

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2016

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

CAMPANA Marion
Née le 20/04/1987 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 6 Octobre 2016

TITRE

Intérêts du biomarqueur CA 15-3 au cours de la fibrose pulmonaire
idiopathique

Jury

Président de Jury :

Pr DIOT Patrice, professeur des universités et praticien hospitalier, service de Pneumologie,
CHU de Tours

Membres du jury :

Pr MARCHAND-ADAM Sylvain, professeur des universités et praticien hospitalier, service de
Pneumologie, CHU de Tours

Pr MAILLOT François, professeur des universités et praticien hospitalier, service de Médecine
Interne, CHU de Tours

Dr FAVELLE Olivier, praticien hospitalier, service de Radiologie, Pôle Santé Léonard de Vinci
de Chambray les Tours

Dr YAICI Azzedine, praticien hospitalier, service de Pneumologie, CHR d'Orléans

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Professeur Henri MARRET

ASSESSEURS

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

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

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Catherine BARTHELEMY
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Philippe BOUGNOUX
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – P. BEUTTER – C. BINET – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – P. RAYNAUD – A. ROBIER – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – J. THOUVENOT – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
	BALLON Nicolas	Psychiatrie, addictologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie, radiothérapie
MM.	BARON Christophe	Immunologie
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
	BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	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
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne, gériatrie
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC DE PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
	DUCLUZEAU Pierre-Henri	Médecine interne, nutrition
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
	EHRMANN Stephan	Réanimation d'urgence
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie

	GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
	GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
	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
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, gériatrie
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-vénéréologie
	MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
	MAILLOT François	Médecine interne, gériatrie
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
Mme	MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MM.	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
Mme	MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MM.	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	ODENT Thierry	Chirurgie infantile
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médical, médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
	WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	LEBEAU Jean-Pierre
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
M.	BAKHOS David	Physiologie
Mme	BERNARD-BRUNET Anne	Cardiologie
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
Mmes	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
M.	BOISSINOT Éric	Physiologie
Mme	CAILLE Agnès	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
M.	DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mmes	DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
	GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
MM.	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
	PLANTIER Laurent	Physiologie
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
	TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
Mme	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M.	IVANES Fabrice	Cardiologie
----	----------------	-------------

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

M.	BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	CHARBONNEAU Michel	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GILLOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	GRANDIN Nathalie	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
MM.	KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
Mme	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
	MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
	RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
Mme	RIO Pascale	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1069
M.	SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

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.

REMERCIEMENTS

Au professeur Diot, je tiens à vous renouveler toute ma reconnaissance pour votre disponibilité et la pédagogie dont vous faites preuve au quotidien. Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse.

Au professeur Sylvain Marchand Adam, merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, de la qualité et de la bienveillance de votre enseignement dans le service. Vos conseils et votre soutien m'ont été d'une aide précieuse.

Aux membres du jury :

Au professeur Maillot, vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse, soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

Au docteur Favelle, je suis heureuse que vous ayez accepté d'être dans mon jury, je vous renouvelle tout mon respect.

Au docteur Yaici, merci d'avoir accepté d'être dans mon jury. Merci de m'avoir accueillie dans le service d'Orléans avec tant de gentillesse. Je n'oublie pas la qualité des instants passés avec toi. Je te renouvelle ma reconnaissance pour la qualité de la formation reçue au cours du semestre passé à Orléans.

A toute l'équipe du service pneumologie du CHU de Tours :

Au docteur Pichon, j'ai beaucoup appris à ton contact, merci pour toutes ses connaissances transmises et à l'envie que tu m'as donnée de faire de l'oncologie thoracique.

Au docteur Magro, merci pour ce dernier semestre en hôpital de semaine, merci pour ta gentillesse, ta compréhension et ta pédagogie.

Au docteur Carmier, merci pour ta présence et d'avoir su me donner confiance lors de ce premier semestre de pneumologie au CHU. Merci pour ton accompagnement tout au long de mon internat.

Au docteur Philippe Carre, merci de ta présence rassurante lors de mon arrivée à Tours, merci également à Marie Chantal.

A mes chefs de clinique anciens et actuels : Bruno, Thomas, Hélène c'est chaque jour un plaisir renouvelé de pouvoir apprendre à vos côtés dans la bonne humeur.

A l'ensemble du personnel, infirmières, infirmiers, aides soignant(e)s merci pour votre soutien et pour tout ce que vous faites au quotidien.

A l'ensemble du service de pneumologie d'Orléans, au docteur Bertrand Lemaire, chef de service, docteur Hugues Morel, docteur Natacha Amiot, docteur Adrien Dixmier, docteur Sylvie Druelle et docteur Karim Elkalil pour votre enseignement.

A l'ensemble du service de pneumologie de Chartres, au docteur Olivier Raffy, chef de service, docteur Claire Lethrosne, docteur Marc Lestelle, docteur Hong Rabut et Dr Marc Zaegel pour ce semestre d'échanges et d'apprentissage à vos côtés.

Mes remerciements vont également :

A mes grands parents qui je sais auraient été fiers de me voir en ce jour si particulier. Merci d'avoir été si présents et si importants pour moi.

A Granny, pour tout son amour.

A ma mère et mon père :

Merci pour votre soutien sans faille, votre amour inconditionnel. Merci pour les heures passées à m'aider depuis le début de mes études. Vous m'avez appris la rigueur du travail et le respect de l'autre, je vous en serai éternellement reconnaissante.

A ma sœur, ça y est docteur Marion c'est pour de bon.

A mes amis, Jenna, Yann, Marine, Chris, Florent, Lucie, Damien, Nicolas, Claire, Gérald, Déborah, Delphine pour tous les bons moments passés avec vous, votre amitié qui m'est si précieuse.

A mes co-internes rencontrés au cours des nombreux semestres : Vincent, Yonatan, Junien, Julia, Martin et surtout à la team de réa Jérôme, Wajma, Ambroise, Pauline et Pascale.

A la famille des internes de pneumologie, pour notre solidarité et tous les moments que nous avons partagé: Maud, Clairelyne, Mada, Anne-Laure, Guillaume, Benoit, Fanny, Xavier, Camille, Nafy, Charlotte, et les plus jeunes. A Diane la presque pneumologue.

A François, pour ta présence et pour avoir été mon compagnon de thèse durant ces nombreux mois.

A Greg, j'espère te rendre autant d'attention que tu m'as porté durant toutes les soirées et tous les week-ends que j'ai consacré uniquement à mon mémoire et à ma thèse.
Merci d'avoir été si présent et de tout ton soutien.

TABLE DES MATIERES

ABRÉVIATIONS	12
RESUME.....	13
ABSTRACT	14
INTRODUCTION.....	15
MATERIELS ET METHODES.....	17
1. Design et Population	17
2. Explorations fonctionnelles respiratoires	18
3. Statistiques	18
RESULTATS	19
1. Groupes répondeurs et non répondeurs selon la CVF.....	19
2. Groupes pirfénidone et nintédanib	20
3. Groupes traités et non traités.....	20
DISCUSSION	21
1. Réponses aux traitements anti-fibrosants	21
2. Les bio marqueurs et FPI	22
3. Le CA 15-3.....	24
4. Limites de notre étude	27
CONCLUSION	28
BIBLIOGRAPHIE	29
TABLEAUX ET FIGURES.....	32
ANNEXES	37

ABRÉVIATIONS

CHRU :	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CEPRO :	Comité d'évaluation des protocoles de recherche observationnels
CNIL :	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
EFR :	Épreuves Fonctionnelles Respiratoires
PA :	Paquets-Années
IMC :	Indice de Masse Corporelle
VEMS :	Volume Expiratoire Maximal à la Première Seconde
CVF :	Capacité Vitale Fonctionnelle
CPT :	Capacité Pulmonaire Totale
DLCO :	Diffusion Pulmonaire du Monoxyde de Carbone
FPI :	Fibrose Pulmonaire Idiopathique
PINS :	Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique
PID :	Pneumopathie Interstitielle Diffuse
PHS :	Pneumopathie d'Hypersensibilité
EA :	Exacerbation Aigüe
RGO :	Reflux Gastro-Oesophagien
AMM :	Autorisations de Mise sur le Marché
SMR :	Service Médical Rendu
ATU :	Autorisation Temporaire d'Utilisation

RESUME

Intérêts du biomarqueur CA 15-3 au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique

Introduction : La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie fibro-proliférative, dont l'évolution est habituellement progressive et irréversible. De nouvelles molécules, la pirfénidone et le nintédanib, permettent de ralentir le déclin de la fonction respiratoire. Leur effet semble inconstant avec 23 à 53% de patients « répondeurs ». L'identification précoce de ces patients permettrait d'adapter la prise en charge médicamenteuse. Plusieurs études se sont intéressées à des biomarqueurs, dont le KL-6, protéine provenant de MUC1, qui évalueraient « l'activité » de la FPI et seraient utiles pour en suivre l'évolution. Le CA 15-3, qui quantifie un autre épitope de MUC1 pourrait être un biomarqueur utilisable en routine. L'objectif de ce travail est de comparer la variation des taux de CA 15-3 du groupe des patients atteints de FPI « répondeurs » à celle des « non-répondeurs » défini selon l'évolution de la capacité vitale forcée (CVF).

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, réalisée dans le CHRU de Tours. Nous avons évalué rétrospectivement, tous les dossiers de patients (n=78) ayant été suivis entre le 24/01/2013 et le 01/01/2016 présentant un diagnostic de FPI selon les recommandations ATS-ERS. Parmi ces patients, nous en avons sélectionné 35 traités par un anti-fibrosant et pour lesquels nous disposions de dosages de CA 15-3. Nous avons sélectionné les patients « répondeurs » (n=27) et les « non répondeurs » (n=8) sur les critères fonctionnels habituels.

Résultats : Le dosage de CA 15-3 initial était non significativement différent entre les deux groupes (p=0,298). Sous traitement, le CA 15-3 diminuait significativement uniquement dans le groupe des répondeurs (p=0,029). Il n'y avait pas de corrélation entre la variation de la CVF et la variation du taux de CA 15-3 entre l'initiation et au cours du traitement (p=0,740). Il n'y avait aucune autre différence entre les deux groupes de patients FPI pour les autres paramètres étudiés.

Conclusion : Dans notre étude, le taux de CA 15-3 diminuait significativement sous traitement uniquement dans le groupe des patients « répondeurs » aux anti-fibrosants et pourrait être un marqueur de suivi afin d'adapter la prise en charge de façon optimale des patients atteints de FPI.

Mots clés : Fibrose pulmonaire idiopathique, CA 15-3, KL-6, Traitement anti-fibrosant, Répondeurs

ABSTRACT

Interest of CA 15-3 biomarker in idiopathic pulmonary fibrosis

Background : Idiopathic pulmonary fibrosis is a fibro-proliferative disease, which usually evolves progressively and irreversibly. New molecules pirfenidone and nintedanib can slow the decrease of the respiratory function. Their effect is inconstant from 23 to 53% of “responders” patients. Early identification of these patients could help to adapt the drug therapy. Several studies have aimed to identifying biomarkers such as KL-6 (a MUC 1 protein) which could help to assess the IPF "activity" and therefore could be useful in following its evolution. The CA 15-3, which quantifies an epitope of MUC1, could be a useful routine biomarker. The aim of this study is to compare the evolution of CA 15-3 levels between the group of patients with IPF "responders" and those who are "non-responders" as defined by Forced Vital Capacity (FVC) evolution.

Methods : This is a retrospective, single center study, conducted in Tours University Hospital. We evaluated retrospectively all patient records (n=78) followed between 24/01/2013 and 01/01/2016 with an IPF diagnosis according to ATS-ERS recommendations. Thirty five out of this 78 patients who were treated with an anti-fibrotic and for which we had CA 15-3 dosage were selected. We separated patients into a "responders" group (n =27) and a "non-responders" group (n=8) by using normal functional criteria.

Results : The initial dosage of CA15-3 is not significantly different between the two groups (p=0.298). Under treatment, CA 15-3 only decreased significantly in the “responders” group (p=0.029). There is no correlation between the change in FVC and the change in CA 15-3 levels between the beginning of treatment and during the actual treatment (p=0.740). There was no other difference between the two groups regarding other studied parameters.

Conclusion : In our study, the CA 15-3 levels decrease significantly under treatment only in the group responding to anti-fibrotic and could be a tracking marker to adapt patient care for idiopathic pulmonary fibrosis as effectively as possible.

Keywords : Idiopathic pulmonary fibrosis, CA 15-3, KL-6, Anti-fibrotic treatment, Responders

INTRODUCTION

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie fibro-proliférative, irréversible, de cause inconnue dont l'évolution est habituellement progressive survenant principalement à partir de 60 ans et limitée aux poumons [1]. L'évolution après le diagnostic de FPI est très variable d'un patient à un autre, certains ont une aggravation assez rapide et irréversible de la fonction respiratoire, d'autres une évolution plus lente, parfois marquée par un ou plusieurs épisodes d'exacerbation aiguë (EA) [1]. Un certain nombre de facteurs de mauvais pronostic sont identifiés tels que la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) < 40%, la présence d'une hypertension pulmonaire, l'âge supérieur à 50 ans, le sexe masculin, l'importance du rayon de miel au scanner thoracique. Une baisse de 5 ou 10% de la capacité vitale (CV) selon les auteurs ou de 15% de la DLCO sur 6 mois sont les facteurs les plus prédictifs de décès [2]. L'augmentation de la dyspnée, du gradient alvéolo-artériel en oxygène, l'aggravation du scanner ou de la capacité à l'effort sont aussi associés au décès. Le pronostic de la FPI est mauvais avec une médiane de survie variant entre 2 et 3 ans après le diagnostic selon les études et avec une survie à 5 ans d'environ 40% [3].

De nouvelles molécules, la pirfénidone et le nintédanib, permettent de ralentir le déclin de la fonction respiratoire [4,5]. Le mécanisme d'action de la pirfénidone n'est pas complètement établi. Cependant, les données existantes suggèrent que la pirfénidone possède à la fois des propriétés anti-fibrotiques et anti-inflammatoires sur différents modèles *in vitro* et animaux atteints de fibrose pulmonaire. La pirfénidone a été évaluée chez les patients atteints de FPI légère à modérée définie par une capacité vitale forcée (CVF) $\geq 50\%$ de la valeur théorique et une DLCO $\geq 30\%$ [4]. Une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne a été accordée à la pirfénidone en février 2011. Le nintédanib est une molécule de faible poids moléculaire exerçant un effet inhibiteur sur des tyrosines kinases : au niveau des récepteurs du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) α et β , des récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR) 1-3 et des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR) 1-3. Il est indiqué comme traitement de la FPI légère à modérée [4].

Cependant, ces deux traitements n'ont pour effet que de ralentir le déclin de la fonction respiratoire. En effet, chez certains patients atteints de FPI l'effet semble inconstant, avec des patients considérés comme « répondeurs » à ces traitements variant selon la définition de 23% pour la pirfénidone [4] à 53% pour le nintédanib [6]. Certaines études ont essayé de caractériser ces patients « répondeurs » aux traitements de la FPI en proposant comme définition un déclin de la CVF de moins de 5% de la valeur prédite à 52 semaines, considéré

comme le seuil indicateur d'un risque accru de mortalité dans la fibrose pulmonaire idiopathique [4,6]. Les deux médicaments ayant des mécanismes d'action différents, on peut supposer que certains patients seront « répondeurs » à l'un ou à l'autre alors que d'autres seront « répondeurs » aux deux médicaments. L'identification précoce de ces patients permettrait d'adapter la prise en charge médicamenteuse. Plusieurs études se sont intéressées à des biomarqueurs qui évalueraient « l'activité » de la fibrose pulmonaire et qui seraient des candidats pour suivre l'évolution de la fibrose pulmonaire. Parmi eux, KL-6 semble être plus performant en terme de diagnostic que d'autres tels que SP-1, SP-D ou encore CCL2 [7]. Toutefois, il n'y a pas, à ce jour, assez de données validées permettant d'utiliser ce marqueur comme marqueur d'activité des maladies interstitielles. KL-6 est un biomarqueur issu d'une glycoprotéine transmembranaire de grande taille de type mucine, MUC 1, exprimée sur les cellules épithéliales alvéolaires de type II et bronchiolaires. La valeur normale attendue pour la concentration sérique est < 500 U/mL. Pour les patients atteints de pneumopathies interstitielles diffuses (PID), la valeur seuil de 1000 U/mL est proposée pour distinguer les maladies évolutives des états stables [1,8]. Il est utilisé au Japon comme marqueur diagnostic et de sévérité [8,9,11]. Il est aussi utilisé comme biomarqueur d'efficacité des traitements des pneumopathies interstitielles non spécifiques (PINS), des pneumopathies d'hypersensibilité (PHS) et des exacerbations des FPI [8,10]. En effet les taux élevés de KL-6 sont, dans plusieurs études japonaises, démontrés utiles pour l'évaluation de l'activité de la fibrose pulmonaire idiopathique [9,11,12]. Le KL-6 n'est pas utilisé en routine en France. Il n'est pas codifié et donc non remboursé.

Le CA 15-3, produit à partir du gène MUC 1, est une molécule glycosylée transmembranaire composée de 3 domaines libres, une longue région extracellulaire, une partie intramembranaire et un domaine cytoplasmique. Le CA 15-3 est impliqué dans l'adhérence cellulaire, l'immunité et la dissémination métastatique. Il est principalement connu pour être le marqueur de la détection précoce de la récurrence du cancer du sein et du suivi de l'efficacité du traitement des cancers du sein métastatique. Cependant, il a été mis en évidence une élévation des taux de CA 15-3 dans les maladies pulmonaires interstitielles fortement corrélée au KL-6 [13,14].

Notre hypothèse est que le CA 15-3 pourrait être utilisé comme un biomarqueur de l'efficacité des traitements anti-fibrosants au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique.

L'objectif de ce travail était de comparer l'évolution des taux de CA 15-3 entre le groupe des patients atteints de FPI « répondeurs » au groupe de patients « non-répondeurs » défini selon l'évolution de la CVF.

MATERIELS ET METHODES

1. Design et Population

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, réalisée dans le service de pneumologie du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours.

Nous avons sélectionné rétrospectivement, à partir du 24/01/2013 (date de la première prescription d'un anti-fibrosant dans le service de pneumologie de Tours), tous les dossiers de patients (n=78) ayant été suivis entre 2013 et 2016 et présentant un diagnostic de FPI selon les recommandations ATS-ERS (Figure 1) [15]. Nous avons étudié à partir de la banque de données informatisée du CHRU de Tours, tous les dossiers des patients atteints d'une FPI en cours de traitement, soit par pirfénidone, soit par nintédanib à partir de l'année 2013. Parmi les 78 patients, 51 ont été traités par un anti-fibrosant spécifique (par pirfénidone n=30 ; par nintédanib n=21).

Après analyse des dossiers médicaux, 16 dossiers de patients ont été exclus, en raison d'absence de dosage de CA 15-3 avant mise en route du traitement anti-fibrosant (n=10), d'un décès précoce avant 6 mois de traitement (n=1), d'une transplantation avant 6 mois de traitement (n=1) ou d'arrêt de traitement précoce sur effets secondaires (n=4).

En accord avec la législation française, un consentement éclairé et l'accord d'un comité d'éthique ne sont pas indispensables pour une étude rétrospective de recueil de données correspondant à la pratique courante. Toutefois, l'accord du comité d'éthique de la Société de Pneumologie de Langue Française a été obtenu (CEPRO : Comité d'Evaluation des Protocoles de Recherche Observationnels : Référence : CEPRO 2015 coordinateur Pr Benoit Wallaert). Les données ont été anonymisées et compilées en accord avec les recommandations de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Notre population de 35 patients (après exclusion des 16 dossiers) était séparée secondairement en patients répondeurs (n=27) défini par un déclin de la CVF absolue de moins de 5% à 24 semaines et en patients non répondeurs (n=8) présentant respectivement un déclin de la CVF supérieur à 5%.

Pour chaque dossier sélectionné, les données suivantes étaient recueillies : âge au diagnostic, sexe, statut tabagique, quantification de la dyspnée grâce au questionnaire modifié du Medical Research Council (mMRC), symptômes présents au moment du diagnostic tels que la toux, la présence de symptômes de reflux gastro-oesophagien (RGO), les co-morbidités associées comprenant cardiopathie rythmique ou autres, diabète, hypertension artérielle, hernie hiatale. Les résultats des EFR comprenant la capacité vitale forcée (CVF), ainsi que la capacité de

transfert du CO (DLCO) 3 à 9 mois avant, à l'initiation du traitement et après 3 à 9 mois de traitement ont été enregistrés. Enfin le dosage du CA 15-3 à l'initiation du traitement et 3 à 9 mois sous traitement a été recueilli.

Le dosage du CA 15-3 était proposé uniquement lors de la réalisation du prélèvement sanguin pour la surveillance du bilan hépatique (réalisé sur le même tube de sang et ne nécessitant pas de prélèvement spécifique) avant l'initiation du traitement anti-fibrosant et lors du suivi tous les 3 mois selon les recommandations AMM des 2 médicaments. Le dosage du CA 15-3 était réalisé, soit dans le laboratoire de biologie du CHU de Tours par B-R-A-H-M-S CA 15-3 KRYPTOR qui est un kit prévu pour le dosage automatisé par immunofluorescence de l'antigène du CA 15-3 dans le sérum ou le plasma sur les automates B-R-A-H-M-S KRYPTOR, soit en laboratoire de ville.

2. Explorations fonctionnelles respiratoires

Les explorations fonctionnelles respiratoires avaient été réalisées sur un pléthysmographe (modèle Sensormedics Vmax Encore, société Carefusion® ; San Diego, CA). La capacité vitale (CV) était exprimée en pourcentage de la valeur prédite. Les mesures de spirométrie avaient été réalisées selon les recommandations ATS/ERS. Les valeurs prédites de spirométrie, de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) provenaient des valeurs fournies par l'ERS.

3. Statistiques

Les résultats ont été exprimés en médiane [minimale ; maximale]. Le test de Mann Whitney a été utilisé pour comparer le groupe des patients FPI « répondeurs » et le groupe FPI « non-répondeurs », en analysant les données cliniques et paracliniques recueillies. Un test de chi 2 ou un test de Fischer ont été utilisés pour l'analyse des données nominatives. Le test apparié de Wilcoxon a été utilisé pour l'étude de l'évolution de la CV avant, à l'initiation et sous traitement et pour l'évolution des taux de CA 15-3 à l'initiation et après 3 à 6 mois de traitement. Un test de corrélation de Spearman a été utilisé pour comparer les évolutions de la CV et des taux de CA 15-3 à l'initiation et sous traitement. Un $p < 0,05$ était considéré comme significatif.

RESULTATS

Nous avons étudié les dossiers de 78 patients atteints d'une fibrose pulmonaire idiopathique selon les recommandations ATS-ERS du 01/01/2013 au 01/01/2016. Parmi ces patients, 27 (35%) n'avaient pas eu de mise en route de traitement par anti-fibrosant du fait d'un mauvais pronostic à court terme (n=2), du refus de ceux-ci (n=3), de la non indication à l'introduction du traitement (n=10) ou encore devant un âge trop élevé (n=2) et 51 (65%) avaient bénéficié d'un traitement soit par pirfénidone (59%) soit par nintédanib (41%).

Sur ces 51 patients traités, 16 (31%) n'ont pas été inclus pour les raisons suivantes : manque de résultats de dosage de CA 15-3 (n=10), un décès précoce et une transplantation avant 6 mois de traitement et 4 arrêts de traitement pour intolérance avant 6 mois.

Nous avons donc conservé 35 patients à partir desquels nous avons pu constituer un groupe répondeur comprenant 27 patients (77%) et un groupe non répondeur en comprenant 8 (23%) conformément aux données de la littérature.

1. Groupes répondeurs et non répondeurs selon la CVF

Les deux groupes répondeurs et non répondeurs étaient homogènes sur leurs principales caractéristiques épidémiologiques (tableau 1). Il n'y avait pas de différence significative sur l'âge (âge médian de 70 ans [50 ans - 81 ans] dans le groupe répondeur versus 72 ans [59 ans - 79 ans] dans le groupe non répondeur, $p=0,554$), ni sur l'IMC (IMC médian de 27 kg/m² [20-39 kg/m²] dans le groupe répondeur versus 27 kg/m² [21-34 kg/m²] $p=0,922$).

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux groupes sur la consommation de tabac (groupe répondeur 22% de non fumeurs, 74% d'ex fumeurs et 4% de fumeurs actifs avec une médiane en paquets année de 10 [0-70] contre 50% de non fumeurs, 38% d'ex fumeurs et 13% de fumeurs actifs avec une médiane en paquets année de 2 [0-34] dans le groupe non fumeurs $p=0,167$). Il en était de même pour les symptômes au moment du diagnostic de FPI, que ce soit pour la fréquence de la toux ($p=1,000$), du stade de dyspnée ($p=0,182$), ainsi que des symptômes de RGO ($p=0,700$).

La sévérité de la FPI semblait identique entre les 2 groupes quand elle était évaluée par la CVF ($p=0,152$), et par la DLCO ($p=0,097$), à l'initiation du traitement, par la proportion de patients avec une forme sévère définie par une CVF < 50% et/ou une DLCO < 30% ($p=0,226$) ou encore par la fréquence d'utilisation de l'oxygénothérapie au long court ($p=0,315$).

Il n'y avait également pas de différence dans les traitements anti-fibrosants utilisés ($p=0,121$).

Il existait bien sûr une différence significative entre les deux groupes concernant l'évolution de la CV mais aussi de la DLCO après mise en route d'un traitement anti-fibrosant ($p=0,001$) (tableau 2).

La médiane du premier dosage de CA 15-3 après le début du traitement était de 3 mois [2-15] dans le groupe répondeur et de 4 mois [2-9] chez les non répondeurs.

Le dosage de CA 15-3 initial est non significativement différent entre les deux groupes (tableau 3; $p=0,298$). Sous traitement, le CA 15-3 diminuait significativement dans le groupe des répondeurs (Figure 3, $p=0,029$) mais pas dans le groupe des non répondeurs avec une médiane de 42 U/mL [21-339 U/mL] contre 66 U/mL [44-178 U/mL].

Il n'y avait pas de corrélation entre la variation de la CVF et la variation du taux de CA 15-3 entre l'initiation du traitement et au cours du traitement ($p=0,740$).

2. Groupes pirfénidone et nintédanib

Lors de la comparaison des groupes en fonction des traitements prescrits, pirfénidone ($n=18$) vs nintédanib ($n=17$), il existait une différence significative quant au pourcentage de patients atteints de FPI sévère chez ceux recevant du nintédanib ($p=0,001$). Il en était de même concernant la CVF et la DLCO à l'initiation du traitement qui étaient significativement plus graves dans le groupe nintédanib ($p=0,017$ et $p=0,011$).

Le dosage du CA 15-3 entre les groupes pirfénidone et nintédanib ne présentait pas de différence significative, que ce soit à l'initiation du traitement ($p=0,269$) ou sous traitement ($p=0,779$). (tableau annexe 1).

3. Groupes traités et non traités

Il n'existait pas de différence significative entre le groupe traité ($n=35$) et le groupe non traité ($n=17$), en particulier concernant le dosage de CA 15-3 initial ($p=0,956$) (tableau annexe 2).

DISCUSSION

Le principal résultat de notre étude est que le taux de CA 15-3 diminuait significativement chez les patients répondeurs après début du traitement anti-fibrosant. En revanche, dans le groupe des patients non répondeurs le taux de CA 15-3 n'était pas différent après initiation du traitement.

1. Réponses aux traitements anti-fibrosants

Dans les recommandations françaises portant sur la prise en charge de la FPI, les EFR permettent de mesurer le retentissement fonctionnel de la maladie [16]. La CVF est le principal marqueur d'évolutivité des PID et plus particulièrement pour la FPI. Il a été démontré qu'une fois une PID installée, une diminution de la CVF sur deux mesures effectuées à plusieurs mois d'intervalle est un critère spécifique d'aggravation de la maladie. Ainsi, dans les essais INPULSIS [5] pour le nintédanib et CAPACITY [4] pour la pirfénidone, les critères de jugement principaux étaient basés sur le déclin de la CVF à 12 mois. L'effet de ces traitements anti-fibrosants semble inconstant avec des patients considérés « répondeurs » et d'autres « non-répondeurs ». Dans ces études, la proportion de répondeurs était définie de manière identique comme la proportion de patients présentant un déclin absolu de la CVF (exprimée en % de la valeur prédite) ne dépassant pas 5% (seuil indicateur d'un risque accru de mortalité dans la fibrose pulmonaire idiopathique). Cependant le mode de calcul du déclin de la CVF était différent entre ces études. Cela ne permet pas de comparer la proportion de répondeurs entre les études qui était de 23% pour la pirfénidone [4] et 53% pour le nintédanib [6] sur 12 mois. Les deux médicaments ayant des mécanismes d'action différents, on peut supposer que certains patients seront « répondeurs » à l'un ou à l'autre alors que d'autres seront répondeurs aux deux médicaments. L'identification précoce de ces patients permettrait d'adapter la prise en charge médicamenteuse. Dans notre étude réalisée sur 6 mois, nous retrouvons 77% patients répondeurs selon les critères cités ci-dessus, dont 89% sous pirfénidone et 65% sous nintédanib. Ces proportions seraient moindres si notre étude avait porté sur une période de 12 mois.

Il n'existe pas à ce jour dans la littérature d'études donnant accès à des facteurs prédictifs de réponse ou non avant mise en route du traitement. Dans notre étude nous pouvons observer qu'il n'y a aucune différence significative entre les deux groupes étudiés en termes de données épidémiologiques, de consommation tabagique, de sévérité initiale de la fibrose, du stade de la dyspnée, de toux avant initiation du traitement ou de symptôme de RGO.

2. Les biomarqueurs et FPI

Les biomarqueurs pourraient être utilisés dans la fibrose pulmonaire idiopathique de plusieurs façons : pour la prévention, le dépistage, le diagnostic, le pronostic, détermination de la gravité ainsi que pour le suivi de l'évolution sans et sous traitement de la maladie. Le développement des biomarqueurs seraient d'autant plus important pour évaluer la réponse ou non aux traitements anti-fibrosants que le service médical rendu (SMR) de ces traitements reste modéré et le coût élevé. En effet le prix de la pirfénidone pour 252 gélules est de 2 093,64 euros (28 jours de traitement) et celui du nintédanib pour 60 capsules (30 jours de traitement) de 2 233,56 euros. Actuellement il n'existe pas dans la littérature ou dans les recommandations de prise en charge des FPI, de marqueurs d'efficacité des traitements anti-fibrosants. Brett Ley *et al* [17] rappellent en 2014 l'importance du développement de biomarqueurs moléculaires utiles pour la FPI. Ils décrivent de nombreux biomarqueurs dont notamment KL-6.

In vitro, KL-6 est une protéine sécrétée par les pneumocytes II qui induit une prolifération fibroblastique et prolonge leur survie avec une activité anti apoptotique suggérant un rôle pathogène dans la fibrose pulmonaire. Il s'agit d'une chaîne glycosylée avec présence d'acide sialique issu d'une glycoprotéine transmembranaire de grande taille de type mucine, MUC 1, exprimée sur les cellules épithéliales alvéolaires de type II et bronchiolaires. KL-6 est dosable dans le sang, son taux est significativement élevé dans la FPI et donc peut se révéler utile pour la surveillance, la progression et/ou le diagnostic de l'exacerbation aiguë de la FPI.

La place de son dosage dans les pneumopathies infiltrantes, et plus particulièrement dans la FPI a été évaluée essentiellement par les japonais. Kobayashi J *et al* [18] en 1995, dans une étude rétrospective montrent un taux de KL-6 significativement plus élevé chez les patients atteints d'une pneumopathie interstitielle (dont 17% de patients atteints d'une FPI) que chez les patients non atteints. Ils trouvent que le taux de KL-6 est plus élevé chez les patients ayant une pneumopathie interstitielle active (1497 ± 560 U/mL) versus les pneumopathies non actives (441 ± 276 U/mL) ($p < 0,001$), et également dans le sous groupe FPI active avec des taux de KL-6 de 1437 ± 409 U/mL respectivement de 478 ± 143 U/mL dans le groupe FPI non active ($p < 0,01$). Leurs résultats suggèrent que KL-6 est un marqueur utile pour le diagnostic et l'évaluation de l'activité des pneumopathies interstitielles dont la FPI.

Yokoyama A *et al* [12] en 1998, dans une étude observationnelle chez des patients présentant une FPI rapidement progressive, montraient qu'après un traitement par corticoïdes, le taux de KL-6 chez les patients en vie diminuaient de façon significative de 2661 ± 1178 U/mL à 2160 ± 910 U/mL ($-18,9 \pm 14,4\%$ $p < 0,05$) à une semaine et à 1801 ± 899 U/mL après 3 semaines. Ils démontraient que le taux circulant de KL-6 pouvait être un marqueur utile dans le suivi de

l'effet thérapeutique des corticoïdes au cours de ces exacerbations de FPI avec notamment une diminution du KL-6 après traitement par corticoïdes contrairement aux non répondeurs qui voyaient leur taux de KL-6 augmenter. Dans une autre étude [11], ils montrent que le taux de KL-6 peut être un facteur pronostique dans les fibroses pulmonaires idiopathiques. En effet, en prenant un seuil cut off de 1000 U/mL, ils constatent une différence significative dans la médiane de survie en fonction des groupes ayant un dosage supérieur ou inférieur au cut off (18 mois et respectivement 36 mois, $p=0,0105$). Ces résultats suggèrent qu'une évaluation initiale du taux de KL-6 pourrait être un facteur prédictif quant à la survie des patients atteints de FPI. Cependant, ces études ont été réalisées avant la mise en place des nouveaux critères diagnostiques de la FPI, ce qui rend difficile leur interprétation. Ishikawa N *et al* [10] en 2012 dans une revue de la littérature soulignent le fait que KL-6 est utilisé dans la pratique clinique depuis plus de 10 ans au Japon bien qu'il existe peu d'essais cliniques permettant de le valider comme biomarqueur de référence dans la FPI. Cependant ils ouvrent la perspective sur l'utilité du dosage de KL-6 dans le suivi clinique des pathologies pulmonaires interstitielles et notamment dans la FPI. De même Zhang Y *et al* [19] en 2012 dans une revue de la littérature japonaise sur les avancées des biomarqueurs dans la FPI insistent sur le fait que KL-6 reste un biomarqueur utile pour cette pathologie. Satoh H *et al* [9] montrent chez 219 patients comprenant 62% de FPI que chez les patients décédés au cours de leur étude les taux de KL-6 sont significativement plus élevés ($p=0,0004$), que chez ceux encore en vie et qu'un niveau élevé de KL-6 (> 1000 U/mL) peut prédire d'un risque élevé de décès. Ces résultats suggèrent que KL-6 pourrait être utile pour identifier les patients à mauvais pronostic. Ohshimo S *et al* [20] indiquent que le taux initial de KL-6 peut prédire d'un risque accru de faire une exacerbation aigüe (EA) dans le cadre des FPI. En effet les taux initiaux de KL-6 étaient significativement plus élevés chez les patients qui développaient une EA que les patients présentant une FPI stable ($p<0,0001$).

Dans l'étude d'Okuda *et al* [21], 43 patients avec une FPI traitée par pirfénidone avaient bénéficié d'un dosage de KL-6 avant, à l'initiation et après traitement par pirfénidone. Le taux sérique de KL-6 est amélioré après l'initiation du traitement par pirfénidone. Cependant dans l'étude de Guiot J *et al* [22], les auteurs ne retrouvent pas de différence de taux de KL-6 sous pirfénidone ou sous nintédanib par rapport au FPI non traitées.

Iwata *et al* [23] en 2015 dans une étude rétrospective regardent l'effet de la pirfénidone, qui a pour but de diminuer le risque de survenue d'EA post opératoire. Pour cela ils comparent les patients atteints d'une FPI avec cancer pulmonaire éligibles à une chirurgie traités par pirfénidone aux patients contrôle qui ne bénéficient pas de traitement. Les patients ayant reçu en péri opératoire un traitement par pirfénidone ont montré une diminution des taux de KL-6 ($p<0,05$) avec une baisse également au cours de la période post opératoire ($p<0,001$).

La différence entre les groupes traités et ceux qui ne l'étaient pas était significative ($p < 0,005$). KL-6 reflète l'« activité » de la FPI. Les résultats de cette étude, par conséquent, donnent à penser que la pirféridone a réduit l'activité de la FPI pendant la phase péri opératoire. Ces 3 études ne distinguent pas les patients répondeurs des patients non répondeurs.

Le dosage du KL-6 n'est pas réalisé en milieu hospitalier et ne peut être dosé que dans un seul laboratoire en France. Il est également à un prix fixé de 49 euros et non remboursé. Cela rend son utilisation difficile comme biomarqueur dans la FPI en France.

3. Le CA 15-3

Notre étude est à notre connaissance, la première à étudier l'intérêt du dosage du biomarqueur CA 15-3 au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique après la mise en route d'un traitement anti-fibrosant en comparant l'évolution des taux de CA 15-3 entre le groupe des patients « répondeurs » et le groupe des patients « non-répondeurs ».

Tout comme KL-6, le CA 15-3 est le produit du gène MUC 1, molécule glycosylée transmembranaire, impliquée dans l'adhérence cellulaire, l'immunité et les métastases. Connu pour être le marqueur de la détection précoce de la récurrence du cancer du sein et le suivi de l'efficacité du traitement des cancers du sein métastatiques. Le dosage du CA 15-3 est un examen simple, réalisable en routine, avec un coût de 23 euros/dosage/patient qu'il faut mettre en balance avec le coût de l'utilisation de médicaments anti-fibrosants (2000 euros/mois de traitement) inutiles chez les patients non répondeurs. De part sa demi vie courte d'environ 8 jours, nous pourrions juger facilement et rapidement d'une évolution favorable ou non. Il est déjà utilisé en routine dans le suivi des patients atteints de cancer du sein [24] et il peut être dosé d'un laboratoire à un autre avec peu de variation inter laboratoire [25].

Wong *et al* en 2002 [26] avaient rapporté 2 cas où un taux élevé de CA 15-3 avait été mis en évidence dans les maladies pulmonaires interstitielles associées à des maladies du collagène, polymyosite et dermatopolymyosite, chez des patients sans cancer du sein.

Ri G *et al* en 2009 [27] montre une corrélation positive entre les taux du CA 15-3 et le KL-6 dans la population générale avec un coefficient de corrélation de 0,84. Okada M *et al* en 2006 [28] examinent le lien entre KL-6 et CA 15-3 et montre une corrélation positive significative entre les deux marqueurs ($r=0,74$; $p < 0,001$) chez 20 patientes atteintes de pneumopathies interstitielles associées à des maladies du collagène, permettant de proposer le CA 15-3 comme alternative au KL-6 dans le suivi des pneumopathies interstitielles.

De même Kruit A *et al* en 2010 [13] veut proposer le CA 15-3 comme alternative du KL-6 comme biomarqueur dans la fibrose pulmonaire. Les taux de KL-6 et CA 15-3 étaient respectivement significativement plus élevés chez les patients atteints de fibrose pulmonaire par rapport aux témoins ($p < 0,0001$). Il montre une corrélation positive significative entre le taux de KL-6 et CA 15-3 dans le groupe contrôle correspondant à des patients sains ($\rho = 0,39$; $p < 0,0001$), mais surtout, montre une corrélation beaucoup plus élevée dans le groupe de patients atteints de pneumopathies interstitielles fibrosantes ($\rho = 0,85$; $p < 0,0001$) et encore plus spécifiquement chez les FPI ($\rho = 0,94$; $p < 0,0001$) avec des taux médians de KL-6 de 1656 U/mL [1128-2592] et de CA 15-3 de 59,6 U/mL [40,4-103,6].

Ricci A *et al* en 2008 [14] se posaient la question de la possibilité que le taux de CA 15-3 puisse représenter un marqueur de la fibrose pulmonaire et de sa progression. Le but de son étude était d'évaluer le rôle possible du CA 15-3 pour le diagnostic des pneumopathies interstitielles idiopathiques. Les taux sériques de CA 15-3 étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de FPI que la population contrôle non malade (soit $121,07 \pm 44,2$ U/mL avec une médiane de 108 U/mL [60,8-205]). Dans notre étude nous retrouvons un taux de CA 15-3 inférieur au leur, pouvant être expliqué par une technique de dosage du CA 15-3 peut être différente en Italie et par une différence de gravité des patients FPI : peut être initialement plus grave dans leur étude avec un score scannographique dont la médiane était de 3[1-4] (0 = pas d'atteinte, 1 = <25% d'atteinte, 2 = 26-50% d'atteinte, 3 = 51-75% d'atteinte et 4 = 76-100% d'atteinte pulmonaire). Leurs résultats indiquent que l'augmentation des taux de CA 15-3 est associée à des lésions pulmonaires interstitielles, à l'activité des fibroblastes ainsi qu'à la progression de la fibrose.

Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre l'évolution des taux de CA 15-3 à l'initiation du traitement et l'évolution de la CVF et de la DLCO sous traitement, ce qui ne correspond pas aux résultats de A Ricci *et al* [14] où, les taux sériques élevés de CA 15-3 initiaux sont corrélés avec une diminution de la capacité pulmonaire totale et de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone ($r = -0,92$; $p < 0,001$).

Nos résultats montrent que le dosage du CA 15-3 pourrait être prédictif de la réponse aux traitements anti-fibrosants. En effet, nous constatons dans notre étude que, chez les patients répondeurs, le taux de CA 15-3 diminue de façon significative après traitement ($p = 0,029$). Aucune autre étude à notre connaissance, n'a étudié la valeur prédictive des biomarqueurs aux traitements anti-fibrosants au cours de la FPI. Dans l'étude d'Okuda *et al* [21] avec le dosage du KL-6 la réponse ou la non réponse à la pirfénidone n'était pas étudiée.

Comme les EFR ne sont reproduites que tous les 3 à 6 mois selon les recommandations 2016 [16], certains patients non répondeurs risquent d'avoir une FPI qui évoluera pendant cette longue période avant que le traitement ne soit modifié. Un suivi par le CA 15-3 pourrait alors permettre une adaptation thérapeutique optimale et précoce.

La grande disponibilité, la reproductibilité inter laboratoire et le moindre coût, assure au CA 15-3 une alternative viable au KL-6 comme marqueur possible pour la fibrose pulmonaire. L'évolution du dosage du CA 15-3 n'est pas différente, que le patient soit sous nintédanib ou pirfénidone.

4. Limites de notre étude

Notre étude montre plusieurs limites : a/ Il s'agit d'une petite cohorte, monocentrique, rétrospective et le nombre de données manquantes était assez important, du fait, de l'aggravation de la fibrose qui rendait parfois impossible la réalisation des EFR, des arrêts des traitements secondaires aux effets indésirables (perte de poids, troubles digestifs), ou des décès survenant précocement avant 6 mois de traitement complet. b/ On constate dans nos résultats une différence significative quant à la gravité de la FPI chez les patients recevant du nintédanib par rapport aux patients sous pirfénidone, ceci pouvant être expliqué par l'utilisation du nintédanib en seconde intention puisqu'il était prescrit lors d'une ATU où l'indication était l'inefficacité ou l'échec de la pirfénidone. c/ Tous les patients avec une FPI n'étaient pas traités par anti-fibrosants, cependant ils avaient les mêmes caractéristiques que les patients traités. d/ Nous ne connaissons pas la reproductibilité intra individuelle du dosage du CA 15-3.

Une étude de reproductibilité du taux de CA 15-3 et une étude de cout-intérêt sont nécessaires.

CONCLUSION

Dans notre étude le taux de CA 15-3 est significativement diminué après traitements par anti-fibrosants uniquement chez les patients répondeurs. Il pourrait être un marqueur de suivi afin d'adapter la prise en charge de façon optimale des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique. Une étude multicentrique prospective devra être menée pour confirmer nos résultats.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *European Respiratory Review*. 1 déc 2012;21(126):355-61.
- 2 Borensztajn K, Crestani B, Kolb M. Idiopathic pulmonary fibrosis: from epithelial injury to biomarkers-insights from the bench side. *Respiration*. 2013;86(6):441-452.
- 3 Park JH, Kim DS, Park I-N, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of Fibrotic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 avr 2007;175(7):705-11.
- 4 Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 21 mai 2011;377(9779):1760-9.
- 5 Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 29 mai 2014;370(22):2071-82
- 6 Richeldi L, Cottin V, Flaherty KR, Kolb M, Inoue Y, Raghu G, et al. Design of the INPULSISTM trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. juill 2014;108(7):1023-30.
- 7 Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, Hamada H, Abe M, Nishimura K, et al. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 févr 2002;165(3):378-81.
- 8 Okamoto T, Fujii M, Furusawa H, Tsuchiya K, Miyazaki Y, Inase N. The usefulness of KL-6 and SP-D for the diagnosis and management of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respir Med*. déc 2015;109(12):1576-81.
- 9 Satoh H, Kurishima K, Ishikawa H, Ohtsuka M. Increased levels of KL-6 and subsequent mortality in patients with interstitial lung diseases. *J Intern Med*. nov 2006;260(5):429-34
- 10 Ishikawa N, Hattori N, Yokoyama A, Kohno N. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respiratory Investigation*. mars 2012;50(1):3-13.
- 11 Yokoyama A, Kondo K, Nakajima M, Matsushima T, Takahashi T, Nishimura M, et al. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2006;11(2):164-168.
- 12 Yokoyama A, Kohno N, Hamada H, Sakatani M, Ueda E, Kondo K, et al. Circulating KL-6 predicts the outcome of rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. nov 1998;158(5 Pt 1):1680-4.
- 13 Kruit A, Gerritsen WBM, Pot N, others. CA 15-3 as an alternative marker for KL-6 in fibrotic lung diseases. *Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung disease*. 2010;27(2):138-146

- 14 Ricci A, Mariotta S, Bronzetti E, others. Serum CA 15-3 is increased in pulmonary fibrosis. Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung disease. 2009;26(1):54–63.
- 15 Cottin V, Crestani B, Valeyre D, Wallaert B, Cadranel J, Dalphin J-C, et al. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. *EurRespir Rev*. juin 2014;23(132):193–214.
- 16 Cottin V, Crestani B, Valeyre D, Wallaert B, Cadranel J, Dalphin JC, et al. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique. Élaborées par le centre national de référence et les centres de compétence pour les maladies pulmonaires rares sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française. *Revue des maladies respiratoires*. 2013;30(10):879–902.
- 17 Ley B, Brown KK, Collard HR. Molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 1 nov 2014;307(9):L681–91.
- 18 Kobayashi J, Kitamura S. KL-6: a serum marker for interstitial pneumonia. *CHEST Journal*. 1995;108(2):311–315.
- 19 Zhang Y, Kaminski N. Biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2012;18(5):441.
- 20 Ohshimo S, Ishikawa N, Horimasu Y, Hattori N, Hirohashi N, Tanigawa K, et al. Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. juill 2014;108(7):1031–9.
- 21 Okuda R, Hagiwara E, Baba T, Kitamura H, Kato T, Ogura T. Safety and efficacy of pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice. *Respiratory medicine*. 2013;107(9):1431–1437.
- 22 Guiot J, Bondue B, Henket M, Corhay JL, Louis R. Raised serum levels of IGFBP-1 and IGFBP-2 in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulmonary Medicine*. 2016;16:86.
- 23 Iwata T, Yoshida S, Nagato K, Nakajima T, Suzuki H, Tagawa T, et al. Experience with perioperative pirfenidone for lung cancer surgery in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Surgery today*. 2014;1–8.
- 24 Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 20 nov 2007;25(33):5287–312.
- 25 Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale - 609423944ac8608b7802f29e50766854.pdf
- 26 Wong RCW, Brown S, Clarke BE, Klingberg S, Zimmerman PV. Transient elevation of the tumor markers CA 15-3 and CASA as markers of interstitial lung disease rather than underlying malignancy in dermatomyositis sine myositis. *J Clin Rheumatol*. août 2002;8(4):204–7.

27 Ri G, Ohno S, Yamamoto T, Ito E, Furutani M, Furutani Y, et al. Serum Levels of CA15-3, KL-6 and BCA225 Are Positively Correlated with Each Other in the General Population. Research Gate. 1 oct 2009;29(10):4239-42

28 Okada M, Suzuki K, Nakanishi T, Nakashima M. Serum levels of KL-6 are positively correlated with those of CA15-3 in patients with interstitial pneumonia associated with collagen diseases. Respiriology. 2006;11(4):509–510.

TABLEAUX ET FIGURES

Figure 1 : Logigramme du diagnostic de la FPI selon les recommandations ATS-ERS

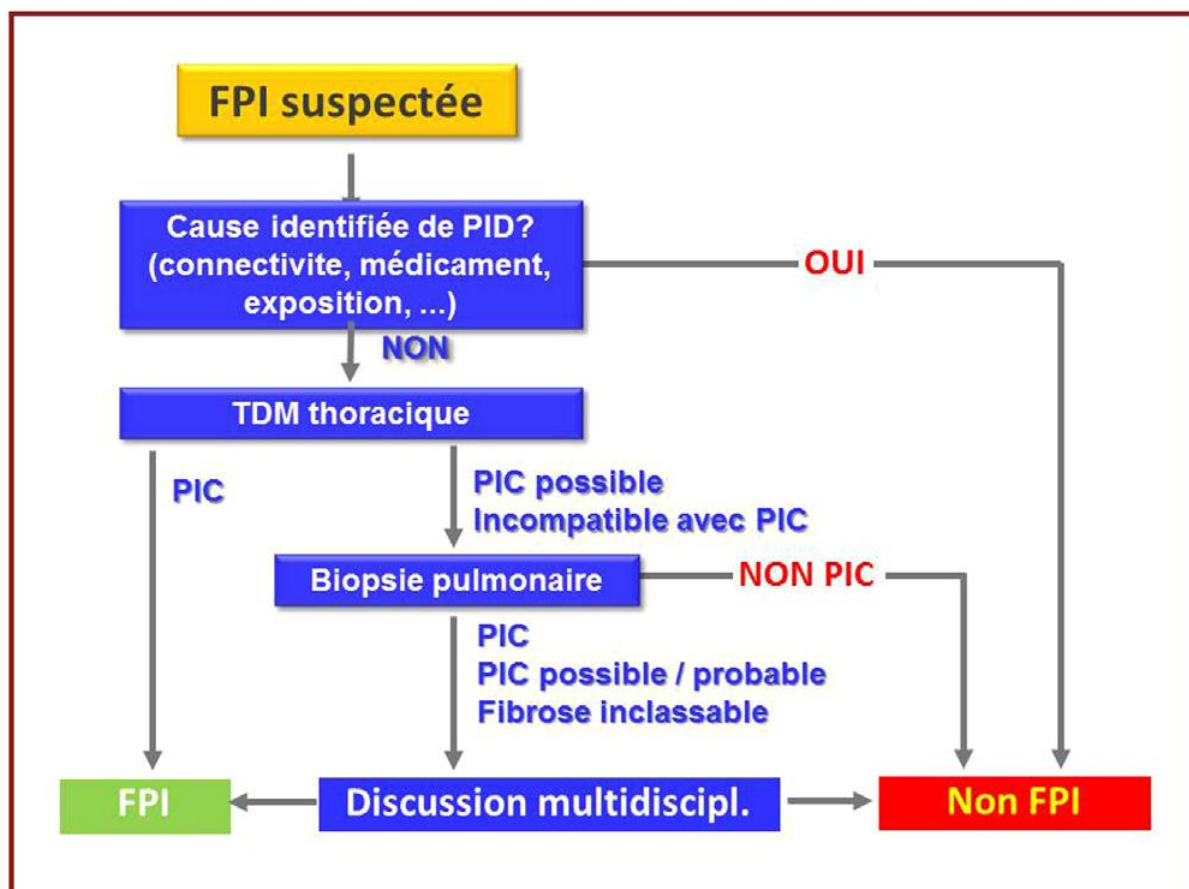


Figure 2 : Diagramme de flux des patients de l'étude

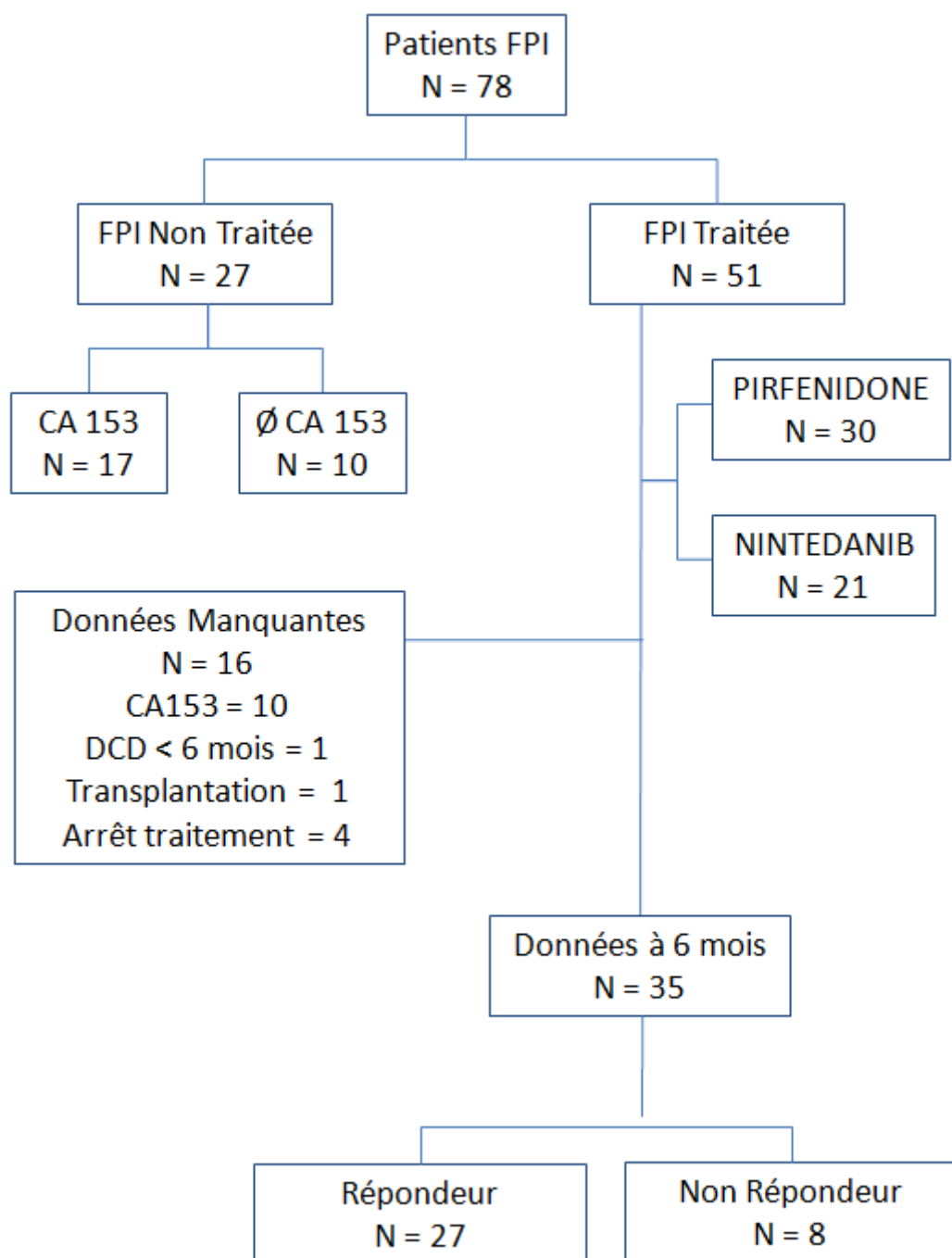


Figure 3 : Graphique représentant l'évolution du CA 15-3 sous traitement anti-fibrosant entre les groupes répondeurs et non répondeurs

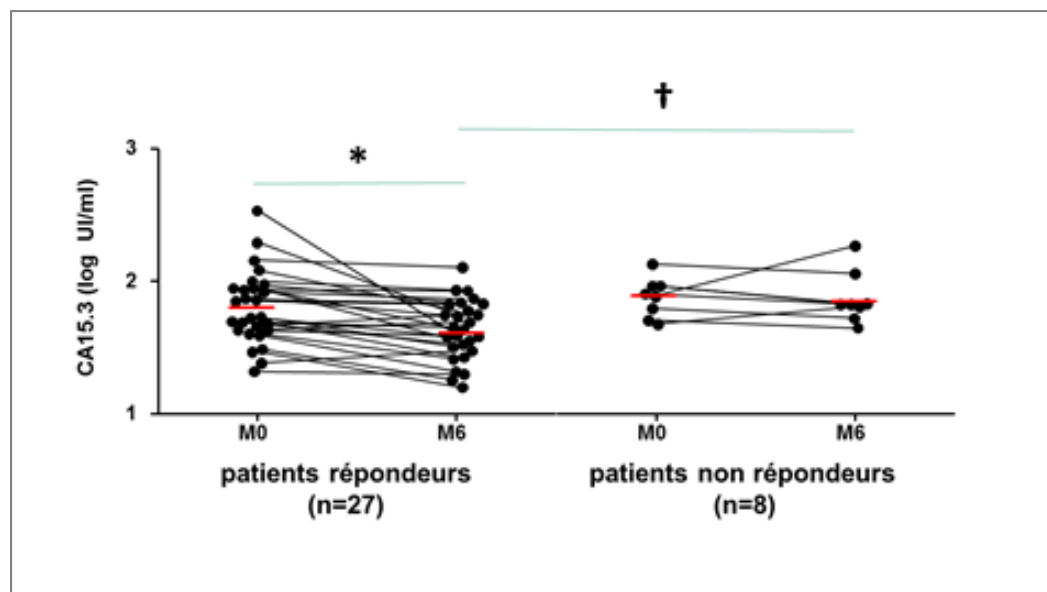


Tableau 1 : Données épidémiologiques des patients de l'étude

	Répondeurs (n=27)	Non répondeurs (n=8)	p
Age (années)	70 [50-81]	72 [59-79]	0.554
IMC (kg/m ²)	27 [20-39]	27 [21-34]	0.922
Sexe M/F	24/3	7/1	1.000
Tabac n (%)			0.167
Fumeur actuel	1 (4)	1 (13)	
Ex fumeur	20 (74)	3 (38)	
Non fumeur	6 (22)	4 (50)	
Quantité de tabac (paquet année)	10 [0-70]	2 [0-34]	0.141
Toux n (%)	18 (66)	6 (75)	1.000
Dyspnée mMRC n (%)			0.182
0	1 (4)	0	
1	12 (44)	3 (38)	
2	12(44)	2(25)	
3	2 (7)	3 (38)	
4	0	0	
Symptômes de RGO n (%)	11 (40)	4 (50)	0.700
patients avec CVF<50% ou DLCO < 30%, n (%)	7 (26)	4 (50)	0.226
Oxygénothérapie n(%)	5 (19)	0 (0)	0.315
CV au diagnostic (% de la valeur prédite)	83 [46-114]	78 [49-111]	0.663
DLCO au diagnostic (% de la valeur prédite)	49 [25-76]	41 [37-41]	0.394
Traitement, n (%)			0.121
Pirfénidone	16 (59)	2 (25)	
Nintédanib	11 (41)	6 (75)	

Tableau 2 : Données des Explorations Fonctionnelles Respiratoires entre les groupes répondeurs et non répondeurs

	Répondeurs ou stable (n=27)	Non répondeurs (n=8)	P
CV initiale (% de la valeur prédite) (millilitres)	(n=27) 78[32-138] 2775[1240-4370]	(n=8) 66[44,108] 2285[1160-3910]	0.152
DLCO initiale (% de la valeur prédite)	(n=24) 44[20-73]	(n=6) 34[17-42]	0.097
CV 3 à 9 mois de traitement (% de la valeur prédite)	(n=27)	(n=8)	0.028
DLCO 3 à 9 mois de traitement (% de la valeur prédite)	(n=19)	(n=4)	0.028
Évolution CV après traitement (%) (millilitres)	(n=27) 77[31-141] 2650[1210-4420]	(n=8) 55[36-103] 2045[1204-3690]	0.001
Évolution DLCO après traitement (%)	(n=19) 42[18-65]	(n=4) 24[19-36]	0.034

Tableau 3 : Mesures du CA 15-3 entre les groupes répondeurs et non répondeurs

	Répondeurs ou stable (n=27)	Non répondeurs (n=8)	P
CA 15-3 initiale (U/mL)	(n=27) 54[20,9-341]	(n=8) 77,25[46,7-131,3]	0.298
CA 15-3 après traitement (U/mL)	(n=27) 42[21-339]	(n=8) 66[44-178]	0.029
Évolution CA 15-3	(n=27)	(n=8)	0.479

ANNEXES

Tableau annexe 1 : Données de comparaison entre les traitements anti-fibrosant

	Pirfenidone (n=18)	Nintedanib (n=17)	p
Age (années)	70,5[50-81]	68[53-80]	0.778
IMC (kg/m ²)	28[20,4-37,3]	26,8[21,2-38,6]	0.651
Sexe M/F	16/2	15/2	1.000
Tabac n (%)			0.032
Fumeur actuel	0 (0%)	2 (12%)	
Ex fumeur	15 (83%)	8 (47%)	
Non fumeur	3 (17%)	7 (41%)	
Quantité de tabac (paquet année)	11,5[0-70]	5[0-50]	0.163
Toux n(%)	11 (61%)	13 (76%)	0.471
Dyspnée mMRC			0.764
0	1 (5%)	0	
1	9 (50%)	6 (35%)	
2	8(45%)	6(35%)	
3	0	5 (30%)	
4	0	0	
Symptômes de RGO n (%)	8 (44%)	7 (41%)	1.000
Non répondeur	3	7	0.121
Patients avec CVF<50% ou DLCO < 30%, n (%)	1 (5%)	7 (41%)	0.001
Oxygénothérapie n (%)	2 (11%)	3 (17%)	0.659
CV initiale (% de la valeur prédite) (millilitres)	80[55-138] 2775[1900-4370]	67[32-108] 2230[1160-3910]	0.017
DLCO initiale (% de la valeur prédite)	44[20-73]	32[17-50]	0.011
CA 15-3 initiale (U/mL)	73,5[20,9-341]	54[29,5-90,5]	0.269
CA 15-3 après traitement (U/mL)	55,25[20-128]	49[16-178]	0.779

Tableau annexe 2 : Mesure du CA 15-3 initial entre les groupes traités et non traités

	Traités (n=35)	Non traités (n=17)	p
CA 15-3 initial (U/mL)	71[20,9-341]	44[22-121,3]	0.956

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'H' or 'J' followed by a long horizontal stroke.

Vu, le Doyen de la Faculté de médecine de TOURS

Faculté de Médecine de TOURS

CAMPANA Marion

41 pages – 3 tableaux – 3 figures – 2 tableaux annexes

Résumé :

Intérêts du biomarqueur CA 15-3 au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique

Introduction : La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie fibro-proliférative, dont l'évolution est habituellement progressive et irréversible. De nouvelles molécules, la pirfénidone et le nintédanib, permettent de ralentir le déclin de la fonction respiratoire. Leur effet semble inconstant avec 23 à 53% de patients « répondeurs ». L'identification précoce de ces patients permettrait d'adapter la prise en charge médicamenteuse. Plusieurs études se sont intéressées à des biomarqueurs, dont le KL-6, protéine provenant de MUC 1, qui évalueraient « l'activité » de la FPI et seraient utiles pour en suivre l'évolution. Le CA 15-3, qui quantifie un autre épitope de MUC 1 pourrait être un biomarqueur utilisable en routine. L'objectif de ce travail est de comparer la variation des taux de CA 15-3 du groupe des patients atteints de FPI « répondeurs » à celle des « non-répondeurs » défini selon l'évolution de la capacité vitale forcée (CVF).

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, réalisée dans le CHRU de Tours. Nous avons évalué rétrospectivement, tous les dossiers de patients (n=78) ayant été suivis entre le 24/01/2013 et le 01/01/2016 présentant un diagnostic de FPI selon les recommandations ATS-ERS. Parmi ces patients, nous en avons sélectionné 35 traités par un anti-fibrosant et pour lesquels nous disposons de dosages de CA 15-3. Nous avons sélectionné les patients « répondeurs » (n=27) et les « non répondeurs » (n=8) sur les critères fonctionnels habituels.

Résultats : Le dosage de CA 15-3 initial était non significativement différent entre les deux groupes (p=0,298). Sous traitement, le CA 15-3 diminuait significativement uniquement dans le groupe des répondeurs (p=0,029). Il n'y avait pas de corrélation entre la variation de la CVF et la variation du taux de CA 15-3 entre l'initiation et au cours du traitement (p=0,740). Il n'y avait aucune autre différence entre les deux groupes de patients FPI pour les autres paramètres étudiés.

Conclusion : Dans notre étude, le taux de CA 15-3 diminuait significativement sous traitement uniquement dans le groupe des patients « répondeurs » aux anti-fibrosants et pourrait être un marqueur de suivi afin d'adapter la prise en charge de façon optimale des patients atteints de FPI.

Mots clés : Fibrose pulmonaire idiopathique, CA 15-3, KL-6, Traitement anti-fibrosant, Répondeurs

Jury :

Président de Jury :

Pr DIOT Patrice, professeur des universités et praticien hospitalier, service de Pneumologie, CHU de Tours

Membres du jury :

Pr MARCHAND-ADAM Sylvain, professeur des universités et praticien hospitalier, service de Pneumologie, CHU de Tours

Pr MAILLOT François, professeur des universités et praticien hospitalier, service de Médecine Interne, CHU de Tours

Dr FAVELLE Olivier, praticien hospitalier, service de Radiologie, Pôle Santé Léonard de Vinci de Chambray les Tours

Dr YAICI Azzedine, praticien hospitalier, service de Pneumologie, CHR d'Orléans

Date de la soutenance : 6 Octobre 2016