prospective et multicentrique, actuellement en cours, ayant débuté le 1<sup>er</sup> juin 2019. Il est prévu d'inclure 30 patients atteints de FPI pour un suivi de 12 mois. À chaque visite médicale, des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) et une ET sont réalisées. Le nombre total de lignes B, l'épaisseur et l'irrégularité de la ligne pleurale sont relevés sur 14 espaces intercostaux avec une sonde convexe. Les données échographiques sont comparées à l'évolution clinique, fonctionnelle et tomodensitométrique.

**Résultats :** à ce jour, 29 patients ont été inclus. Trois patients ont été secondairement exclus (décès, cancer). À l'inclusion, l'âge médian était de 74 ans (69-81), le sexe ratio H/F était de 25/4 et 86% des patients étaient sous anti-fibrosant. L'âge médian de la FPI était de 36 mois (21-49). La capacité vitale forcée médiane était de 70% (64-85), la diffusion libre du monoxyde de carbone médiane était de 45% (31-50).

**Conclusion :** cette étude permettra l'acquisition de nouvelles connaissances sur les signes échographiques chez des patients atteints de FPI. L'ET pourrait constituer un outil de surveillance supplémentaire, utilisable au lit du patient ou en consultation, rapidement informatif, non irradiant et réalisable de façon plus rapprochée que la TDM pour détecter une aggravation des lésions de fibrose pulmonaire.

**Mots clés :** Echographie thoracique, pneumopathies interstitielles diffuses, fibrose pulmonaire diffuse, lignes B, irrégularité pleurale, épaississement pleural

### **Jury :**

Président du Jury : Professeur Patrice DIOT

Directeur de thèse : Docteur Thomas FLAMENT

Membres du Jury : Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM

Professeur Frédéric PATAT

Professeur Laurent PLANTIER

Date de soutenance : 7 mai 2020