



Année 2016

N°

Thèse
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

GHANEM Mada
Née le 01 août 1987 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 23 septembre 2016

TITRE

Rôle du biomarqueur CA15-3 comme marqueur de réponse au traitement immunosuppresseur dans les pneumopathies interstitielles diffuses associées aux connectivites.

Jury

Président de Jury :

Professeur Patrice DIOT, Pneumologie, Faculté de Médecine - Tours

Membres du jury :

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

Professeur François MAILLOT, Médecine Interne, Faculté de Médecine de Tours

Docteur Julie MANKIKIAN, Pneumologie, PH, CHU de Tours

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

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. LELOD – 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 FROMONT-HANKARD Gaëlle FUSCIARDI Jacques	Neurochirurgie Anatomie & cytologie pathologiques Anesthésiologie et réanimation chirurgicale médecine d'urgence Psychiatrie d'adultes Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière Rhumatologie Hématologie, transfusion Biologie et médecine du développement et de la reproduction Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire Anatomie et cytologie pathologiques Hématologie, transfusion Urologie Thérapeutique Pédiatrie Hématologie, transfusion Radiologie et imagerie médicale Médecine interne, gériatrie Chirurgie générale Pédiatrie Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence Chirurgie infantile Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie Immunologie Gastroentérologie, hépatologie Oto-rhino-laryngologie Cancérologie, radiothérapie Dermato-vénéréologie Dermato-vénéréologie Médecine interne, gériatrie Pneumologie Gynécologie-obstétrique Dermatologie-vénéréologie Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière Oto-rhino-laryngologie Gastro-entérologie Rhumatologie Chirurgie infantile Biochimie et biologie moléculaire Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique Biophysique et médecine nucléaire Réanimation médical, médecine d'urgence Gynécologie-obstétrique Ophtalmologie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence Biologie cellulaire Chirurgie orthopédique et traumatologique Biologie et médecine du développement et de la reproduction Epidémiologie, économie de la santé et prévention Chirurgie digestive Biologie et médecine du développement et de la reproduction Biophysique et médecine nucléaire Radiologie et imagerie médicale
	GAILLARD Philippe GOGA Dominique GOUDEAU Alain GOUPILLE Philippe GRUEL Yves GUERIF Fabrice	
	GUILMOT Jean-Louis GUYETANT Serge GYAN Emmanuel HAILLOT Olivier HALIMI Jean-Michel HANKARD Régis HERAULT Olivier HERBRETEAU Denis HOMMET Caroline HUTEN Noël LABARTHE François LAFFON Marc	
Mme MM.	LARDY Hubert LAURE Boris LEBRANCHU Yvon LECOMTE Thierry LESCANNE Emmanuel LINASSIER Claude LORETTE Gérard MACHET Laurent MAILLOT François MARCHANT-ADAM Sylvain MARRET Henri	
Mme MM.	MARUANI Annabel MEREGHETTI Laurent MORINIERE Sylvain	
Mme MM.	MOUSSATA Driffa MULLEMAN Denis ODENT Thierry PAGES Jean-Christophe PAINAUD Gilles	
	PATAT Frédéric PERROTIN Dominique PERROTIN Franck PISELLA Pierre-Jean QUENTIN Roland REMERAND Francis ROINGEARD Philippe ROSSET Philippe ROYERE Dominique	
	RUSCH Emmanuel SALAME Ephrem SALIBA Elie	
Mme MM.	SANTIAGO-RIBEIRO Maria SIRINELLI Dominique	

	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
Mme	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
	GILOT 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

A Monsieur le Professeur Diot, professeur de pneumologie, Doyen de la Faculté de Médecine de Tours, président du jury, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Merci de m'avoir permis de travailler à vos côtés, et de m'avoir guidée dans ma découverte du monde de la pneumologie. Merci de m'avoir accordé votre confiance. Merci pour tout ce que vous m'avez appris au cours de mon internat.

A Monsieur le Professeur Marchand-Adam, professeur de pneumologie, directeur de thèse, je vous remercie pour votre disponibilité et pour toutes ces années d'internat riches en apprentissage. Merci de m'avoir encadrée de votre œil avisé et de m'avoir soutenue dans la réalisation de ce travail.

Au Professeur Maillot, professeur de médecine interne, je vous remercie de me faire l'honneur de faire partie de mon jury. Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de juger mon travail.

Au Docteur Julie Mankikian, je suis très heureuse que tu aies accepté de faire partie de mon jury. Comment oublier mon premier semestre au CHU au cours duquel tu as été à mes côtés pour me donner les clés afin de devenir, je l'espère, un jour un bon médecin. Ta présence dans mon jury était pour moi une évidence. Je suis ravie que tu sois de retour dans le service pour assister, cette fois, à mes débuts en tant que vrai docteur !

Au Professeur Bruno Crestani, merci de m'avoir guidée dans mes premiers pas dans le monde de la recherche, j'ai passé une année passionnante au sein de votre équipe au laboratoire. Merci de m'avoir accueillie au sein de votre service, de votre soutien et pour tout ce que j'ai appris à vos côtés.

A Laurent Guilleminault, tu as trouvé que venir d'Australie pour assister à ma thèse était excessif, bon tu n'as peut-être pas tort ! Je tenais à te remercier pour tous ces bons moments que nous avons passés ensemble dans le service. Merci pour ton soutien constant et pour ta confiance sans faille.

Aux médecins du service de Pneumologie du CHU de Tours, Pr Etienne Lemarié, Dr Philippe Carré, Dr Pascal Magro, Dr Eric Pichon, Dr Delphine Carmier, Dr Laurent Plantier, merci de m'avoir accompagnée tout au long de mon internat, pour votre présence et votre patience. J'ai tant appris à vos côtés. Et je me réjouis à l'idée de retrouver certains d'entre vous dès le mois de novembre.

A toutes les équipes du service de Pneumologie et d'HDJ B1A du CHU de Tours, aux équipes paramédicales, Sarah, Raphaëlle, Marie, Noémie, Pascale, Babeth, et toutes les autres vous m'avez vue grandir, votre présence, votre soutien et votre humanité ont rendu ces années bien plus légères. Je suis heureuse de continuer la route avec vous.

A mes co-internes de pneumologie, Geoffrey, Claire, Bruno, Thomas, Clairelyne, Maud, Anne-Laure, Guillaume, Marion C., Benoît, Fanny, Xavier, mes chers pneumologues... Sans cette cohésion, cette entre-aide et cette bonne humeur constante, ces quatre années auraient été autrement plus difficiles. tant de bons moments qui me rendent déjà nostalgique de mon internat. J'espère que l'on en connaîtra encore bien d'autres, même aux quatre coins de la France ! Joie intense de vous avoir connus. Camille, Nafy, Charlotte, Tillia, Sylvie, Marion F., Xing, la relève est assurée, je compte sur vous pour faire perdurer la tradition pneumologique tourangelle que toute la France nous envie (j'exagère ?).

Aux médecins du service de Pneumologie de Bichat, les Dr Camille Taillé, Marie-Christine Dombret, Raphael Borie et Aurélien Justet, merci pour ce semestre passé à vos côtés, pour votre accueil, votre générosité et tout ce que vous m'avez appris. Un grand merci à Laure Tabèze, avec qui j'ai partagé le quotidien du M2, merci pour ce semestre où tu étais cette fois ma chef de clinique, j'espère connaître une transition d'interne à chef aussi réussie que la tienne. Merci à Arnaud Mailleux et à tous les membres de l'U1152 pour cette année de M2 passée auprès d'eux, et pour m'avoir donné le goût de la

recherche. A mes co-internes parisiens, Vincent, Marie-Aude et Anthony, merci pour tous ces bons moments partagés. Anthony ce fut un plaisir de vivre les aléas de la rédaction de la thèse avec toi !

Au service de Pneumologie d'Orléans, aux Drs Bertrand Lemaire, Sylvie Druelle, Natacha Amiot, Adrien Dixmier et Azzedine Yaici, merci pour m'avoir accueillie dans le service et pour m'avoir tant appris aussi bien médicalement qu'humainement.

Aux médecins de l'unité d'allergologie du CHU de Tours, en particulier au Dr Cyrille Hoarau et au Dr Marie-Chantal Carré-Faure, merci de m'avoir transmis la passion de l'allergologie et pour m'avoir tant appris.

A mes autres co-internes non pneumologues, et à toutes les rencontres qui ont marqué mon internat, Thibaud, Cécile, Arnaud « judas » Bisson, Alexandre, Marion D., et Olivier, Louis, Ravi, Lucie, , Dame Bruère, Stéphanie, Johan, Cedric, Eloi, Pauline-Candy, Diane Bressand, Julie, Nicolas, Laetitia, Grégoire Sylvain, Hélène, Mélanie et tous les autres, vous avez émaillé mon internat de petits moments de bonheur, de parties de babyfoot explosives, de lancers de meubles à l'internat d'Orléans, et de souvenirs merveilleux. A tous mes anciens externes, vous avez égayé mes longues journées d'internes, et pas uniquement par vos talents culinaires.

Aux amis avec qui j'ai partagé ces 6 longues années d'externat, Alice, Stéphanie, Julien, Romain, France, Laza et tous les autres, on a tous bien grandi ! Merci pour tous ces bons souvenirs.

Maud, François et Matthieu, ai-je vraiment besoin de parler pour que vous sachiez ce que je pense de vous. Vous avez été ma famille d'adoption lorsque ma famille la vraie me manquait. Votre amitié compte beaucoup pour moi, et je n'envisage pas d'autre issue que de la voir continuer encore de longues années. Enfin... je vous impressionne !!

A ma famille de France, mes tantes, mes oncles et mes cousins, merci d'être venus jusqu'à Tours pour me voir en ce jour si important pour moi. Votre présence à mes côtés compte beaucoup pour moi. A ma famille de Syrie, j'aurai tant aimé votre présence aujourd'hui. Merci d'avoir toujours cru en moi.

A mon petit frère Aghiad, je crois en toi plus qu'en personne d'autre et quoique tu fasses je suis fière de toi. Merci de me supporter au quotidien ! Et n'oublie pas que tu me dois une reconnaissance éternelle pour cette magnifique Toyota Yaris en parfait état que je te lègue.

A Maman et Papa, vous m'avez donné le goût et la passion de la médecine. Vous m'avez poussée à avancer et vous m'avez donné l'envie d'aller toujours plus loin. Merci d'avoir fait de moi ce que je suis. Et d'avoir supporté mes caprices pendant mes longues études !

Table des matières

Abréviations	11
Résumé.....	12
Abstract.....	13
Introduction.....	14
Matériel et méthodes	17
I- Population étudiée	17
1- Critères d'inclusion :.....	17
2- Recueil des caractéristiques des patients	18
II- Explorations fonctionnelles respiratoires	18
III- Mesure du CA 15-3	18
IV- Mesure de l'efficacité du traitement	19
V- Analyses statistiques	19
Résultats.....	20
I- Caractéristiques des patients.....	20
II- Aspect radiologique.....	21
III- Caractéristiques fonctionnelles respiratoires des répondeurs par rapport aux non répondeurs à l'initiation du traitement.....	22
IV- Evaluation après 6 mois de traitement immunosuppresseur	22
V- Corrélation de l'évolution de la concentration sérique du CA 15-3 avec la variation de la CVF23	
VI- Prédiction de la réponse aux immunosuppresseurs selon la variation de la concentration sérique du CA15-3	23
Discussion thèse	24
I- Evaluation de la CVF comme critère d'efficacité du traitement dans les PID associées aux connectivites	24
II- Biomarqueurs dans les PID associées aux connectivites	26
1- KL-6 augmenté dans les PID	27
2- KL-6 marqueur de gravité.....	27
3- KL-6 marqueur de suivi évolutif des PID de connectivites.....	28
III- CA 15-3 marqueur dans les PID associées aux connectivites.....	28
1- Elévation du CA15-3 dans les PID	28
2- CA15-3 et PID de connectivites	29
3- Accessibilité du CA15-3	31
IV- Limites de notre étude	31
Conclusion	33
Bibliographie	34
Tableaux et Figures	38
Annexes.....	44

Abréviations

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CEPRO : Comité d'évaluation des protocoles de recherche observationnels

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

IPAF : Interstitial Pneumonia with Auto-immune Features (pneumopathie interstitielle avec manifestations d'auto-immunité)

PID : Pneumopathie interstitielle diffuse

PIC : Pneumopathie interstitielle commune

PINS : Pneumopathie interstitielle non spécifique

PINS-PO : Pneumopathie interstitielle non spécifique avec composante de pneumopathie organisée

Résumé

Rôle du biomarqueur CA15-3 comme marqueur de réponse au traitement immunosuppresseur dans les pneumopathies interstitielles diffuses associées aux connectivites.

Introduction : Le pronostic des connectivites est largement influencé par la présence d'une atteinte pulmonaire à type de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) qui est responsable d'une diminution de la survie. Le traitement des PID repose sur les immunosuppresseurs, dont l'efficacité est évaluée par la répétition des épreuves fonctionnelles respiratoires et d'exams d'imagerie thoracique.

Le KL-6 est un biomarqueur plasmatique de MUC1 ayant été démontré comme étant un marqueur d'activité des PID au cours des connectivites. Cependant, le dosage du KL-6 n'est pas disponible en routine en France. Le taux de CA 15-3, un autre biomarqueur de MUC1 (accessible en pratique courante) est fortement corrélé à celui de KL-6. Notre objectif est de déterminer si le CA 15-3 constitue un marqueur de suivi évolutif de la réponse au traitement immunosuppresseur dans les PID associées aux connectivites.

Méthodes : Nous avons comparé des paramètres cliniques (toux, dyspnée, signes de connectivites), biologiques (LDH, CPK, CA15-3) et fonctionnels (CVF et DLCO), entre 2 groupes de patients atteints de PID associée à une connectivite, selon la réponse 6 mois après l'initiation d'un traitement par immunosuppresseur : la réponse était définie par une amélioration de la capacité vitale forcée (CVF) d'au moins 5 % de la valeur prédite. Nous avons suivi l'évolution du taux de CA 15-3 pendant ces 6 premiers mois de traitement.

Résultats : Parmi 40 patients suivis pour PID associées à une connectivite dans le service de pneumologie du CHU de Tours entre juillet 2013 et juin 2016, 23 patients avaient bénéficié de dosages répétés du CA15-3. Parmi ces 23 patients, 10 étaient considérés comme répondeurs au traitement immunosuppresseur avec une amélioration médiane de la CVF de +8% [+6; +30]. Comparés aux patients dits « non répondeurs », les patients répondeurs avaient un taux de CA15-3 significativement plus élevé initialement (87 UI [19 ; 361]) versus 58 UI [24 ; 138], $p=0,05$). Ce taux chez ces patients diminuait significativement après 6 mois de traitement (53 UI [23 ; 285], $p=0,02$). En revanche, chez les « non répondeurs » ($n=13$), qui ne modifiaient pas leur CVF en 6 mois (-1% [-17 ; +4]), le CA 15-3 n'était pas modifié entre l'initiation du traitement et le 6^{ème} mois (48 UI [17 ; 109], $p=0,55$). L'évolution du CA15-3 entre l'initiation et le 6^{ème} mois était corrélée à celle de la CVF ($p=0,023$; $\rho=-0,483$). Les autres paramètres étudiés n'étaient pas significativement différents entre les 2 groupes de patients.

Conclusion : le CA 15-3 apparaît comme un biomarqueur intéressant pour suivre l'efficacité d'un traitement immunosuppresseur dans les PID associées aux connectivites. Une étude avec un plus grand nombre de patients semble nécessaire pour confirmer ces résultats.

Mots clés : pneumopathies interstitielles diffuses, connectivites, CA 15-3, KL-6, immunosuppresseurs.

Abstract

Role of CA 15-3 as a biomarker to evaluate the response of ILD associated to connective tissue disorder to an immunosuppressive therapy.

Introduction : The prognosis of connective tissue disorder (CTD) is greatly influenced by the occurrence of an interstitial lung disease (ILD), which is responsible of a shorter survival. Treatment of ILD associated to a CTD is based on immunosuppressive therapies. Usually we evaluate their efficacy by repeating High Resolution CT and pulmonary function tests.

KL-6 is a serum biomarker of MUC1 synthesised by type II pneumocytes that is thought to be useful for evaluating ILD activity. However, the serum measurement of KL-6 is not available in France. CA 15-3 is another biomarker of MUC1, easily available in France. Its rate is closely correlated to KL-6. We aimed to determine whether CA 15-3 could be an interesting biomarker for evaluating the response of ILD associated to CTD to an immunosuppressive therapy.

Methods : We compared clinical (cough, dyspnea, symptoms of CTD), biological (LDH, CK, CA15-3) and functional parameters (FVC, TLCO) between two groups of patients. The groups were determined according to their response to a 6 months immunosuppressive therapy, assessed by the improvement of 5% or more of forced vital capacity (FVC) predicted value, defining the “responders” and the “non responders”. We followed the evolution of the rate of CA 15-3 during this 6 months period.

Results : 40 patients were followed for an ILD associated to a CTD in Tours University Hospital between 2013 and 2016. 23 of them did have repeated serum measurement of CA 15-3. Among those 23 patients, 10 were considered as “responder” and had a median improvement of their FVC of +8% [+6; +30]. Compared to the “non responder” (n=13), whose FVC did not improve after treatment (-1% [-17 ; +4]), the CA 15-3 rate of the “responder” group was significantly higher at the beginning of the treatment (87 UI [19 ; 361]) versus 58 UI [24 ; 138], $p=0,05$). After the treatment period, we observed in the “responder” group a significant decrease of this rate (53 UI [23; 285], $p=0,02$), whereas it remained stable in the “non responder” group (48 UI [17 ; 109], $p=0,55$). Moreover, the evolution of CA 15-3 serum level was correlated to the increase of FVC ($p=0,023$; $\rho=-0,483$). There was no difference between the two groups for any other parameter.

Conclusion : CA 15-3 appears to be an interesting biomarker for the follow-up of ILD associated to a CTD, and for the evaluation of treatment efficacy. A larger study is necessary to confirm these results.

Key words: interstitial lung disease, connective tissue disorder, CA 15-3, KL-6, immunosuppressive therapy.

Introduction

La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) survient fréquemment au cours des connectivites (environ 15% toutes connectivites confondues) et s'associe à une aggravation du pronostic, avec une surmortalité (1). Ainsi, bien que la survie soit meilleure que dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) ou dans les autres PID idiopathiques (1)(2), la PID conditionne souvent le pronostic, même s'il existe des variations en fonction de la connectivite sous-jacente et de l'aspect scannographique ou histologique de la PID. Les PID associées aux connectivites constituent un groupe d'atteintes pulmonaires caractérisé par la présence à des degrés variables d'une inflammation et d'une fibrose (2). Les mécanismes physiopathologiques intervenant dans l'apparition d'une PID au cours d'une connectivite semblent se distinguer des PID idiopathiques par l'importance de l'inflammation, mais gardent un élément commun : une agression de l'épithélium alvéolaire et en particulier des pneumocytes de type II, conduisant à leur prolifération aberrante, et à un remodelage chronique sous la forme d'une fibrose pulmonaire irréversible (3). Les manifestations cliniques respiratoires et les aspects scannographiques des PID de connectivites sont comparables aux PID idiopathiques. Ces aspects sont habituellement classés selon la classification des pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques de l'American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement (4). La pneumopathie interstitielle non spécifique est le principal aspect histologique et scannographique retrouvé au cours des PID associées aux connectivites (4). D'autres aspects peuvent être observés, tels que la pneumopathie interstitielle commune, notamment dans la polyarthrite rhumatoïde, la pneumonie organisée, ou la pneumopathie interstitielle lymphocytaire, en particulier dans le syndrome de Sjogren (5).

Le diagnostic des connectivites dépend de critères cliniques précis et de critères biologiques d'auto-immunité permettant de différencier la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Sjogren, la sclérodermie systémique ou les myosites inflammatoires. Ces critères font l'objet de classifications internationales (6). Certains patients présentent une PID associée à des manifestations clinico-biologiques d'auto-immunité faisant évoquer une connectivite, sans pour autant réunir les critères suffisants pour établir le diagnostic d'une connectivite différenciée. On parle alors de *pneumopathie interstitielle avec manifestations d'auto-immunité* ou IPAF (Interstitial Pneumonia with Auto-immune Features), dont les critères ont été définis récemment par la European Respiratory Society (7). Il est suspecté que les IPAF

ont des mécanismes physiopathologiques, une évolution et un pronostic identiques aux PID associées aux connectivites différenciées. Des études sont en cours pour le confirmer.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations formelles concernant la prise en charge des PID de connectivites différenciées ou des IPAF, en particulier pour la sélection des patients présentant une indication à un traitement immunosuppresseur (6). Cette indication est posée au cas par cas, en fonction notamment de la sévérité et la progression de l'atteinte fonctionnelle respiratoire, du profil scannographique de la PID, des signes d'activité extrathoraciques de la connectivite sous jacente et de l'âge du patient (8). Il est admis dans la pratique courante pour la prise en charge des PID sévères associées à une connectivite d'avoir recours en première ligne à une corticothérapie et/ou à un traitement immunosuppresseur comme par exemple le cyclophosphamide, suivi par un traitement immunosuppresseur d'entretien per os (1)(9) pour contrôler l'inflammation, l'agression alvéolaire et ainsi prévenir l'apparition de la fibrose. Cependant, une réponse au traitement (défini par une amélioration de la CVF) n'est observée que dans 34% des cas, avec une médiane de survie s'effondrant à 50 mois pour les non répondeurs (1)(10)(11). En considérant que l'apparition d'une fibrose pulmonaire est irréversible, on peut supposer que le retard à la détection des non répondeurs et à l'initiation d'une seconde ligne thérapeutique pourrait être un facteur de mauvais pronostic important. Il est à noter que pour le moment il n'existe aucune recommandation sur le traitement de seconde ligne pour ces non répondeurs (4)(7).

La réponse aux traitements est évaluée par le suivi de la fonction respiratoire en particulier de la CVF tous les 3 à 6 mois. L'efficacité est jugée d'un point de vue fonctionnel par une amélioration supérieure ou égale à 5%, 10 ou 15% de la valeur prédite de la CVF selon les auteurs des études (9)(10)(11). Une évaluation de la réponse au traitement peut également se faire par l'analyse de l'évolution des opacités radiologiques au scanner thoracique tous les 6 à 12 mois. Les longs délais d'obtention des EFR et des examens d'imagerie pourraient être préjudiciables chez des patients non répondeurs, en retardant la mise en route d'une thérapeutique efficace tout en s'exposant inutilement à un risque de toxicité.

Un intérêt croissant pour les biomarqueurs a donc vu le jour dans les PID. Plusieurs biomarqueurs sériques, tels que les protéines du surfactant SP-A et SP-D, ou les métalloprotéases MMP1 ou MMP7 ont été étudiées (12). Parmi ces biomarqueurs, le Krebs von den Lungen-6 (KL-6) semble être l'un des plus performants. Cette molécule, une glycoprotéine mucin-like de haut poids moléculaire (200kDA) est l'un des composants de MUC1, une glycoprotéine transmembranaire modérément exprimée dans le tissu pulmonaire

normal, au niveau des pneumocytes de type II et de l'épithélium bronchiolaire (13)(12). A l'état pathologique, MUC1 est exprimé dans le tissu tumoral dans le cancer du sein, le cancer pulmonaire ou le cancer pancréatique, et dans une moindre mesure dans le cancer gastrique, colique ou hépatocellulaire (3). MUC1 est également fortement exprimé par les pneumocytes de type II altérés, ou en phase de régénération, retrouvés dans le tissu pulmonaire des patients présentant une PID, aussi bien dans la FPI que dans les PINS, avec en immunohistochimie un marquage continu à la surface cellulaire, ainsi que dans les zones de destruction du parenchyme (3). KL-6 a été démontré comme étant l'une des molécules entrant dans la composition de MUC 1, et sa concentration sérique normale est < 500 UI/ml. La valeur seuil de 1000 UI/ml a été déterminée comme étant associée à une évolution plus rapide de la PID (14)(15). Par ailleurs, son augmentation est un marqueur de mauvais pronostic et de sévérité dans les PID, aussi bien dans la FPI que dans les PID associées aux connectivites (14). Cependant, le dosage de KL-6 n'est pas disponible en pratique courante en France.

Nous nous sommes intéressés au Cancer Antigen 15-3 ou CA 15-3. En effet, le CA 15-3 est lui aussi l'un des composants centraux de MUC1, et différentes études rapportent que le CA 15-3 et le KL-6 ont la même sensibilité et la même spécificité pour déterminer l'existence d'une PID et notamment d'une PID associée à une connectivite (16)(17).

A notre connaissance, l'intérêt de biomarqueurs dans le suivi de l'efficacité d'un traitement dans les PID associées aux connectivites n'a fait l'objet que d'un faible nombre d'études. L'objectif de notre étude est de déterminer si le CA 15-3 constitue un témoin de la réponse au traitement immunosuppresseur dans les PID associées aux connectivites. Nous nous intéresserons pour cela aux patients présentant une PID associée à une connectivite suivis dans le service de pneumologie du CHU de Tours.

Matériel et méthodes

I- Population étudiée

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique menée au sein du service de Pneumologie du CHU de Tours, sur des patients porteurs d'une PID associée à une connectivite suivis entre juillet 2013 et juin 2016. Sur les 164 patients suivis pour PID associée à une connectivite au cours de cette période, 40 ont eu au moins un dosage du CA 15-3 et 23 patients ont finalement été inclus (Figure 1).

Les 17 patients avec un dosage de CA15.3 exclus l'ont été pour les raisons suivantes : la présence d'une pathologie néoplasique précédemment connue (n = 1), la présence d'une exacerbation (n = 1), un diagnostic de vascularite (n = 1), ou encore l'absence de suivi évolutif du CA 15-3 ou de la CVF (n = 14).

Dans le cadre de 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. Un avis favorable du comité d'éthique de la Société de Pneumologie de Langue Française a été obtenu (référence CEPRO 2016-028).

1- Critères d'inclusion :

- a- Les patients inclus présentaient tous un diagnostic de connectivite selon les classifications internationales (6), telle que la polyarthrite rhumatoïde (n = 4), le syndrome de Sjogren (n = 2), et les myosites inflammatoires (n = 8) (**Annexe 1**). Lorsque les critères nécessaires pour le diagnostic d'une connectivite différenciée n'étaient pas retrouvés, les patients étaient classés dans le groupe IPAF (n = 9) selon les critères internationaux de l'American Thoracic Society/European Respiratory Society (**Annexe 2**) (7).
- b- Tous ces patients présentaient une atteinte pulmonaire de type pneumopathie interstitielle diffuse (PID) entrant dans le cadre d'une connectivite.
- c- Les patients devaient bénéficier d'un changement de traitement immunosuppresseur : soit une mise en route d'une première ligne thérapeutique (n = 10), soit d'une seconde ligne après échec d'un premier traitement (n = 13).
- d- Les patients devaient avoir un dosage de CA15.3 avant et après changement de la thérapeutique.

e- Les patients devaient avoir des EFR et en particulier des mesures de la CVF avant et après changement de la thérapeutique, permettant de juger de la réponse au traitement.

2- Recueil des caractéristiques des patients

Les caractéristiques cliniques générales recueillies étaient l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, le statut tabagique et une symptomatologie de RGO associée. Sur le plan respiratoire, les caractéristiques recueillies étaient la présence d'une toux, le stade de dyspnée selon la classification modifiée du Medical Research Council (mMRC) et la nécessité d'une oxygénothérapie. La date du diagnostic et les traitements reçus étaient relevés. Enfin, la présence de symptômes de connectivites, tels que des arthralgies, des myalgies, un syndrome sec oculaire ou buccal, un syndrome de Raynaud ou une sclérodactylie était recueillie. Sur le plan biologique, les données recueillies étaient le taux de LDH et de CPK.

Les données concernant les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) avec en particulier la mesure de la capacité vitale forcée (CVF) et de la diffusion libre du monoxyde de carbone (DLCO) qui étaient colligées concernaient la période des 6 mois en médiane (entre 3 et 9 mois) précédant le nouveau traitement, la période de l'initiation du traitement et la période des 6 premiers mois de traitement (entre 3 et 9 mois).

L'aspect scannographique thoracique initial des patients était caractérisé selon la classification des pneumopathies interstitielles diffuse de l'American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement (**Annexe 3**) (4).

II- Explorations fonctionnelles respiratoires

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

III- Mesure du CA 15-3

Le CA 15-3 était mesuré soit au laboratoire de biologie du CHU de Tours soit dans un laboratoire de ville. Le dosage repose sur la détection en immunofluorescence dans le sérum

ou le plasma de l'antigène du CA 15-3 par deux anticorps monoclonaux (DF3 et 115D8) dirigés contre des épitopes distincts de la molécule, à l'aide d'un kit de dosage automatisé (B-R-A-H-M-S CA 15-3 KRYPTOR) sur les automates B-R-A-H-M-S KRYPTOR. Le seuil de positivité du laboratoire du CHU de Tours est de CA 15-3 > 25UI/ml. Les seuils de positivité des laboratoires de ville étaient entre 22,5 et 30 UI/ml.

Le dosage du CA15-3 à l'initiation du traitement et après 6 mois de traitement a été recueilli. Le dosage de CA15-3 était proposé uniquement lors de la réalisation des bilans hépatiques biologiques avant l'initiation et lors du suivi du traitement immunosuppresseur selon les recommandations AMM des immunosuppresseurs.

IV- Mesure de l'efficacité du traitement

L'efficacité du traitement immunosuppresseur était déterminée de manière objective par une amélioration de 5% ou plus de la valeur théorique de la CVF selon les données disponibles dans la littérature et les recommandations (8)(9), permettant de séparer la population en deux groupes de patients : les répondeurs et les non répondeurs (Figure 1).

V- Analyses statistiques

Les résultats ont été exprimés en médiane [minimale ; maximale]. Le test de Mann Whitney a été utilisé pour comparer le groupe des patients PID « répondeurs » et le groupe PID « 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 concentrations plasmatiques CA15.3 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 concentrations CA15.3 à l'initiation et sous traitement. Un $p < 0,05$ était considéré comme significatif.

Résultats

I- Caractéristiques des patients

Entre juillet 2013 et juin 2016, 40 patients ont été suivis dans le service de Pneumologie du CHU de Tours pour une PID associée à une connectivite et ont bénéficié d'un dosage de CA15.3.

Vingt trois sujets ont été inclus dans notre étude. Ils avaient bénéficié d'un dosage initial du CA 15-3 avant l'intervention thérapeutique, qui consistait en l'instauration d'un traitement immunosuppresseur chez un sujet naïf de tout traitement immunosuppresseur (n = 10) ou en la modification d'un traitement immunosuppresseur après échec d'une première ligne de traitement (n = 13).

Parmi les 23 sujets que nous avons inclus, 13 ne présentaient pas de réponse au traitement immunosuppresseur, et constituaient le groupe des non répondeurs. L'absence de réponse était définie par une dégradation ou une stabilité de la CVF après 6 mois de traitement. Les 10 patients restant composaient le groupe des répondeurs et avaient présenté une amélioration de leur CVF au terme des 6 mois de traitement, avec un gain $\geq 5\%$ de la valeur prédite initiale.

Les caractéristiques des patients de l'étude sont présentées dans le tableau 1. Il n'y avait aucune différence significative entre les 2 groupes pour l'âge (p = 0,305), l'indice de masse corporelle (0,616) ou le sex ratio (p = 0,222). Il n'existait aucune différence entre les deux groupes concernant la consommation tabagique (0,222). Les symptômes respiratoires étaient similaires entre les deux groupes que ce soit la présence d'une toux (p = 0,604), ou le stade de dyspnée selon la classification mMRC (p = 0,367). La sévérité de l'atteinte pulmonaire dans les deux groupes était identique en terme de dyspnée (les sujets présentaient une dyspnée de stade 2-3 selon la classification mMRC dans 70% des cas dans le groupe des répondeurs et dans 69% des cas dans le groupe des non répondeurs) ou d'utilisation de l'oxygénothérapie au long court (p = 1,000).

Quatre types de connectivites étaient représentés : la polyarthrite rhumatoïde (PR), le syndrome de Sjogren, les myosites inflammatoires et les pneumopathies interstitielles avec manifestations autoimmunes (IPAF). Il existait parmi les répondeurs, 1 cas de PR, 0 cas de syndrome de Sjogren, 4 cas de myosite inflammatoire et 5 cas d'IPAF. Parmi les non

répondeurs, on retrouvait 3 cas de PR, 2 cas de syndrome de Sjogren, 4 cas de myosites inflammatoires et 4 cas d'IPAF. Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le type de connectivite ($p = 0,429$).

On ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes concernant la fréquence des symptômes extra-respiratoires des connectivites. Le syndrome de Raynaud et les arthralgies étaient retrouvés dans 77% des cas dans le groupe des non répondeurs contre 50% des cas dans le groupe des répondeurs, cependant cette différence n'était pas significative ($p = 0,221$). De même il n'y avait pas de différence en terme de symptômes de reflux gastro-oesophagien ($p = 1,000$)

On retrouvait des proportions comparables de sujets primo-traités et de sujets ayant eu un échec thérapeutique et débutant une nouvelle ligne de traitement ($p = 1,000$). Enfin, aucune différence significative n'était constatée entre les deux groupes concernant le type de traitement immunosuppresseur utilisé ($p = 0,885$). Le cyclophosphamide était le plus prescrit aussi bien dans le groupe des répondeurs, que dans le groupe des non répondeurs, avec une utilisation respectivement dans 50% et dans 46% des cas.

La concentration plasmatique médiane du CA 15-3 à l'initiation du traitement était différente, puisqu'elle était significativement plus élevée dans le groupe des répondeurs, avec une concentration médiane de 87UI [19 ; 361] dans le groupe des répondeurs, contre 58UI [24 ; 138] dans le groupe des non répondeurs ($p = 0,044$). Il n'y avait pas de différence sur le plan biologique, pour le dosage des CPK ($p = 0,865$) ou des LDH ($p = 0,077$). Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 1.

II- Aspect radiologique

Sur le plan de l'aspect radiologique, la PINS était l'aspect le plus représenté dans les deux groupes. La pneumopathie interstitielle commune (PIC) et la PINS avec composante de pneumopathie organisée (PINS-PO) étaient également retrouvées. Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes ($p=0.745$). Ces données sont résumées dans le tableau 1.

III- Caractéristiques fonctionnelles respiratoires des répondeurs par rapport aux non répondeurs à l'initiation du traitement

Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant la CVF moyenne mesurée au cours des 6 mois précédant la mise en place du traitement ($p = 0,914$).

On notait, au moment de l'instauration ou de la modification du traitement immunosuppresseur, une CVF initiale médiane de 61% dans le groupe répondeur par rapport à une médiane de 82% dans le groupe non répondeur, cependant cette différence n'était pas significative ($p = 0,277$).

Concernant la DLCO, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes, aussi bien pour la DLCO moyenne mesurée dans les 6 mois précédant la mise en place du traitement ($p = 0,366$), que pour la DLCO initiale, mesurée au moment de l'instauration du traitement ($p = 0,092$).

Le tableau 1 résume les caractéristiques fonctionnelles respiratoires des répondeurs et des non répondeurs.

IV- Evaluation après 6 mois de traitement immunosuppresseur

Le groupe des répondeurs était défini par les patients ayant une amélioration $\geq 5\%$ de la valeur prédite de la CVF après 6 mois de traitement. Ainsi, on observait dans le groupe des répondeurs une amélioration médiane de $+8\%$ [$+6$; $+30$] de la CVF à 6 mois, avec une CVF médiane après 6 mois de traitement de 69% [55 ; 107], alors que les non répondeurs ne modifiaient pas leur CVF après 6 mois de traitement (-1% [-17 ; $+4$]).

Il n'existait pas de différence significative sur l'évolution de la DLCO après 6 mois de traitement ($+3\%$ [-20 ; $+22$] chez les répondeurs, $+1\%$ [-20 ; $+32$] chez les non répondeurs, $p = 0,789$).

Dans le groupe des répondeurs, on notait une diminution significative du CA 15-3 après 6 mois de traitement, avec une concentration médiane diminuant à 53 UI [23 ; 285] ($p = 0,02$), soit une diminution médiane de -23 UI [-137 ; 10], alors que celle-ci restait stable dans le groupe des non répondeurs (48 UI [17 ; 109], $p = 0,55$) avec une variation médiane de -1 UI [-44 ; 51].

Ces résultats sont résumés dans le Tableau 2. La figure 2 illustre la diminution significative du CA 15-3 dans le groupe des sujets répondeurs par rapport aux non répondeurs, chez qui la valeur médiane du CA 15-3 ne varie pas.

V- Corrélation de l'évolution de la concentration sérique du CA 15-3 avec la variation de la CVF

L'évolution de la concentration plasmatique du CA 15-3 entre l'initiation et le 6^{ème} mois de traitement par immunosuppresseur était inversement corrélée à celle de la CVF ($p=0,023$; $\rho=-0,483$). Ainsi, lorsque la CVF augmente en réponse au traitement immunosuppresseur, on observe une diminution du CA 15-3 (Figure 3).

VI- Prédiction de la réponse aux immunosuppresseurs selon la variation de la concentration sérique du CA15-3

Une analyse de la courbe ROC a été effectuée afin de déterminer un seuil de diminution optimal du CA 15-3, permettant de prédire une réponse au traitement immunosuppresseur. Le seuil défini était une diminution de $\geq 10\text{UI}$ après 6 mois de traitement immunosuppresseur. Celui-ci était prédictif de la réponse aux immunosuppresseurs avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 77%. L'aire sous la courbe était de 0.761 (Figure 4).

Discussion thèse

Dans cette étude, nous avons montré chez des sujets porteurs d'une PID associée à une connectivite que la concentration plasmatique du CA 15-3 avant l'initiation d'un traitement immunosuppresseur est significativement plus élevée chez les patients qui seront répondeurs à ce traitement par rapport aux patients qui seront non répondeurs. Lors de l'évaluation à 6 mois du traitement immunosuppresseur, nous avons montré une diminution significative de la concentration de CA 15-3 chez les répondeurs, alors que celle-ci reste stable chez les non répondeurs. Nous avons mis en évidence une corrélation négative significative entre l'évolution du CA 15-3 et celle de la CVF. Enfin, nous avons déterminé qu'une diminution de ≥ 10 UI/ml du CA 15-3 était prédictive d'une réponse au traitement avec une sensibilité et une spécificité correctes.

I- Evaluation de la CVF comme critère d'efficacité du traitement dans les PID associées aux connectivites

Il n'existe à l'heure actuelle aucune recommandation formelle quant au traitement à utiliser en première intention dans les PID associées aux connectivites. Ainsi, celui-ci repose sur les traitements immunosuppresseurs, avec en première ligne la corticothérapie et/ou le cyclophosphamide qui sont les plus fréquemment utilisés (1)(10)(11), mais également l'azathioprine, le mycophénolate mofetil, le méthotrexate ou encore le rituximab. En cas d'échec de la première ligne thérapeutique, observé dans 66% des cas, une deuxième ligne est en général nécessaire (7)(4). Cependant, son choix ne fait pas l'objet de recommandations. Nous ne disposons que de très peu d'études contrôlées randomisées évaluant l'efficacité de ces traitements en première ou seconde ligne. La majorité des études accessibles portent sur la sclérodermie et l'utilisation des traitements immunosuppresseurs dans les PID associées à d'autres connectivites est le fait d'une extrapolation des résultats obtenus dans la sclérodermie, ou encore d'études de série de cas ou d'études rétrospectives (8).

Même s'il existe des facteurs intervenants et confondants dans la mesure de la CVF au cours d'une connectivite (sclérose de la paroi thoracique ou cardiopathie notamment), celle-ci semble être un bon reflet de l'atteinte pulmonaire induite par la PID. En raison de la bonne

reproductibilité et de sa valeur pronostique, l'évolution de la CVF est le critère majoritairement utilisé pour évaluer l'efficacité du traitement des PID et en particulier des PID de connectivites (8). Les rares études cliniques prospectives des PID au cours de la sclérodermie systémique utilisent comme critère principal l'évolution du pourcentage de valeur prédite de la CVF sous traitement immunosuppresseur en posant, pour l'une d'elles, comme critère de jugement principal une amélioration de celle-ci de 4% à 24 mois de traitement par cyclophosphamide (18). De même dans l'étude de cohorte sur les PID de connectivites traitées par du mycophénolate mofétil, l'évolution de la CVF est utilisée comme critère de la réponse au traitement (19).

Les seuils de CVF déterminant une réponse significative à un traitement sont habituellement proposés de manière empirique à partir d'études pronostiques sur les PID. Ainsi, les patients porteurs d'une PID présentant une diminution de $\geq 10\%$ de la valeur prédite de la CVF à 6 mois avaient un risque de mortalité majoré (8), mais d'autres études dans la FPI proposent le seuil de 5% (20). Ainsi, une variation de 10% de la CVF est habituellement utilisée pour déterminer une évolution de l'atteinte pulmonaire mais une évolution de 5% à 10% est parfois acceptée dans les phases initiales de la maladie (8)(21). Dans l'étude de Hoyles et al sur le traitement d'entretien de la PID de sclérodermie par azathioprine après traitement d'attaque par cyclophosphamide, les auteurs prennent comme critère d'échec thérapeutique la non réponse au cyclophosphamide avec un seuil de 10% de la CVF et/ou 15% de la DLCO (22). Dans l'étude de Nunes et al, le critère de réponse au traitement immunosuppresseur des PINS (idiopathiques, associées à une connectivite/IPAF ou lors d'une pneumopathie d'hypersensibilité chronique) est une amélioration de $\geq 10\%$ de la valeur prédite de la CVF. Ils retrouvent, après 6 mois de traitement, une réponse chez 10 des 25 IPAF et 11 des 23 PID associées à une connectivite différenciée (1). Une autre étude portant sur l'intérêt du cyclophosphamide en association avec les corticoïdes dans les PID associées aux sclérodermies, définit comme critères de réponse au traitement une amélioration de la CVF de $\geq 10\%$ de la valeur théorique ou une amélioration de $\geq 15\%$ de la DLCO à 6 mois (23).

Cependant, les études prospectives dans les PID de connectivites n'atteignent pas le pourcentage d'amélioration de 10% (22)(18)(24). Ainsi, l'étude de Hoyles rapporte une amélioration de 4% de la valeur prédite de la CVF chez les patients traités par rapport au placebo (22), et l'étude de Fischer montre une amélioration inférieure à 10% quelle que soit la pathologie sous jacente. Enfin, Taschkin et al. rapporte une amélioration de 3% sous

cyclophosphamide oral par rapport au placebo (24) et une amélioration inférieure à 3% de la valeur prédite de la CVF sous cyclophosphamide oral ou mycophénolate mofétil dans la sclérodermie (18). Un critère objectif d'amélioration inférieure à 10% semble donc plus adapté et en accord avec l'amélioration sous traitement immunosuppresseur observée dans la pratique courante (9). Ainsi, quelques études ont utilisé une amélioration \geq à 5% de la valeur prédite de la CVF. Dans l'étude de Kinder et al, comparant l'évolution de la CVF des IPAF à celle des FPI, le critère de jugement principal choisi est un seuil d'amélioration à 5% sur une période médiane de 8,3 mois (9)

Dans notre étude, nous avons choisi de définir de manière objective la réponse au traitement, par une amélioration de la CVF de 5% ou plus de la valeur théorique à 6 mois.

II- Biomarqueurs dans les PID associées aux connectivites

L'évaluation de l'efficacité du traitement par corticothérapie et/ou immunosuppresseurs dans les PID associées aux connectivites nécessite la réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoires, et d'un scanner thoracique, qui sont deux techniques coûteuses, de disponibilité variable selon les régions d'habitation, et enfin irradiante pour la tomodensitométrie. Le délai d'instauration d'une thérapeutique de deuxième ligne en cas d'échec de la première se trouve donc allongé du fait de la difficulté d'accès à ces examens, exposant à un risque accru d'apparition de lésions de fibrose irréversible, ainsi qu'à un risque de toxicité inutile. On comprend aisément l'intérêt de la découverte d'un biomarqueur sérique, de dosage simple et peu coûteux, afin de juger de l'efficacité d'un traitement et de personnaliser la prise en charge des patients.

Plusieurs marqueurs ont montré, au cours des dernières années, leur intérêt dans le dépistage des PID mais également comme facteurs pronostiques : cela soulève la question de l'intérêt de biomarqueurs dans le suivi évolutif de la PID sous traitement, et en particulier dans l'évaluation de l'efficacité du traitement.

1- KL-6 augmenté dans les PID

Parmi les marqueurs étudiés, le KL-6, un composant de MUC1, est synthétisé par les pneumocytes de type II lors d'une agression. Dans la PID, l'augmentation de la concentration de KL-6 pourrait être le reflet de la destruction alvéolaire et de l'activité de la maladie. Sa concentration sérique augmente du fait de l'augmentation de sa production par les pneumocytes de type II, en témoigne l'augmentation de la concentration de KL-6 dans le LBA corrélée à l'élévation des concentrations plasmatiques (25), mais également de l'augmentation de la perméabilité en rapport avec la destruction de la barrière alvéolo-capillaire. Plusieurs études *in vitro* démontrent son effet anti-apoptotique, pro-prolifératif et pro-fibrosant sur les fibroblastes pulmonaires humains (26), notamment en régulant la différenciation myofibroblastique et la synthèse de matrice extra-cellulaire (27). Il agit de plus comme un agent chémoattractant, favorisant la migration des fibroblastes (25).

Plusieurs études ont démontré que le KL-6 était significativement plus élevé chez des patients présentant une PID associée à une connectivite par rapport aux témoins. Ainsi, Ohnishi et al. rapportent l'élévation du KL-6 sérique dans des PID associées aux connectivites par rapport à des sujets témoins (sujets sains ou porteurs d'une pneumonie bactérienne) (28). Dans une étude portant sur 177 patients porteurs de PR, il est démontré que l'élévation du KL-6 sérique est corrélée à la présence d'une PID associée à la PR (29). Enfin, Oguz et al. montrent une concentration de KL-6 médiane significativement plus élevée dans les connectivites associées à une PID, par rapport aux connectivites sans PID (33,75UI/ml contre 3,9UI/ml), et ce pour différents types de connectivites (PR, sclérodermie, SGS, myosites inflammatoires, connectivites mixtes) (30). Par ailleurs, son augmentation est un marqueur de mauvais pronostic dans les PID associées aux connectivites (14).

2- KL-6 marqueur de gravité

Dans une étude de Kumánovics et al., il apparaît que l'augmentation de la concentration plasmatique de KL-6 est corrélée à la présence d'images de PID au scanner et à une diminution de paramètres fonctionnels tels que la CVF ou la DLCO chez des sujets porteur d'une sclérodermie systémique ou de dermatomyosite et de polymyosite (31). Au cours de la sclérodermie, l'élévation de KL-6 semble s'associer à la présence radiologique d'une PID, à la baisse de la CVF et de la DLCO (32)(33)(34). Kubo et al. rapportent que l'élévation de la

concentration plasmatique de KL-6 est corrélée à la diminution de la DLCO chez des patients présentant une dermatopolymyosite ou une polymyosite (35).

3- KL-6 marqueur de suivi évolutif des PID de connectivites

Seules quelques études ont tenté de déterminer l'intérêt de KL-6 dans le suivi évolutif des PID voire dans le suivi de la réponse thérapeutique.

Nakajima et al. rapportent que le KL-6 est un marqueur d'évaluation de l'activité de la maladie (36). En effet, dans leur étude, la concentration sérique de KL-6 est significativement plus élevée chez les patients présentant une PID active par rapport à ceux présentant une PID inactive ($p = 0,0001$). De plus, ils montrent une augmentation du KL-6 chez les sujets présentant une dégradation clinique de la PID, alors qu'un succès thérapeutique se traduit par une diminution significative du KL-6.

Dans les myosites inflammatoires avec PID, Bandoh et al. rapportent que la concentration de KL-6 évolue selon l'évolution de l'état respiratoire, déterminé par la pO_2 , les EFR et l'aspect scannographique. Ainsi, KL-6 augmente en cas de progression de l'atteinte respiratoire et il diminue en cas de bonne réponse thérapeutique (13).

Cependant, bien que KL-6 semble présenter un intérêt pour le suivi de la réponse au traitement immunosuppresseur dans certaines études, son dosage n'est disponible dans la pratique clinique quotidienne qu'au Japon. En France, le dosage du KL-6 n'est disponible que dans un objectif de recherche, et ne peut être dosé que dans un laboratoire unique. Son coût est de 49 euros, et le dosage n'est pas remboursé.

III- CA 15-3 marqueur dans les PID associées aux connectivites

1- Elévation du CA15-3 dans les PID

Le CA 15-3, un autre composant de MUC1, a lui aussi été montré comme étant un marqueur diagnostique de PID. Il est démontré qu'il existe une corrélation positive entre le KL-6 et le CA 15-3 dans la population générale ($r=0,84$, $p<0,05$) (37). De la même manière, la concentration plasmatique et l'évolution du CA 15-3 sont corrélées positivement à celles du KL-6 ($r=0,74$, $p<0,001$) chez 20 patients présentant une PID associée à une connectivite (17). Enfin Kruit et

al. montrent que le CA 15-3 et le KL-6 ont la même sensibilité et la même spécificité pour déterminer l'existence d'une PID, et qu'il existe une corrélation significative entre le KL-6 et le CA 15-3 chez des patients présentant une PID fibrosante ($R = 0,85$, $p < 0,0001$) (16). La concentration médiane de CA 15-3 dans cette étude sur les PID est de 59,6 UI/ml [40,4 ; 103,6].

Dans une étude de Ricci et al., les auteurs retrouvent une élévation du CA 15-3 dans la FPI mais également dans les sarcoïdoses de stade III. Ils retrouvent une corrélation significative de l'élévation du CA 15-3 avec une diminution de la capacité pulmonaire totale et de la DLCO ($R = -0,92$ $p < 0,001$) (38). Enfin, il apparaît dans cette étude, que le CA 15-3 est surexprimé en immunohistochimie au niveau des fibroblastes dans les foyers fibroblastiques de la FPI, et au niveau des granulomes dans la sarcoïdose, montrant ainsi que le CA 15-3 n'est pas uniquement exprimé dans les pneumocytes de type II agressés, mais également dans les lésions histologiques spécifiques des PID.

2- CA15-3 et PID de connectivites

Le CA 15-3 a également été montré comme étant un marqueur des PID associées aux connectivites (17). Ainsi, dans l'étude de Celeste et al. portant sur la sclérodermie systémique, l'élévation du CA 15-3 permet de distinguer les sclérodermies associées à une PID, des sclérodermies sans PID. Les auteurs montrent également que le niveau de CA 15-3 est étroitement corrélé à l'extension de la pneumopathie interstitielle au scanner, en faisant un marqueur pronostique (39).

De manière intéressante, nous avons montré dans notre étude que la concentration sérique du CA 15-3 pré-thérapeutique était significativement supérieure chez les répondeurs par rapport aux non répondeurs. Une première explication consisterait à dire que la CVF médiane lors de l'initiation du traitement tendait à être plus élevée dans le groupe des non répondeurs, en faisant une population potentiellement moins sévère. Par ailleurs, les PID associées aux connectivites s'expliquent par une association à des degrés variables d'une composante fibrosante, et d'une composante inflammatoire en rapport avec le caractère inflammatoire de la maladie systémique (3). Alors que la composante fibrosante est irréversible une fois installée, la composante inflammatoire est, elle, déterminante pour la réponse au traitement immunosuppresseur. Or le CA 15-3 est synthétisé par le pneumocyte de type II agressé, l'agression pouvant être liée aussi bien à de l'inflammation qu'à de la fibrose. On peut alors

émettre l'hypothèse que la composante inflammatoire était plus élevée dans le groupe des répondeurs, expliquant une concentration initiale de CA 15-3 plus élevée initialement et une meilleure réponse au traitement immunosuppresseur. La concentration plasmatique pré-thérapeutique de CA 15-3 pourrait donc avoir un rôle pronostique de réponse au traitement. Nos résultats mettaient en évidence qu'une diminution de la concentration CA 15-3 à 6 mois de $\geq 10\text{UI}$ permettait de prédire de manière relativement sensible et spécifique la réponse aux immunosuppresseurs, ce qui n'avait jamais été rapporté dans la littérature. Une étude de plus grande envergure serait intéressante afin de déterminer l'existence d'un seuil de CA 15-3 pré-thérapeutique prédictif de réponse au traitement.

A notre connaissance, notre étude est la première à établir le rôle du CA 15-3 dans le suivi de la réponse au traitement dans les PID associées aux connectivites. Nos résultats suggéraient que la concentration plasmatique de CA 15-3 diminuait de manière significative après 6 mois de traitement uniquement chez les sujets répondeurs sur la CVF, et que cette diminution était corrélée significativement à l'amélioration de la CVF. Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature précédemment citées concernant le KL-6 (13)(36).

Les deux groupes étaient comparables concernant l'analyse de l'aspect scannographique initial, avec une majorité de PINS, aspect prédominant dans la littérature (4). Cependant une analyse de l'évolution de l'imagerie pourrait être intéressante afin d'établir si elle est corrélée à l'évolution du CA 15-3. En effet, des données bibliographiques suggèrent une corrélation entre l'aspect scannographique et la réponse au traitement dans les PID associées à la PR. Ainsi, dans une étude de Rojas Serrano et al., il est démontré une meilleure réponse thérapeutique avec une amélioration de la CVF lorsque le degré de fibrose est faible, celui-ci étant évalué par le score validé de Kazerooni (40) (**Annexe 4**). De même, dans une étude de Pérez-Doramé, il existe une corrélation positive entre l'index CDAI (clinical disease activity index) mesurant l'activité de la PR, et le degré de verre dépoli scannographique évalué par score de Kazerooni (coefficient de corrélation $r_s = 0,3767$, $p < 0,028$), avec une diminution après introduction d'un traitement, immunosuppresseur (41). Ces données posent le degré de verre dépoli comme un potentiel facteur pronostique de la réponse thérapeutique. Il serait donc intéressant de déterminer une éventuelle corrélation entre la valeur du CA 15-3 et le degré de verre dépoli, afin d'affirmer leur rôle prédictif de réponse au traitement.

3- Accessibilité du CA15-3

Le CA 15-3 présente l'avantage de son accessibilité en routine en France, puisqu'il est utilisé, à l'heure actuelle, comme marqueur de récurrence tumorale dans le cancer du sein. Sa technique de dosage est largement répandue dans les laboratoires en France avec une faible variabilité inter-laboratoire (d'après les Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale). Le CA 15-3 présente un intérêt en terme de coût, puisqu'en routine, un dosage est au prix de 14,85 euros. Ce coût, comparativement aux dépenses engendrées par des thérapeutiques coûteuses, nécessitant parfois une hospitalisation de jour notamment pour le cyclophosphamide ou le rituximab, rend intéressant le dosage du CA 15-3 dans le but d'évaluer simplement l'efficacité des traitements. Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations formelles quant au suivi des PID associées aux connectivites, cependant, par analogie aux recommandations en vigueur dans la FPI (42), il est communément admis de procéder à une réévaluation après 3 puis 6 mois de traitement, avec la réalisation de nouvelles EFR et d'un scanner thoracique. La demi-vie du CA 15-3 étant courte, d'environ 8 jours, sa concentration pourrait varier de manière rapide après l'instauration du nouveau traitement. Cela reste à démontrer par un dosage du CA 15-3 peu après l'introduction d'un traitement, mais pourrait permettre une réévaluation thérapeutique plus précoce en vue d'arrêter et de modifier au plus vite une thérapeutique inefficace. Une étude de coût-efficacité semble intéressante afin d'objectiver l'intérêt économique de ce dosage.

IV- Limites de notre étude

Notre étude présente des limites. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, portant sur un faible effectif. De plus, s'agissant d'une étude rétrospective, elle souffre d'un nombre important de données manquantes, le CA 15-3 n'ayant pas toujours été mesuré avant instauration du traitement, ou bien au cours du suivi. Chez certains patients, il n'existait pas de suivi des EFR. Il s'agissait des patients les plus sévères, chez qui la réalisation des EFR était la plus compromise.

Par ailleurs, du fait du faible nombre de patients suivis pour une PID associée à une connectivite, notre population était hétérogène, avec différentes connectivites représentées de manière inégale. Nous n'avons, parmi notre population, aucun cas de sclérodermie

systémique avec atteinte pulmonaire, le dosage du CA 15-3 n'ayant pas été fait de manière systématique chez ces patients, or il s'agit de la connectivite la plus étudiée dans la littérature. Cependant nous n'avions pas de différence de concentration plasmatique de CA15-3 entre les différentes connectivites indiquant que le CA15-3 était probablement le reflet de la PID et non de la connectivite.

En l'absence de recommandations formelles concernant le choix du traitement dans les PID associées à une connectivites, le choix du traitement n'étant pas standardisé il existait là encore une importante hétérogénéité au niveau des traitements mis en place. En accord avec les données de la littérature, le traitement le plus fréquemment prescrit était le cyclophosphamide (1). De plus, nous ne disposions pas des critères de choix des traitements instaurés. Les traitements mis en place dans notre études étaient divers, et les effectifs trop petits pour déterminer si la concentration plasmatique initiale du CA 15-3 était un facteur prédictif de réponse à un traitement en particulier ou bien si elle est modulé de manière identique par chacun de ces traitements. Il serait intéressant de poursuivre le suivi chez les patients en échec thérapeutique après relai par un autre traitement immunosuppresseur afin d'observer si la concentration du CA 15-3 diminue en cas d'efficacité, ou bien si la situation d'échec thérapeutique est le reflet de la faible composante inflammatoire de la PID.

Enfin, de manière étonnante, nous ne retrouvions pas d'amélioration significative de la DLCO dans le groupe des répondeurs, alors qu'il s'agit de l'un des critères d'amélioration sous traitement fréquemment retrouvés dans la littérature. Cela s'expliquait par la faible puissance des effectifs et par la faible reproductibilité de la mesure chez des patients ayant une pathologie restrictive avancée.

Conclusion

Nous montrons que l'évolution de la concentration plasmatique du CA15-3 est inversement corrélée avec l'évolution de la CVF et que la concentration plasmatique de CA 15-3 diminue de manière significative après 6 mois de traitement chez les patients ayant une bonne réponse au traitement immunosuppresseur. De plus, nous montrons que la concentration de CA 15-3 pré-thérapeutique était significativement plus élevée chez les patients ayant une bonne réponse au traitement. Enfin, nous avons déterminé un seuil de diminution du CA 15-3 prédictif d'une réponse au traitement avec une sensibilité et une spécificité correctes.

Notre étude permet de proposer le CA 15-3 comme un marqueur de suivi évolutif de la réponse au traitement immunosuppresseur dans le cadre des PID associées aux connectivites, afin d'améliorer la prise en charge des patients. Ces résultats demandent à être confirmés par des études de plus grande envergure, multicentriques et prospectives pour établir des seuils prédictifs de mauvaise ou de bonne réponse à un traitement immunosuppresseur. Une étude coût-bénéfice serait nécessaire.

Bibliographie

1. Nunes H, Schubel K, Piver D, Magois E, Feuillet S, Uzunhan Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: survival is influenced by the underlying cause. *Eur Respir J*. 2015 Mar;45(3):746–55.
2. Solomon JJ, Fischer A. Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease: A Focused Review. *J Intensive Care Med*. 2015 Oct;30(7):392–400.
3. Ishikawa N, Hattori N, Yokoyama A, Kohno N. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir Investig*. 2012 Mar;50(1):3–13.
4. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Sep 15;188(6):733–48.
5. Marigliano B, Soriano A, Margiotta D, Vadacca M, Afeltra A. Lung involvement in connective tissue diseases: a comprehensive review and a focus on rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2013 Sep;12(11):1076–84.
6. Vij R, Strek ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2013 Mar;143(3):814–24.
7. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015 Oct;46(4):976–87.
8. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008 Sep;63 Suppl 5:v1–58.
9. Kinder BW, Shariat C, Collard HR, Koth LL, Wolters PJ, Golden JA, et al. Undifferentiated connective tissue disease-associated interstitial lung disease: changes in lung function. *Lung*. 2010 Apr;188(2):143–9.
10. Daniil ZD, Gilchrist FC, Nicholson AG, Hansell DM, Harris J, Colby TV, et al. A histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Sep;160(3):899–905.
11. Kondoh Y, Taniguchi H, Yokoi T, Nishiyama O, Ohishi T, Kato T, et al. Cyclophosphamide and low-dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J*. 2005 Mar;25(3):528–33.
12. Vij R, Noth I. Peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Transl Res J Lab Clin Med*. 2012 Apr;159(4):218–27.
13. Bandoh S, Fujita J, Ohtsuki Y, Ueda Y, Hojo S, Tokuda M, et al. Sequential changes of

KL-6 in sera of patients with interstitial pneumonia associated with polymyositis/dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2000 Apr;59(4):257–62.

14. 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*. 2006 Nov;260(5):429–34.

15. Yokoyama A, Kondo K, Nakajima M, Matsushima T, Takahashi T, Nishimura M, et al. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirol Carlton Vic*. 2006 Mar;11(2):164–8.

16. Kruit A, Gerritsen WBM, Pot N, Grutters JC, van den Bosch JMM, Ruven HJT. CA 15-3 as an alternative marker for KL-6 in fibrotic lung diseases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG World Assoc Sarcoidosis Granulomatous Disord*. 2010 Jul;27(2):138–46.

17. 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. *Respirol Carlton Vic*. 2006 Jul;11(4):509–10.

18. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016 Jul 25;

19. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2013 May;40(5):640–6.

20. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Sep 1;168(5):531–7.

21. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Sep 1;168(5):543–8.

22. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NSL, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006 Dec;54(12):3962–70.

23. Wanchu A, Suryanaryana BS, Sharma S, Sharma A, Bamberg P. High-dose prednisolone and bolus cyclophosphamide in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a prospective open study. *Int J Rheum Dis*. 2009 Sep;12(3):239–42.

24. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006 Jun 22;354(25):2655–66.

25. Hirasawa Y, Kohno N, Yokoyama A, Inoue Y, Abe M, Hiwada K. KL-6, a human MUC1 mucin, is chemotactic for human fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997

Oct;17(4):501–7.

26. Ohshimo S, Yokoyama A, Hattori N, Ishikawa N, Hirasawa Y, Kohno N. KL-6, a human MUC1 mucin, promotes proliferation and survival of lung fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Dec 30;338(4):1845–52.

27. Xu L, Yan D-R, Zhu S-L, Gu J, Bian W, Rong Z-H, et al. KL-6 regulated the expression of HGF, collagen and myofibroblast differentiation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Nov;17(22):3073–7.

28. 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*. 2002 Feb 1;165(3):378–81.

29. Oyama T, Kohno N, Yokoyama A, Hirasawa Y, Hiwada K, Oyama H, et al. Detection of interstitial pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis by measuring circulating levels of KL-6, a human MUC1 mucin. *Lung*. 1997;175(6):379–85.

30. Oguz EO, Kucuksahin O, Turgay M, Yildizgoren MT, Ates A, Demir N, et al. Association of serum KL-6 levels with interstitial lung disease in patients with connective tissue disease: a cross-sectional study. *Clin Rheumatol*. 2016 Mar;35(3):663–6.

31. Kumánovics G, Görbe E, Minier T, Simon D, Berki T, Czirják L. Follow-up of serum KL-6 lung fibrosis biomarker levels in 173 patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Dec;32(6 Suppl 86):S – 138–44.

32. Yamane K, Ihn H, Kubo M, Yazawa N, Kikuchi K, Soma Y, et al. Serum levels of KL-6 as a useful marker for evaluating pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2000 Apr;27(4):930–4.

33. Yanaba K, Hasegawa M, Hamaguchi Y, Fujimoto M, Takehara K, Sato S. Longitudinal analysis of serum KL-6 levels in patients with systemic sclerosis: association with the activity of pulmonary fibrosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Aug;21(4):429–36.

34. Yanaba K, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Comparative study of serum surfactant protein-D and KL-6 concentrations in patients with systemic sclerosis as markers for monitoring the activity of pulmonary fibrosis. *J Rheumatol*. 2004 Jun;31(6):1112–20.

35. Kubo M, Ihn H, Yamane K, Kikuchi K, Yazawa N, Soma Y, et al. Serum KL-6 in adult patients with polymyositis and dermatomyositis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2000 Jun;39(6):632–6.

36. Nakajima H, Harigai M, Hara M, Hakoda M, Tokuda H, Sakai F, et al. KL-6 as a novel serum marker for interstitial pneumonia associated with collagen diseases. *J Rheumatol*. 2000 May;27(5):1164–70.

37. 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. *Anticancer Res*. 2009 Oct;29(10):4239–42.

38. Ricci A, Mariotta S, Bronzetti E, Bruno P, Vismara L, De Dominicis C, et al. Serum CA 15-3 is increased in pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG World Assoc Sarcoidosis Granulomatous Disord*. 2009 Jul;26(1):54–63.
39. Celeste S, Santaniello A, Caronni M, Franchi J, Severino A, Scorza R, et al. Carbohydrate antigen 15.3 as a serum biomarker of interstitial lung disease in systemic sclerosis patients. *Eur J Intern Med*. 2013 Oct;24(7):671–6.
40. Rojas-Serrano J, González-Velásquez E, Mejía M, Sánchez-Rodríguez A, Carrillo G. Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis: evolution after treatment. *Reumatol Clin*. 2012 Apr;8(2):68–71.
41. Pérez-Dórame R, Mejía M, Mateos-Toledo H, Rojas-Serrano J. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: lung inflammation evaluated with high resolution computed tomography scan is correlated to rheumatoid arthritis disease activity. *Reumatol Clin*. 2015 Feb;11(1):12–6.
42. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Mar 15;183(6):788–824.

Tableaux et Figures

Tableau 1 : Caractéristiques initiales des patients inclus. Les répondeurs (n=10) étaient définis par une amélioration de la CVF de $\geq 5\%$ après 6 mois de traitement immunosuppresseur. Les non répondeurs (n=13) étaient définis par une stabilité ou une dégradation de la CVF à 6 mois. CVF et DLCO 6 mois avant traitement : moyenne des mesures de CVF et DLCO réalisées dans les 3 à 9 mois avant traitement. CVF et DLCO initiales : mesures réalisées au moment de l'instauration du traitement. Aspect scannographique : PINS (pneumopathie interstitielle non spécifique), PINS-PO (PINS associée à une pneumopathie organisée), PIC (pneumopathie interstitielle commune).

	Répondeurs (n=10)	Non répondeurs (n=13)	p
Age (ans)	70[50 ; 78]	60 [48 ; 72]	0,305
IMC	28 [24 ; 37]	26 [18 ; 44]	0.616
Sexe H/F	6/4	4/9	0,222
Tabac			
Actif n (%)	0	0	0,222
Ex fumeur n (%)	6 (60)	4 (31)	
Non fumeur n (%)	4 (40)	9 (69)	
Quantité de tabac (paquet année)	23 [0 ; 50]	14 [0 ; 20]	0.272
Toux n (%)	9/10 (90)	10/13 (77)	0,604
Dyspnée mMRC n (%)			0,367
1	3 (30)	3 (23)	
2	2 (20)	6 (46)	
3	5 (50)	3 (23)	
4	0 (0)	1 (8)	
Symptômes de RGO n (%)	5/10 (50)	5/13 (38)	1.000
Oxygénothérapie n (%)	3/9 (33)	4/12 (33)	1,000
Arthralgies et gonflements articulaires n (%)	5/10 (50)	10/13 (77)	0.221
Myalgies n (%)	4/10 (40)	5/13 (39)	1,000
Syndrome de Raynaud n (%)	5/10 (50)	10/13 (77)	0,221
Syndrome sec n (%)	3/10 (30)	5/13 (39)	1.000
Sclérodactylie n (%)	3/10 (30)	1/13 (8)	0.281
CPK UI/ml	1569 [21 ; 5292] (n=4)	55,7 [21 ; 160] (n=8)	0,865
LDH UI/ml	694 [407 ; 1567] (n=9)	477 [359 ; 656] (n=13)	0.077

Tableau 1 (suite) : Caractéristiques initiales des patients inclus. Les répondeurs (n=10) étaient définis par une amélioration de la CVF de $\geq 5\%$ après 6 mois de traitement immunosuppresseur. Les non répondeurs (n=13) étaient définis par une stabilité ou une dégradation de la CVF à 6 mois. CVF et DLCO 6 mois avant traitement : moyenne des mesures de CVF et DLCO réalisées dans les 6 mois avant traitement. CVF et DLCO initiales : mesures réalisées au moment de l'instauration du traitement. Aspect scannographique : PINS (pneumopathie interstitielle non spécifique), PINS-PO (PINS associée à une pneumopathie organisée), PIC (pneumopathie interstitielle commune)

	Répondeurs (n=10)	Non répondeurs (n=13)	p
Pathologie n (%)			0.429
Polyarthrite rhumatoïde	1 (10)	3 (23)	
Syndrome de Sjogren	0 (0)	2 (15)	
Myosites inflammatoires	4 (40)	4 (31)	
IPAF	5 (50)	4 (31)	
Traitement n (%)			0.885
Corticoïdes	0 (0)	1 (8)	
Cyclophosphamide	5 (50)	6 (46)	
Méthotrexate	2 (20)	1 (8)	
Azathioprine	1 (10)	2 (15)	
Rituximab	1 (10)	2 (15)	
Autre	1 (10)	1 (8)	
Traitement n (%)			1.000
Première ligne thérapeutique	4 (40)	6 (46)	
Deuxième ligne thérapeutique	7 (70)	7 (54)	
CVF 6 mois avant traitement, % de la valeur prédite	62 [41 ; 77] (n=8)	81 [44 ; 77] (n=13)	0.914
DLCO 6 mois avant traitement, % de la valeur prédite	47 [23 ; 73] (n=5)	50 [17 ; 81] (n=9)	0.366
CVF initiale, % de la valeur prédite	61 [39 ; 77] (n=10)	82 [47 ; 143] (n=13)	0.277
DLCO initiale, % de la valeur prédite	38 [30 ; 48] (n=8)	49 [17 ; 81] (n=9)	0.092
Aspect scannographique n (%)			0.745
PINS	7 (70)	9 (69)	
PINS-PO	1 (10)	2 (15)	
PIC	1 (10)	1 (8)	
Atypique	1 (10)	1 (8)	
CA 15-3 initial UI/ml	87 UI [19 ; 361]	58 UI [24 ; 138]	0.044

Tableau 2 : Evolution de la CVF, de la DLCO et du CA 15-3 après 6 mois de traitement immunosuppresseur. Amélioration de la CVF avec une valeur médiane de +8% dans le groupe des répondeurs (n=10), alors que la CVF restait stable dans le groupe des non répondeurs (n=13), p = 0,001. Amélioration parallèle du CA 15-3 après traitement dans le groupe des répondeurs, avec une diminution médiane de -23UI.

	Répondeurs (n=10)	Non répondeurs (n=13)	p
CVF après traitement, % de la valeur prédite	69 [55 ; 107]	80 [39 ; 147]	0.687
Évolution de la CVF après traitement, % de la valeur prédite	+ 8 [6 ; 30]	- 1 [-17 ; +4]	0.001
DLCO après traitement, % de la valeur prédite	47 [18 ; 61] (n=7)	61 [35 ; 95] (n=8)	0.111
Évolution de la DLCO après traitement, % de la valeur prédite	+3 [-20; + 22] (n=7)	+ 1 [-20; + 32] (n=7)	0.789
CA15.3 après traitement, UI/ml	53 [23; 285]	48 [17 ; 109]	0.757
Évolution CA15.3 après traitement, UI/ml	-23 [-137 ; 10]	-1 [-44 ; 51]	0.035

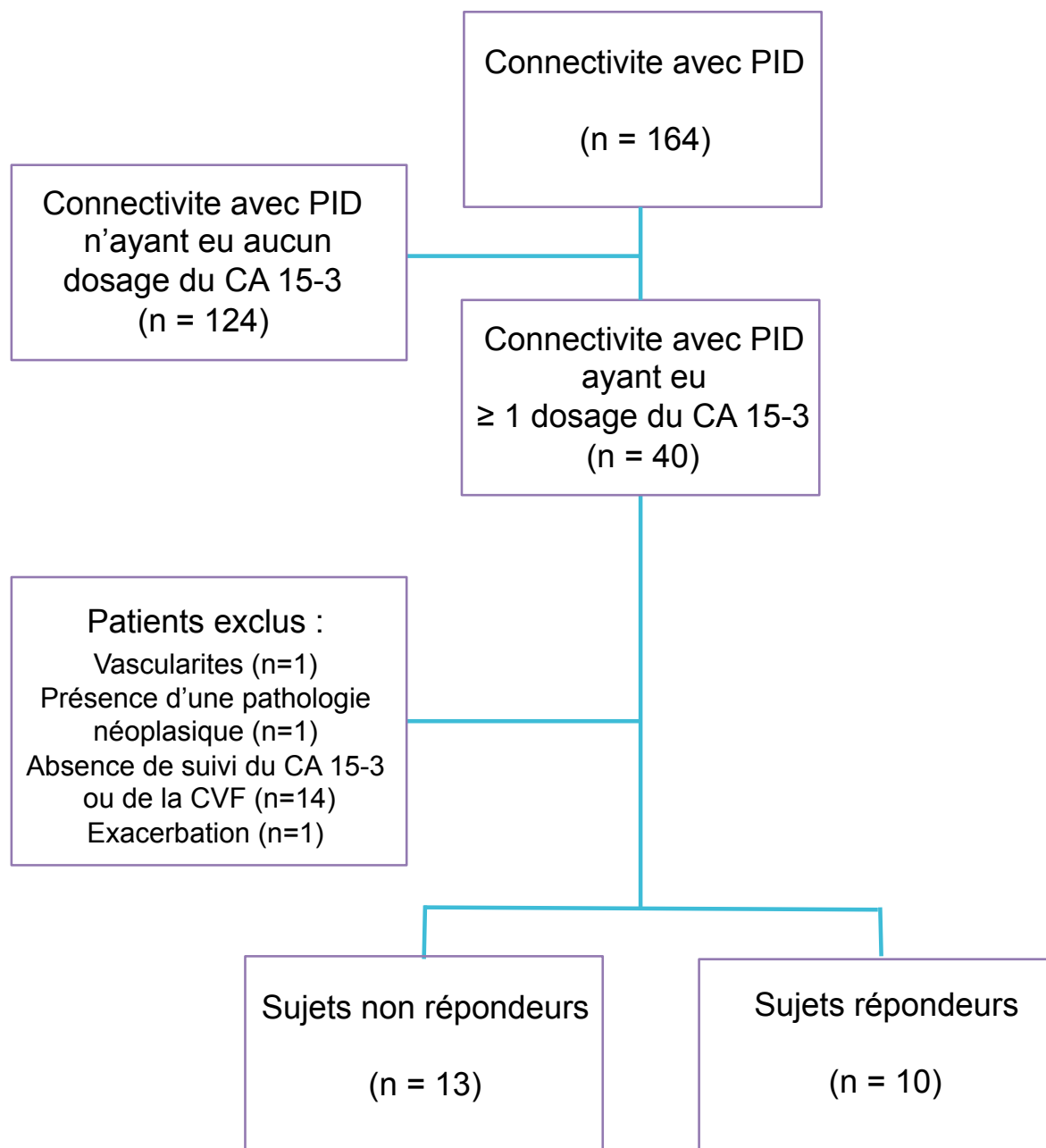


Figure 1 : Diagramme de Flux. Les sujets non répondeurs correspondaient aux sujets n'améliorant pas leur CVF après 6 mois de traitement immunosuppresseur. Les sujets répondeurs présentaient une amélioration de la CVF $\geq 5\%$ de la valeur théorique.

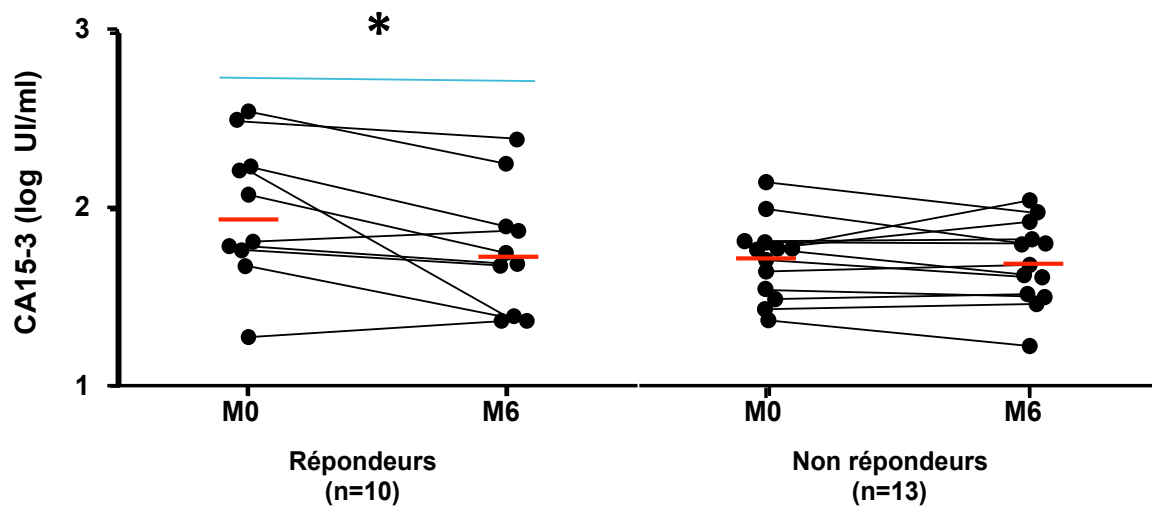


Figure 2 : Evolution du CA 15-3 entre l'initiation et le 6^{ème} mois de traitement. Diminution significative (*, $p < 0,05$) de la concentration du CA 15-3 après 6 mois de traitement dans le groupe des répondeurs. Stabilité du CA 15-3 après 6 mois de traitement dans le groupe des non répondeurs.

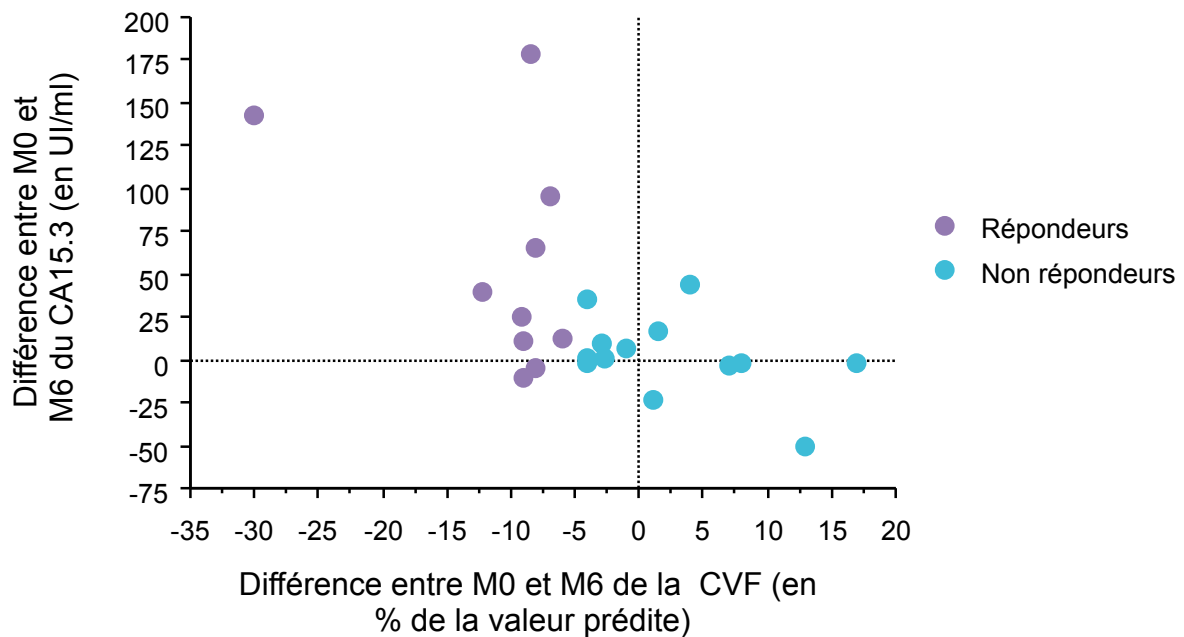


Figure 3 : Relation entre la différence du CA 15-3 et la différence de la CVF entre l'initiation du traitement immunosuppresseur et le 6^{ème} mois de traitement (M0-M6). (M0 = initiation du traitement. M6 = 6^{ème} mois de traitement).

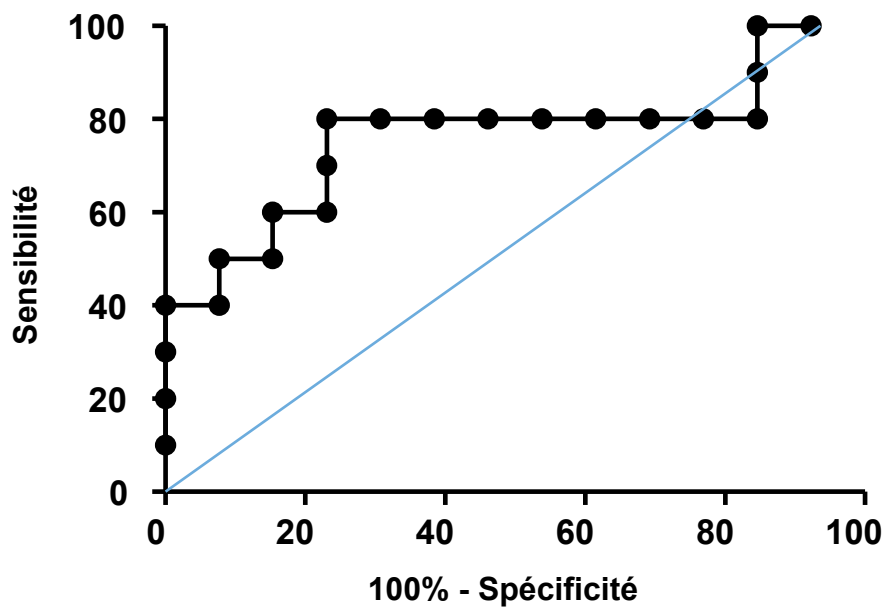


Figure 4 : Courbe ROC. Prédiction de la réponse aux immunosuppresseurs selon la variation de la concentration du CA15-3. Une diminution de 10 UI de la concentration du CA15-3 est prédictive d'une réponse aux immunosuppresseurs avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 77%. Aire sous la courbe = 0,761

Annexes

Annexe 1 : Critères diagnostiques des connectivites

D'après Vij et al., Chest, 2013 (6)

Rheumatoid Arthritis³⁸

Score of ≥ 6 points:

1. Joint involvement
 - a. One large joint (0 points)
 - b. Two to 10 large joints (1 point)
 - c. One to three small joints (2 points)
 - d. Four to 10 small joints (3 points)
 - e. More than 10 joints (at least one small) (5 points)
2. Serology
 - a. Negative rheumatoid factor (RF) and negative anticyclic citrullinated peptide antibody (aCCP) (0 points)
 - b. Low positive RF or aCCP (≤ 3 times the upper limit of normal) (2 points)
 - c. High positive RF or aCCP (> 3 times the upper limit of normal) (3 points)
3. Acute phase reactants
 - a. Normal C-reactive protein and normal erythrocyte sedimentation rate (0 points)
 - b. Abnormal C-reactive protein or abnormal erythrocyte sedimentation rate (1 point)
4. Duration of symptoms
 - a. < 6 weeks (0 points)
 - b. ≥ 6 weeks (1 point)

Dermatomyositis and Polymyositis⁵⁴

1. Symmetric weakness of proximal muscles with or without dysphagia or respiratory muscle involvement.
2. Characteristic histopathologic findings on skeletal muscle biopsy sample
3. Elevation of skeletal muscle enzymes: creatine kinase, aldolase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase
4. Characteristic findings on electromyography
5. Dermatologic features, including
 - a. Heliotrope discoloration of the eyelids with periorbital edema
 - b. Scaly, erythematous dermatitis over the dorsa of hands, especially metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints
 - c. Involvement of the knees, elbows, medial malleoli, face, neck, and upper torso

Primary Sjögren Syndrome⁶⁵

- Any four of six criteria, provided that either histopathology (#4) or autoantibodies (#6) is positive
 - Any three of the following four objective criteria: ocular signs (#3), histopathology (#4), salivary gland involvement (#5), autoantibodies (#6)
1. Ocular symptoms: at least one
 - a. Daily persistent, dry eyes > 3 months
 - b. Recurrent sensation of sand or gravel in the eyes
 - c. Use of tear substitutes > tid
 2. Oral symptoms: at least one
 - a. Daily feeling of dry mouth > 3 months
 - b. Recurrent or persistently swollen salivary glands
 - c. Frequent consumption of liquid to swallow dry food
 3. Ocular signs: at least one
 - a. Positive Schirmer test
 - b. Rose bengal score or other ocular dye score ≥ 4
 4. Histopathology
 - a. Salivary gland biopsy specimen demonstrating focal lymphocytic sialadenitis
 5. Salivary gland involvement: at least one
 - a. Decreased salivary flow
 - b. Parotid sialography demonstrating diffuse sialectasias
 - c. Abnormal salivary scintigraphy
 6. Autoantibodies
 - a. Antibodies to Ro (Sjögren syndrome antigen A), La (Sjögren syndrome antigen B), or both

Annexe 2 : critères de pneumopathies interstitielles avec manifestations d'auto-immunité (IPAF)

D'après Fischer et al., ERJ, 2015 (7)

TABLE 1 Classification criteria for "interstitial pneumonia with autoimmune features"

1. Presence of an interstitial pneumonia (by HRCT or surgical lung biopsy) *and*,
 2. Exclusion of alternative aetiologies *and*,
 3. Does not meet criteria of a defined connective tissue disease *and*,
 4. At least one feature from at least two of these domains:
 - A. Clinical domain
 - B. Serologic domain
 - C. Morphologic domain
-
- A. Clinical domain
1. Distal digital fissuring (*i.e.* "mechanic hands")
 2. Distal digital tip ulceration
 3. Inflammatory arthritis *or* polyarticular morning joint stiffness ≥ 60 min
 4. Palmar telangiectasia
 5. Raynaud's phenomenon
 6. Unexplained digital oedema
 7. Unexplained fixed rash on the digital extensor surfaces (Gottron's sign)
-
- B. Serologic domain
1. ANA $\geq 1:320$ titre, diffuse, speckled, homogeneous patterns *or*
 - a. ANA nucleolar pattern (any titre) *or*
 - b. ANA centromere pattern (any titre)
 2. Rheumatoid factor $\geq 2\times$ upper limit of normal
 3. Anti-CCP
 4. Anti-dsDNA
 5. Anti-Ro (SS-A)
 6. Anti-La (SS-B)
 7. Anti-ribonucleoprotein
 8. Anti-Smith
 9. Anti-topoisomerase [Scl-70]
 10. Anti-tRNA synthetase (*e.g.* Jo-1, PL-7, PL-12; others are: EJ, OJ, KS, Zo, tRS)
 11. Anti-PM-Scl
 12. Anti-MDA-5
-
- C. Morphologic domain
1. Suggestive radiology patterns by HRCT (see text for descriptions):
 - a. NSIP
 - b. OP
 - c. NSIP with OP overlap
 - d. LIP
 2. Histopathology patterns or features by surgical lung biopsy:
 - a. NSIP
 - b. OP
 - c. NSIP with OP overlap
 - d. LIP
 - e. Interstitial lymphoid aggregates with germinal centres
 - f. Diffuse lymphoplasmacytic infiltration (with or without lymphoid follicles)
 3. Multi-compartment involvement (in addition to interstitial pneumonia):
 - a. Unexplained pleural effusion or thickening
 - b. Unexplained pericardial effusion or thickening
 - c. Unexplained intrinsic airways disease[#] (by PFT, imaging or pathology)
 - d. Unexplained pulmonary vasculopathy

HRCT: high-resolution computed tomography; ANA: antinuclear antibody; NSIP: non-specific interstitial pneumonia; OP: organising pneumonia; LIP: lymphoid interstitial pneumonia; PFT: pulmonary function testing. [#]: includes airflow obstruction, bronchiolitis or bronchiectasis.

Annexe 3 : critères de définition des aspects scannographiques

D'après la classification des pneumopathies interstitielles diffuse de l'American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement 2002 revue en 2013, Travis et al., AJRCCM, 2013

TABLE 3. RADIOLOGIC FEATURES AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIAS

Clinical Diagnosis	Histologic Pattern	Usual Radiographic Features	Typical Distribution on CT	Typical CT Findings	CT Differential Diagnosis
IPF/CFA	UIP	Basal-predominant reticular abnormality with volume loss	Peripheral, subpleural, basal	Reticular, honeycombing Traction bronchiectasis/bronchiolectasis; architectural distortion. Focal ground glass	Asbestosis Collagen vascular disease Hypersensitivity pneumonitis Sarcoidosis
NSIP, provisional	NSIP	Ground glass and reticular opacity	Peripheral, subpleural, basal, symmetric	Ground glass attenuation Irregular lines Consolidation	UIP, DIP, COP Hypersensitivity pneumonitis
COP	OP	Patchy bilateral consolidation	Subpleural/peribronchial	Patchy consolidation and/or nodules	Infection, vasculitis, sarcoidosis, alveolar carcinoma, lymphoma, eosinophilic pneumonia, NSIP
AIP	DAD	Progressive diffuse ground glass density/consolidation	Diffuse	Consolidation and ground glass opacity, often with lobular sparing. Traction bronchiectasis later	Hydrostatic edema Pneumonia Acute eosinophilic pneumonia
DIP	DIP	Ground glass opacity	Lower zone, peripheral predominance in most	Ground glass attenuation Reticular lines	RB-ILD Hypersensitivity pneumonitis Sarcoidosis, PCP
RB-ILD	RB	Bronchial wall thickening; ground glass opacity	Diffuse	Bronchial wall thickening Centrilobular nodules Patchy ground glass opacity	DIP NSIP Hypersensitivity pneumonitis
LIP	LIP	Reticular opacities, nodules	Diffuse	Centrilobular nodules, ground glass attenuation, septal and bronchovascular thickening, thin-walled cysts	Sarcoidosis, lymphangitic carcinoma, Langerhans' cell histiocytosis

Definition of abbreviations: AIP = acute interstitial pneumonia; CFA = cryptogenic fibrosing alveolitis; COP = cryptogenic OP; DAD = diffuse alveolar damage; DIP = desquamative interstitial pneumonia; IPF = idiopathic pulmonary fibrosis; LIP = lymphoid interstitial pneumonia; NSIP = nonspecific interstitial pneumonia; OP = organizing pneumonia; PCP = *Pneumocystis carinii* pneumonia; RB-ILD = respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease; UIP = usual interstitial pneumonia.

Annexe 4 : score scannographique de Kazerooni

D'après Kazerooni et al., AJR, 1997

TABLE I Thin-Section CT Scoring System for Idiopathic Pulmonary Fibrosis	
Score	Features
Ground-glass score	
0	No ground glass opacity
1	Ground-glass opacity involving $\leq 5\%$ of the lobe (minimal, but not normal)
2	Ground-glass opacity involving 5– $<25\%$ of the lobe
3	Ground-glass opacity involving 25–49% of the lobe
4	Ground-glass opacity involving 50–75% of the lobe
5	Ground-glass opacity involving $>75\%$ of the lobe
Fibrosis score	
0	No fibrosis
1	Interlobular septal thickening; no discrete honeycombing
2	Honeycombing (with or without septal thickening) involving $<25\%$ of the lobe
3	Honeycombing (with or without septal thickening) involving 25–49% of the lobe
4	Honeycombing (with or without septal thickening) involving 50–75% of the lobe
5	Honeycombing (with or without septal thickening) involving $>75\%$ of the lobe

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS**

Mada GHANEM

47 pages – 2 tableaux – 4 figures - 4 annexes

Résumé

Rôle du biomarqueur CA15-3 comme marqueur de réponse au traitement immunosuppresseur dans les pneumopathies interstitielles diffuses associées aux connectivites.

Introduction : Le pronostic des connectivites est largement influencé par la présence d'une atteinte pulmonaire à type de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) qui est responsable d'une diminution de la survie. Le traitement des PID repose sur les immunosuppresseurs, dont l'efficacité est évaluée par la répétition des épreuves fonctionnelles respiratoires et d'examen d'imagerie thoracique.

Le KL-6 est un biomarqueur plasmatique de MUC1 ayant été démontré comme étant un marqueur d'activité des PID au cours des connectivites. Cependant, le dosage du KL-6 n'est pas disponible en routine en France. La concentration plasmatique du CA 15-3, un autre biomarqueur de MUC1 (accessible en pratique courante) est fortement corrélée à celle de KL-6. Notre objectif est de déterminer si le CA 15-3 constitue un marqueur de suivi évolutif de la réponse au traitement immunosuppresseur dans les PID associées aux connectivites.

Méthodes : Nous avons comparé des paramètres cliniques (toux, dyspnée, signes de connectivites), biologiques (LDH, CPK, CA15-3) et fonctionnels (CVF et DLCO), entre 2 groupes de patients atteints de PID associée à une connectivite, selon la réponse 6 mois après l'initiation d'un traitement par immunosuppresseur : la réponse était définie par une amélioration de la capacité vitale forcée (CVF) d'au moins 5 % de la valeur prédite. Nous avons suivi l'évolution du taux de CA 15-3 pendant ces 6 premiers mois de traitement.

Résultats : Parmi 40 patients suivis pour PID associées à une connectivite dans le service de pneumologie du CHU de Tours entre juillet 2013 et juin 2016, 23 patients avaient bénéficié de dosages répétés du CA15-3. Parmi ces 23 patients, 10 étaient considérés comme répondeurs au traitement immunosuppresseur avec une amélioration médiane de la CVF de +8% [+6; +30]. Comparés aux patients dits « non répondeurs », les patients répondeurs avaient une concentration de CA15-3 significativement plus élevée initialement (87 UI [19 ; 361]) contre 58 UI [24 ; 138], $p=0,05$). Cette concentration chez ces patients diminuait significativement après 6 mois de traitement (53 UI [23; 285], $p=0,02$). En revanche, chez les « non répondeurs » ($n=13$), qui ne modifiaient pas leur CVF en 6 mois (-1% [-17; +4]), le CA 15-3 n'était pas modifié entre l'initiation du traitement et le 6^{ème} mois (48 UI [17 ; 109], $p=0,55$). L'évolution du CA15-3 entre l'initiation et le 6^{ème} mois était corrélée à celle de la CVF ($p=0,023$; $\rho=-0,483$). Les autres paramètres étudiés n'étaient pas significativement différents entre les 2 groupes de patients.

Conclusion : le CA 15-3 apparaît comme un biomarqueur intéressant pour suivre l'efficacité d'un traitement immunosuppresseur dans les PID associées aux connectivites. Une étude avec un plus grand nombre de patients semble nécessaire pour confirmer ces résultats.

Mots clés : pneumopathies interstitielles diffuses, connectivites, CA 15-3, KL-6, immunosuppresseurs.

Jury

Président de Jury :

Professeur Patrice DIOT, Pneumologie

Membres du jury :

Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, Pneumologie

Professeur François MAILLOT, Médecine Interne

Dr Julie MANKIKIAN, Pneumologie

Date de la soutenance : le 23 septembre 2016