

Année 2025/2026

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Oksana ROUSSEAU

Née le 22/11/1996 à NIORT 79

Caractérisation de quatre phénotypes d'atteintes thoraciques dans la maladie associée aux IgG4.

Présentée et soutenue publiquement le **24 septembre 2025** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Laurent PLANTIER, Physiologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Docteur Marion CAMPANA, Pneumologie, PH, CHU – Orléans

Docteur Hélène HENIQUE, Médecine interne et immunologie clinique, PH, CHU –Tours

Docteur Julie MANKIKIAN, Pneumologie, PH, CHU – Tours

**Directeur de thèse : Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, Pneumologie, Faculté de médecine –
Tours**

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN
Pr David BAKHOS

ASSESSEURS
Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*
Pr Alexandra AUDEMARD-VERGER, *Relations internationales*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*
Pr Hélène BLASCO, *Recherche*
Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014
Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Patrice DIOT
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gilles PAINAUD
Pr Frédéric PATAT
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES
D.ALISON – P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – M. AUPART – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – G. CALAIS – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BISSON Arnaud	Cardiologie
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CARVAJAL-ALEGRIA Guillermo	Rhumatologie
CHAUMIER François.....	Médecine palliative
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE LUCA Arnaud.....	Nutrition
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie et biologie du vieillissement
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
JOUAN Youenn.....	Médecine intensive-réanimation
KERVAREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie

LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco.....	Neurologie
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre
PAUTRAT Maxime

PROFESSEURS ASSOCIES

BARBEAU Ludivine

LIMA MALDONADO Igor.....

MALLET Donatien.....

SAMKO Boris.....

RUIZ Christophe

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CHESNAY Adélaïde	Parasitologie et mycologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	Chirurgie vasculaire
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
EYMIEUX Sébastien	Biologie cellulaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KHANNA Raoul Kanav	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LE TILLY Olivier	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
LEROY Victoire	Médecine interne
MORICE Anne	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PASTUSZKA Adeline	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VALLET Nicolas	Hématologie, transfusion
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
AUBRY Jean-Denis	Sciences infirmières
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole	Orthophonie
NICOGLLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BALAND Thierry	Médecine Générale
CHALEIX Lysiane	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
DUMAS Adrien	Médecine Générale
ETTORI Isabelle	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BLOCH Solal	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directeur de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
LEONARD Thomas.....	Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc.....	Praticien Hospitalier
-------------------	-----------------------

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....	Orthophoniste
CABANNE-Hardy Marie-Charlotte	Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie	Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde	Orthophoniste
GLAIE Axelle	Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid.....	Orthophoniste
IMBERT Mélanie	Orthophoniste
MORIN Eléonore.....	Orthophoniste
NAL Emmanuel.....	Praticien Hospitalier
PILLER Anne-Gaëlle.....	Orthophoniste
PUJOLE Dorine.....	Orthophoniste
ROUVRE Olivier	Orthophoniste
SIZARET Eva	Orthophoniste
TAMIATTO Zinaïda	Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

Pour la santé au travail

MONMOUSSEAU Fanny	Praticien Hospitalier
NGUYEN Duc Qui	Dirigeant d'entreprise

Pour la Médecine Générale

LOISON Clotilde.....	Médecin Généraliste
----------------------	---------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
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 aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

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

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

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

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A **Monsieur le Professeur PLANTIER**, merci d'avoir accepté de présider ce jury. Merci pour vos nombreux enseignements tout au long de ma formation.

A **Monsieur le Professeur MARCHAND-ADAM**, merci de m'avoir proposé ce projet et de m'avoir aidée et épaulée dans l'écriture de cette thèse. Merci pour votre soutien et votre aide précieuse durant mon internat. Merci pour vos enseignements tout au long de mon cursus.

Merci au Dr CAMPANA au Dr HENIQUE et au Dr MANKIKIAN d'avoir accepté de juger mon travail. Merci à vous trois pour avoir inspiré mon internat.

A **Madame le Docteur CAMPANA**, merci pour ces deux semestres Orléanais, pour ton accompagnement et tes encouragements, et merci pour ces longues conversations autour d'un café. Merci d'être un exemple de rigueur et d'humilité au quotidien.

A **Madame le Docteur HENIQUE**, merci de m'avoir accompagnée durant mes premiers pas d'interniste, un peu château-branlant. Ta bienveillance envers les patients et le personnel qui t'entoure, est source d'inspiration. Merci pour ton aide et ta disponibilité durant ce semestre.

A **Madame le Docteur MANKIKIAN**, merci pour ton accompagnement durant mes semestres tourangeaux. Merci d'avoir été un modèle, à mes débuts dans le monde de la pneumologie. Merci pour ta confiance, et merci de prendre régulièrement la défense de tes internes.

Aux équipes médicales et paramédicales qui ont participé à ma formation,

A l'équipe médicale du CHU de Tours, merci au Dr MAGRO pour m'avoir accompagnée durant mes premières semaines d'interne, avec bienveillance et humanité. Merci au Dr PICHON et au Dr CARMIER pour m'avoir initiée au monde complexe de l'oncologie thoracique. Merci au Dr FLAMENT pour être la pile électrique de ce service et d'être toujours disponible, au Dr TOSSAN pour ton écoute et tes conseils, au Dr FERREIRA, au Dr LEGUE, au Dr BESSY et au Dr FARGES, pour compléter cette équipe et pour votre présence depuis le début de mon internat. J'ai hâte de poursuivre mon cursus dans ce service. Un immense merci aux infirmières, aides-soignantes, kinés et secrétaires, de ce service pour votre aide au quotidien.

A Axelle merci d'avoir été ma première docteur junior, d'avoir toujours été présente depuis le début, merci d'avoir tenté de m'endurcir. Merci pour tes messages de soutien et ton oreille attentive depuis le début. A Timothée, merci d'avoir été un CCA à l'écoute, merci pour tes précieux conseils et pour le cercle des DDB.

A l'équipe médicale du CHU d'Orléans. Au Dr MOREL, merci pour votre aide durant mon internat, merci pour votre ouverture et votre écoute envers les internes, ainsi que vos nombreux conseils. Au Dr SANFO, au Dr BONVENT, au Dr XU et au Dr DRUELLE pour votre accueil chaleureux durant ces deux semestres. Un immense merci aux équipes paramédicales de ce service aux aides-soignantes, aux infirmières, aux kinés, aux secrétaires pour votre aide, votre soutien et votre travail toujours dans la bonne humeur.

Aux équipes médicales et paramédicales de réanimation médicale du CHU de Tours. Merci de m'avoir accompagnée durant mes premiers pas d'interne en réanimation, tout particulièrement au Dr JACQUIER et au Dr MERCIER. Merci au Dr BOUAUD pour ta patience et ta dose de joie de vivre quotidienne.

A l'équipe du service de médecine interne du CHU de Tours, merci pour votre accueil. Aux équipes paramédicales pour être toujours présentes, à l'hôpital comme dans les bars. Au Dr BIGOT pour m'avoir initiée à la métabo, cette spécialité obscure faite de multiples cycles, et à la supplémentation vitaminique. Au Dr NICOLAS, merci pour ton soutien et merci d'avoir rendu ce semestre plus facile. Un immense merci au reste du service pour vos apprentissages et votre intégration : au Pr MAILLOT, au Pr AUDEMARD au Dr FERREIRA au Dr BESSE, au Dr GIRET, au Dr MURARASU, au Dr ARCHAMBEAUD et au Dr BAUD.

Au service de réanimation médicale du CHU d'Orléans, merci de démontrer que l'on peut travailler dans un environnement professionnel rempli d'humanité et de bienveillance. Merci au Pr BARBIER pour votre écoute, et votre soutien durant mon internat. Merci au Dr NAY pour ton dynamisme, ta rigueur, et ta bienveillance, tu es un exemple pour le petit docteur en devenir que je suis. Merci au Dr FAURE et au Dr MESSET pour votre disponibilité, toujours avec le sourire, et votre écoute. Merci au Dr WONG-SO pour ses visites endiablées sur du zook dance avec toujours beaucoup de professionnalisme. Merci au Dr FROMONT pour ton humanité, si forte. Merci au Dr SZYCHOWIAK, pour ces deux semestres de réanimation, merci pour ton aide et ton ouverture sur le monde, merci pour ton oreille attentive à l'hôpital ou autour d'un verre. Merci au reste de l'équipe médicale, au Dr KAMEL, au Dr MATHONNET, au Dr MULLER, au Dr SKARZYNSKI, au Dr BRETAGNOL et au Dr LE PAPE pour votre accueil et vos enseignements. Merci aux équipes paramédicales de ce service de fou, de nous permettre de travailler toujours avec bonne humeur et merci pour votre intégration durant ces 6 mois.

Enfin, merci au service de pneumologie et de soins intensifs respiratoires de l'Hôpital Européen Georges Pompidou. Merci au Pr SANCHEZ, de m'avoir acceptée en inter-CHU dans votre service et pour vos connaissances transmises durant ce semestre. Merci à l'équipe médicale et paramédicale de l'USIP pour m'avoir intégrée dans ce petit monde parisien. Au Dr ROTHSTEIN pour ton accompagnement, ta pointe d'humour et tes nombreuses habiletés (particulièrement en informatique), au Dr BULTEAU merci d'être un exemple de bienveillance, de calme et de disponibilité à toute épreuve, au Dr CHADETLAT pour ta dose de bonne humeur quotidienne, tes anecdotes au café, et ton aide si précieuse. A l'ensemble des médecins de la salle de pneumologie : au Dr PASTRE, au Dr DJA, au Dr BEN DHIAB, au Dr MESLI et au Dr AFRASINEI.

A l'ensemble des médecins et CHU qui ont participé à ce projet, merci pour votre aide.

A mes co-internes, piliers de toutes mes longues heures passées à l'hôpital et en dehors, à la grande famille de la pneumologie tourangelle,

Aux pneumongoles tourangeaux, merci d'être cette grande famille tellement solidaire, merci d'accueillir tous les nouveaux à bras ouverts, merci pour ces weekends tous ensembles.

A Wayl, pour avoir formé un binôme si différent mais si soudé depuis notre premier semestre, merci pour ton oreille attentive et ton regard attentionné sur le monde qui t'entoure. A Maximilien, merci de toujours nous faire rire même quand les situations se compliquent, merci d'avoir été là depuis le début, hâte de passer un an de docteur junior à tes côtés. A vous deux, pour votre soutien durant cette (longue) écriture de thèse.

A Betsega, pour ton enthousiasme contagieux et ton écoute, à Maxime pour ces deux semestres à tes côtés, à Nono pour ta sensibilité, à Ariane pour ta sérénité et à Marion pour ton écoute et tes conseils. A Paul, merci d'avoir été un sacré binôme au secteur vert, merci pour ta patience à toute épreuve, merci pour ton soutien et pour nos longues discussions autour d'une bière. A Emma.M merci d'avoir été ma partenaire durant ces 6 mois au secteur bleu.

A Emma, Marie et José, merci pour ce semestre Orléanais en votre présence. A José, pour être la meilleure pilote de la région Centre Val de Loire, à Marie, la meilleure des bonnes pommes, au grand cœur, à Emma pour ta franchise et ton écoute lors de nos longues discussions. Signé : Votre Reine Mère.

Et évidemment au reste de la team : A Marie Charlotte, Mélanie, Catherine, Marie, Abou, Nicolas, Cyriaque, Louis, Aurélie, Adrien, Léo, Julien, Aram, Léa, Jeanne et Juliette. Hâte des prochains moments à vos côtés.

A la team de médecine interne, merci pour ce semestre si passionnant en votre présence. A Alexandre pour ces 6 mois de binôme si complémentaire, à Lucie pour toutes tes anecdotes tellement improbables, à Cheryne pour nous avoir appris à parler comme des 2006, à Yannick pour tes skills en métabo et ton petit côté geek, à Elodie pour ta joie de vivre quotidienne.

A la coloc d'Orléans, à Rose, Malorie et Juliette, merci pour ces parties de Skullking.

A la team de la réanimation médicale d'Orléans, merci pour ce semestre rempli de rire, d'apéro, de soirée et de longues discussions sur la vie, merci d'avoir été des co-internes au soutien sans faille ! A Claire, à Maël, à Filip, à Grégoire, à Julien, à Paul, à Sophie, à Magali, à Mathilde, à Clément. A quand notre prochaine bière ?

A Rémi et à Marin, merci pour ce semestre parisien à vos côtés. A Marin, merci d'être un doux mélange de franc parler, de générosité et d'ornithophilie. A Rémi, probablement le meilleur pneumopsychiatre de tout Paris ! Merci pour ta sérénité, si grande et ton oreille attentive.

A mes amis, de la maternelle à l'internat, sans qui ce long parcours n'aurait pas été le même,

A Justine, merci d'être une boîte à idée, pleine de nouveaux projets quotidiens. Merci pour ton soutien, même quand on est séparée par plusieurs océans. Merci d'être un doux mélange de rêve et de passion débordante.

A Hélène, merci de ne pas avoir quitter ma vie depuis notre lycée. Merci d'être passionnée, solaire, généreuse, merci pour ton ouverture sur le monde et de défendre tes convictions avec tellement de force ! Merci d'être un exemple d'engagement envers les autres. Merci d'aimer les olives autant que les dinosaures. Merci d'être ma B depuis toutes ces années. S.

A Aubin, pour ta force de travail que j'admire, merci pour toutes ces découvertes à tes côtés.

A Thibaut, pour accompagner Aubin dans la suite de ces aventures et dans les nôtres.

A Sabine, Isabelle, Julie, Léonie pour notre amitié depuis toutes ces années. A Sabine pour avoir été la meilleure binôme de flûte et pour être la meilleure des dessinatrices que je connaisse (une compétence perdue à tout jamais de mon côté). A Isabelle pour ton regard malicieux, ta pudeur et ton calme que j'admire. A Julie, pour notre première colocation Angevine, et notre passion commune pour Mulan. A Léonie, pour être débordante de nouveaux projets.

A Alizée, merci d'être un binôme d'exception sur les pistes et entre les sapins.

A la team des chopes, pour ces années de médecine à vos côtés, pour les vacances, les soirées endiablées au boléro, les (nombreux) verres et discussion au James, merci pour les longues soirées dansantes sur Celine and Co. Merci pour votre amitié depuis longtemps.

A Laure, ma belette, pour ton entraide et ton écoute si précieuse depuis notre première année, pas sûr que j'aurais été la même sans notre binôme de choc. A Gwladys pour être un exemple d'humanité, profonde. Merci d'embellir le monde qui t'entoure au quotidien. Merci de partager ma vie depuis l'orchestre junior (ou pas, mais finalement peut-être un peu qui sait) et d'être toujours partante pour une escapade, ou pour simplement boire du rosé. A Fabien, pour être le chef d'orchestre derrière tous les projets de la Roger. A Marine, pour ton grand cœur, si fort, et tes (précieux) câlins, pour être la meilleure joueuse de spikeball de Bretagne. A Maxime, pour être quelqu'un de passionné, pour ton franc parlé et ta spontanéité. A Manon, pour être une coéquipière de vie depuis longtemps du Stirwen au bal des pompiers, merci d'être toujours disponible pour discuter de tout. A Mélanie, pour avoir été ma première partenaire de voyage et à notre premier trek en solo (on peut être fière de nous !). A Constance, merci pour ta présence pétillante à chacun de nos week-ends et ta sincérité. A Mathilde pour ta force de travail. A Hélène, pour être un exemple de douceur et de générosité avec chaque personne qui te côtoie.

A la team des collègues, merci pour tous ces moments à vos côtés, à nos vacances au ski, (sportives) et à tous nos weekends (éclectiques), merci de m'avoir mise à la course à pied pour les 13km du Beaujolais, à votre énergie débordante et à toutes vos nouvelles idées. A Beuch, merci pour tes précieux conseils allant de la décoration d'intérieure à la dégustation de vin, à tonton Nath' pour ton cœur, si grand, à Gweno pour ton oreille attentive, à Pelou pour ta présence depuis le début, et ta fidélité au vitiligo, à ClemChal, pour tous nos instants partagés, merci de nous avoir fait découvrir le futuroscope, à Math pour être le meilleur guide touristique sur les pistes de ski, à Julia pour être la première sur la piste de danse, à Lucie, merci d'avoir égayé mon externat par nos nombreux stages toutes les deux, à Raph, Mario, Luc, pour votre petit côté révolutionnaire, à Louise pour ton dynamisme à toute épreuve, à Leslie et Chloé pour compléter ce petit groupe. A Arnaud, merci d'être le meilleur mangeur de riz que je connaisse, et d'être (surtout) un danseur hors pair.

Aux copains de l'internat, je suis contente d'être venue m'expatrier en région tourangelles pour être tombée sur vous.

A la team squash/apéro/BBQ/Portugal et compagnie, A Rico pour ta générosité débordante, merci de nous avoir fait découvrir un petit bout du Portugal, à Esthoulle pour être un petit soleil tourangeaux, à ton ouverture sur le monde qui t'entoure, à Thibaud pour tes pré repas, tes repas et tes post repas, toujours impressionnants. A Théophane merci d'être le meilleur grand mage du Berry, à Gadou, Hugo et Clément pour avoir partagé un peu de ma vie parisienne, à Marie, merci d'embellir ma vie de toutes tes catastrophes, merci d'être une excellente partenaire de dégustation de gin to', à Charles merci pour ton amitié fidèle et merci d'être toujours dispo pour une session papotage, à Claire pour ton écoute précieuse et au reste de la team à Pépé, à Pinto, à Sybille et à Vincent.

A la meilleure équipe pour des soirées gin/blind test : A Antoine (Boudou) pour être toujours partant pour aller danser au café chaud ou pour parler de tout et de rien, à PA pour être un binôme d'écoute musicale (Matmatah pour toujours) et pour ta bonne humeur communicative, à Bobo pour ton calme et ta force de caractère, pour tous tes conseils, à Kerman pour être une oreille attentive, quand on en a besoin.

A la team des CAROL, à nos pique-niques, à tous nos moments partagés. A Alice pour être une bouffée de bonne humeur quotidienne, pour ton soutien et ton écoute, merci d'être toujours disponible pour une session de squash, à Raph pour ta force sur la vie et pour ton ouverture sur le monde qui t'entoure, à Clem merci pour ton énergie débordante, et ta générosité, à Louise pour ton petit côté révolutionnaire, au grand cœur.

A tous les autres copains de Tours à Bastien, Jerem' et Jojo, un trio d'urgentiste au grand cœur. A Fatima, à Caroline, à Paul, à Marie-Caroline, à Marion.L , à Julie, pour ces doux moments de vie à vos côtés.

A ma famille,

Para Alessandro y Rocio, mi familia peruana.

A Tata, pour nous avoir fait grandir, à base de pain au lait au kinder.

A la famille Semensatis, merci pour ces merveilleux moments familiaux remplis de nombreux repas et de soirées dansantes endiablées, avec une dédicace particulière à mes cousines : Gwendo, Raphael, Mathilde, Margot, Justine, Noé et Charlotte.

A la famille Rousseau, pour votre soutien depuis longtemps. A Valauris, pour avoir partagé de nombreux moments de ma vie depuis notre enfance, et d'être la plus grande fan de Christophe Maé que je connaisse. Merci pour ton écoute, précieuse, depuis toujours.

A la Bickert family, à Olivier, Sandrine, Florent, Maria, Manon, Sosso, J-N et Alizée pour tous ces instants en famille et pour vos tentatives (infructueuses) pour m'apprendre à dessiner (promis, un jour j'arriverais à dessiner des bonshommes sans cheveux carrés).

A mes grands-mères, pour votre force et votre amour. Merci pour votre écoute, et pour votre soutien, merci d'entretenir mon futur diabète avec vos nombreux gâteaux et vos « tu en reprendrais bien une part, faut pas gâcher ! »

A mes grands-pères, merci pour vos bras toujours ouverts, pour vos regards si bienveillants. Merci d'être un exemple de rigueur de travail et de résilience. Je suis fière et émue de soutenir ma thèse en votre présence.

A Dodo, merci d'être toujours disponible pour écouter mes longs monologues. Merci de m'apporter la force, qui parfois me manque. Merci d'être la meilleure des handballeuses que je connaisse. Merci d'être un exemple de calme, de sérénité, et de persévérance.

A Hugo, merci d'être un as de la communication. Merci pour ton implication, si subtile par moment, mais toujours avec ton cœur. Merci pour ton regard bienveillant envers le monde qui t'entoure. Je suis fière de l'homme que tu deviens.

A mes parents, pour votre soutien sans faille depuis le début, merci de m'avoir apportée cette ouverture d'esprit si chère à vos yeux. A ma maman, pour ton grand cœur qui te caractérise tant, à nos longues discussions sur le monde. A ta force de vivre et à ta capacité à ne pas se fier au regard des autres. A mon papa, merci d'être cette dernière roue du carrosse, tellement nécessaire dans nos vies. Merci d'avoir toujours cru en moi, même le dimanche après-midi, quand tu tentais de me faire comprendre les fractions, merci de nous avoir appris l'esprit critique, nous permettant d'avoir des débats si passionnés le dimanche midi.

A Théotime, merci d'être là, depuis notre première année, d'avoir toujours cru en moi, même quand je n'y croyais plus. Merci d'être cette personne si douce et passionnée par mille choses, parfois insolites, toujours fascinantes. Merci de voir le verre à moitié plein quand je le vois presque vide, merci pour tes mots doux sur des post-its. Merci d'être cet homme solaire et inspirant, merci de rire (ou du moins d'essayer) à mes tentatives de blagues. Merci d'être le meilleur partenaire de voyage. Merci de partager ma vie, tout simplement.

RESUME

Caractérisation de quatre phénotypes d'atteintes thoraciques dans la maladie associée aux IgG4.

Introduction : La maladie associée aux IgG4 (MAG4) est une pathologie systémique rare et polymorphe. Entre 15 % et 35 % des patients présentent des atteintes thoraciques. Nous formulons l'hypothèse que les atteintes thoraciques liées à la MAG4 peuvent être regroupées en plusieurs phénotypes distincts, selon leurs caractéristiques cliniques, scanographiques et biologiques.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude observationnelle, multicentrique et rétrospective, portant sur des patients suivis dans 11 CHU français menée au sein des filières RESPIFIL et FAI²R, du centre de référence de la MAG4 et du réseau CRISALIS. L'objectif principal était de caractériser différents phénotypes d'atteintes thoraciques selon leur présentation scanographique. L'objectif secondaire était de caractériser l'évolution de ces phénotypes. Les données ont été recueillies au moment du diagnostic et après 6±3 mois d'immunomodulateurs (IM).

Résultats : Trente-deux patients répondant aux critères diagnostiques de la MAG4 selon l'EULAR ont été inclus. Nous avons identifié quatre phénotypes thoraciques distincts. Le premier est le phénotype "Voies aériennes" (VA) (8 patients). Il est caractérisé par un épaississement des parois bronchiques, des micronodules centro-lobulaires et un trouble ventilatoire obstructif (TVO) partiellement réversible (7/8), une atteinte des glandes salivaires (7/8), des éosinophiles plus élevés ($p=0,01$) et une amélioration des IgG4 et de la CVF sous IM ($p=0,03$). Le deuxième est le phénotype "Pathologie alvéolaire" (PA) (13 patients) caractérisé par des condensations (12/13), parfois migratrices (7/12), le signe de l'Atoll (4/12), des adénopathies médiastinales calcifiées (5/12), une atteinte des séreuses (5/13) et une amélioration des IgG4 et la CVF sous IM ($p=0,02$) avec persistance de bronchectasies de traction séquellaires non évolutives (7/12). Le troisième est le phénotype "Pneumopathie interstitielle diffuse" (PID) (9 patients) marqué par un aspect en rayon de miel et des bronchectasies de traction, une DLCO plus basse ($p=0,02$), et la non-amélioration des symptômes, des IgG4, de la CVF sous IM, avec l'évolution vers une fibrose progressive (6/9). Un quatrième phénotype est le phénotype "Masse médiastinale compressive" (MC) observé chez 2 patients plus jeunes ($p=0,03$) avec TVO et adénopathies médiastinales compressives entraînant une atélectasie pulmonaire.

Conclusion : Nous avons identifié quatre phénotypes thoraciques distincts au cours de la MAG4. En particulier, le phénotype PID semblait ne pas répondre aux IM, à la différence des phénotypes VA et PA.

Mots clés : maladie des IgG4, atteinte thoracique, capacité vitale forcée, scanner thoracique.

Characterization of four phenotypes of thoracic involvement in IgG4-related disease.

ABSTRACT

Characterization of four phenotypes of thoracic involvement in IgG4-related disease.

Introduction: IgG4 related disease (IgG4-RD) is a rare, systemic, polymorphic pathology. Thoracic involvement are present for 15 % to 35 % of the patient affected by IgG4-RD and respiratory symptoms are usually nonspecific. We hypothesis that thoracic involvement linked to IgG4-RD can be classify into several distinct phenotypes, based on their clinical, radiological involvement on CT and biological characteristics.

Materials and Method: This study is observational, multicenter, retrospective and based on patient from french university hospitals, all affected by respiratory involvement linked to IgG4-RD between January 2023 and August 2025. The main objective of this study is to characterize the different phenotypes of thoracic involvement according to their CT imaging. Then, the evolution of those phenotype will be study.

Results: This study include thirty-two patients all diagnosed with IgG4-RD according to EULAR criteria. Four distinct phenotypes were identified. The first one is the “Airway” phenotype (AWP) (8 patients). It is characterised by a thickening of the bronchial wall and centrilobular micronodule, a partially reversible obstructive ventilatory defect (OVD) (7/8), a salivary gland involvement (7/8), an elevated eosinophil levels ($p=0.01$) and an improvement in IgG4 and FVC under immunomodulatory therapy ($p=0.03$). The second phenotype identified is the « Alveolar Pathology » (AP) (13 patients) and it is characterised by pulmonary consolidations (12/13), sometimes migratory (7/12), reverse halo sign (4/12), calcified mediastinal lymphadenopathy (5/12), serosal involvement (5/13) and improvement in IgG4 levels and FVC under immunomodulatory therapy ($p=0.02$), with persistent non-progressive traction bronchiectasis (7/12). The third one is the « Interstitial Lung Disease » (ILD) (9 patients) where honeycombing and traction bronchiectasis, a reduced DLCO ($p=0.02$), no improvement in symptoms of IgG4 levels or FVC under immunomodulatory therapy, and progression toward fibrotic disease (6/9) are the main features. Finally, the fourth phenotype called the « Compressing Mediastinal Mass » (CMM) was observed for 2 younger patients ($p=0.03$) with OVD and a pulmonary atelectasis caused by compressing mediastinal lymphadenopathy.

Conclusion: Four distinct thoracic phenotypes related to IgG4-RD were identified. The ILD phenotype specifically seems to be refractory to IM; unlike the AWP and AP phenotypes.

Key words: IgG4 related disease (IgG4-RD), thoracic involvement, Forced Vital Capacity (FVC), CT-scan

TABLES DES MATIERES

ABREVIATIONS	18
INTRODUCTION	19
MATERIELS ET METHODES	21
1. Contexte de l'étude	21
2. Critère de jugement principal et critères de jugements secondaires	21
3. Critères d'inclusions et de non inclusions	21
4. Recueil des données cliniques et paracliniques	21
5. Ethique	23
6. Analyse statistique	23
RESULTATS	24
1. Notre population	24
2. Groupe avec atteinte des voies aériennes (VA)	24
3. Groupe pathologie alvéolaire (PA)	25
4. Groupe pneumopathie interstitielle diffuse (PID)	25
5. Groupe masse médiastinale compressive (MC)	26
6. Tolérance et effets secondaires	26
DISCUSSION.....	28
1. Population étudiée	28
2. L'apport des autres études dans la classification de la MAG4 avec atteinte thoracique.....	28
a) Phénotype "Voie aérienne" (VA)	29
b) Phénotype "Pneumopathie alvéolaire" (PA)	30
c) Phénotype "Pneumopathie interstitielle diffuse" (PID)	32
d) Phénotype "Masse médiastinale compressive" (MC)	33
3. Les limites de l'études	33
CONCLUSION.....	35
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	36
TABLEAUX ET FIGURES.....	40
ANNEXE	53

ABREVIATIONS

ACR : American College of Rheumatology

CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés.

CV : capacité vitale, en pourcentage.

DLCO : facteur de transfert du monoxyde de carbone, en pourcentage.

DMD : discussion multidisciplinaire.

EFR : épreuve fonctionnelle respiratoire

EULAR : European League Against Rheumatis

FAI²R : filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares

F-CRIN CRISALIS : réseau national spécialisé dans l'asthme sévère.

IgG4 : immunoglobuline G 4

IM : immunomodulateur

IMC : indice de masse corporel

LT : lymphocyte T

LTh2 : lymphocyte T auxiliaire 2

LTreg : lymphocyte T régulateur

MAG4 : maladie associée aux IgG4

MC : masse médiastinale compressive

mMRC : modified Medical Research Council

PA : pneumopathie alvéolaire

PID : pneumopathie interstitielle diffuse

PIC : pneumopathie interstitielle commune

PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique

RESPIFIL : réseau de maladies pulmonaires rares

VA : atteinte des voies aériennes

VEMS : volume expiratoire maximale au cours de la première seconde expirée, en pourcentage.

INTRODUCTION

La maladie associée aux IgG4 (MAG4) est une maladie systémique rare, avec une incidence inférieure à- 1/100 000 personnes par an, touchant principalement l'homme, avec un âge médian de 60 ans. Elle peut affecter un à plusieurs organes avec un tropisme principal au niveau des ganglions lymphatiques, de la sphère pancréatico-biliaire et hépatique, de la sphère ORL (glandes lacrymales et salivaires) et au niveau rénal et rétropéritonéal (1,2).

L'aspect anatomopathologie de la MAG4 se caractérise par une infiltration lympho-plasmocytaire dense et non nécrosante, une fibrose disposée de façon storiforme et une phlébite oblitérante correspondant à des veines oblitérées par un infiltrat lympho-plasmocytaire dense (3,4). La MAG4 peut s'accompagner d'une augmentation des taux sériques d'IgG4, qui serait plus un marqueur d'activité de la maladie qu'un facteur pathogénique (5). Elle s'accompagne également d'une augmentation des plasmablastes (définis comme des cellules CD19^{low} CD38⁺ CD20⁻ CD27⁺) (6,7), des lymphocytes T auxiliaires folliculaires de type 2 (8), ainsi que d'autres cellules dont le rôle est encore débattu, comme les lymphocytes Th2, les cellules Treg et les cellules TCD4⁺ (9,10). L'American College of Rheumatology (ACR) et l'European League Against Rheumatism (EULAR) ont, en 2019, défini une nouvelle classification de la MAG4 (annexe 1) (11). Il n'existe, actuellement, pas de recommandation sur la prise en charge thérapeutique de la MAG4. Bien que cette pathologie soit très corticosensible, les rechutes sont fréquentes (12). Différents traitements sont utilisés comme épargneurs de corticoïdes - tel que le rituximab (anti-CD20) (13,14), le méthotrexate (15)...

Les atteintes thoraciques concernent 15 à 35% des patients selon les publications, et environ 13% présentent une atteinte exclusivement thoracique (16). Les symptômes pulmonaires sont non spécifiques et peuvent inclure de la toux, de la dyspnée, et des douleurs thoraciques. Ils peuvent s'accompagner de fièvre, mais les patients peuvent également être asymptomatiques. La présentation scanographique semble très hétérogène, avec des atteintes à type de nodules solides, de condensations, des bronchectasies, des atteintes péri-bronchovasculaires, des atteintes des ganglions médiastinaux, des atteintes bronchiolaires, des épaississements septaux, des réticulations et des opacités en verre dépoli (16). L'épaississement péri bronchovasculaire et septal ainsi que l'épaississement tissulaire para vertébral thoracique interviennent dans la classification de la MAG4 (11).

Plusieurs études ont proposé de classer les présentations scanographiques thoraciques de la MAG4. Inoue D. et al. décrivent quatre sous-groupes comprenant les nodules solides et/ou

masses, les opacités en verre dépoli, le syndrome interstitiel fibrosant et les atteintes bronchiques avec épaississement bronchovasculaires et des septa interlobulaires (17). Kang J. et al. proposent cinq sous-groupes d'atteintes pulmonaires en fonction des prédominances scanographiques : atteinte bronchovasculaire, nodule solide, opacité en verre dépoli diffuse, condensation alvéolaire et syndrome interstitiel fibrosant (18). Plus récemment, Muller R. et al. ont proposé une classification en sept groupes ainsi qu'un arbre diagnostique pour la MAG4 avec atteinte thoracique (16).

Cependant, ces études ont peu évalué les corrélations entre les aspects scanographiques et les caractéristiques cliniques, fonctionnelles ou biologiques. A notre connaissance, il n'y a pas d'étude qui se soit intéressée précisément à la corrélation entre les présentations scanographiques et clinico-biologiques pour déterminer un phénotypage des atteintes thoraciques de la maladie des IgG4.

Nous avons réalisé une étude rétrospective, observationnelle et multicentrique dont l'objectif principal était de déterminer l'existence de présentations distinctes des atteintes thoraciques au cours de la MAG4 en fonction de leur présentation scanographique et de comparer ces présentations aux caractéristiques cliniques, fonctionnelles et biologiques afin d'identifier des phénotypes thoraciques. L'objectif secondaire était de caractériser l'évolution de ces phénotypes.

MATERIEL ET METHODE

1. Contexte de l'étude

Cette étude est menée en collaboration avec différents CHU français, le centre de référence de la MAG4 à Marseille et avec le réseau RESPIFIL (réseau de maladies pulmonaires rares), la FAI²R (filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares) et le réseau F-CRIN CRISALIS (réseau national spécialisé dans l'asthme sévère). L'étude a été menée de janvier 2023 à août 2025. Les centres hospitaliers universitaires suivants ont participé à cette recherche : CHU de Tours, CHU de Rennes, CHU de Strasbourg, CHU d'Angers, CHU de Reims, CHU de Lille, CHU APHM de Marseille, CHU APHP centre de Bichat, CHU APHP centre d'Avicenne, CHU de Caen et le CHU de Dijon.

2. Critère de jugement principal et critères de jugements secondaires

Le critère de jugement principal est de caractériser différents phénotypes d'atteintes thoraciques selon leur présentation scanographique et leur corrélation aux présentations cliniques et biologiques. Les critères de jugements secondaires comprennent l'évolution biologique (taux de gammaglobuline, taux de polynucléaire à éosinophile et le taux d'IgG4), l'évolution scanographique, et l'évolution fonctionnelle (la capacité vitale forcée (CVF), le volume expiratoire maximale à 1 seconde (VEMS) et le facteur de transfert du monoxyde de carbone (DLCO) en pourcentage de la valeur prédite) entre avant et après 6+/- 3 mois d'immunomodulateurs (IM), pour chaque groupe.

3. Critères d'inclusions et de non inclusions

Les critères d'inclusions comprennent des patients avec un âge ≥ 18 ans et un diagnostic de MAG4 posé selon les critères de l'ACR-EULAR : *The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease* (annexe 1), des patients qui présentent une atteinte thoracique et qui ont bénéficié soit d'une surveillance simple, soit d'un traitement par immunomodulateurs.

Les personnes qui s'étaient opposées au traitement de leurs données personnelles n'étaient pas incluses dans l'étude.

4. Recueil des données cliniques et paracliniques

Pour recueillir l'ensemble des données, nous avons mené un appel à projet à l'aide des réseaux RESPIFIL, FAI²R et CRISALIS, réseaux réunissant les centres étudiant les maladies

pulmonaires rares, ainsi que les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares. Nous avons mené cet appel à projet à partir de janvier 2023 ce qui nous a permis de recueillir les dossiers provenant de 11 CHU. Nous avons également été aidés, par le centre de référence national de MAG4, situé dans le service de médecine interne du CHU de Marseille.

Nous avons recueilli de façon rétrospective les informations suivantes : les données générales sur les patients, les antécédents, les différentes atteintes d'organes de la MAG4, la documentation anatomopathologique, le statut tabagique, le score de Wallace (11), les symptômes cliniques tels que la toux, et la dyspnée classée selon mMRC, le taux de gammaglobuline et d'IgG4, le taux de polynucléaire à éosinophile, les épreuves fonctionnelles respiratoires avant et après IM ainsi que l'évolution scanographique.

Nous avons analysé l'ensemble des scanners thoraciques des patients réalisés avant le diagnostic de MAG4, puis leur évolution. Nous avons recueilli la présence ou l'absence des éléments suivants pour chaque scanner : condensation, caractère migrant des lésions, présence du signe de l'atoll, présence de verre dépoli, présence de réticulation ou présence d'épaississement des septas dans au moins 3 lobes, de bronchiectasie de traction, de rayon de miel, d'épaississement des parois bronchiques et de nodule pulmonaire. Nous avons recueilli la présence d'adénopathies médiastinales et hilaires et la présence de calcification ganglionnaire. Nous avons mesuré le plus gros ganglion (en excluant le ganglion sous carénaire). Nous avons ensuite séparé nos populations en fonction de leur atteinte thoracique scanographique prédominante : 1/atteinte des voies aériennes (VA) comprenant des épaississements des parois bronchiques et/ou des micronodules centro-lobulaires ; 2/les atteintes à type de pneumopathie alvéolaire (PA) comprenant des condensations, et/ou des masses et/ou des nodules en verre dépoli ; 3/des atteintes interstitielles (PID) comprenant des réticulation bilatérales prédominant dans les bases et/ou du rayon de miel; 4/ l'atteinte médiastinale compressive (MC) comprenant la fibrose médiastinale ou des adénopathies compressives.

Concernant les épreuves fonctionnelles respiratoires, nous avons récolté les informations concernant la CV (en % de la valeur prédite), le VEMS (en % de la valeur prédite), le rapport VEMS/CV (en %) et la DLCO (en % de la valeur prédite).

Enfin, nous avons regardé les infections et les effets secondaires au cours des traitements reçus lors du suivi.

5. Ethique

Dans le cadre de la législation française, un consentement éclairé et l'accord du Comité de Protection des Personnes ne sont pas nécessaires pour conduire une étude non interventionnelle rétrospective sur les données correspondant à la pratique courante (hors loi Jardé). Les données étaient dé-identifiées et compilées en accord avec les recommandations de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Le groupe d'éthique d'aide à la recherche clinique pour les protocoles de recherche non soumis au comité de protection des personnes du CHU de Tours, a émis un avis favorable pour cette étude le 24/07/2024. Ce projet est enregistré auprès du CHU de Tours sous le numéro 2024043.

6. Analyse statistique

Les caractéristiques des patients sont présentées sous forme de médiane [min ; max] pour les variables continues et de fréquence pour les variables catégorielles.

Compte tenu de la petite taille de la population étudiée, des tests non paramétriques ont été utilisés. Pour comparer les caractéristiques des différents phénotypes d'atteintes pulmonaires, le test de Kruskal Wallis puis le test U de Mann Whitney a été utilisé pour les variables continues non appariées et le test du Chi2 ou test de Fischer pour les variables catégorielles. Le test de Wilcoxon a été utilisé pour analyser les variables appariées telles que le taux d'IgG4, de gammaglobuline, l'éosinophilie, la CVF, le VEMS, le VEMS/CV et la DLCO avant et après traitement.

L'échantillon était trop petit pour effectuer des analyses statistiques multivariées. Les analyses statistiques étaient réalisées avec Prism 6.0 (GraphPad, San Diego, USA). Pour toutes les analyses une valeur $p < 0,05$ était considérée comme significative.

RESULTATS

1. Notre population

Parmi les 39 dossiers de patients proposés, 7 dossiers ont été exclus par manque de données (Fig. 1). La population de 32 patients inclus était composée de 23 hommes (72%) et de 9 femmes (28%), avec un âge médian au diagnostic de 66 ans [30; 84]. La majorité des patients était non-fumeur 17/32 (53%). Le score de Wallace médian au diagnostic était de 25 [11; 58] (n=31). La durée médiane de suivi était de 60 mois [3; 152]. Trois patients sont décédés (un d'une exacerbation de pneumopathie interstitielle diffuse, les deux autres d'étiologies non liées à la MAG4).

Nous avons séparé notre cohorte en 4 sous-groupes distincts en fonction de leur atteinte scanographique prédominante (Fig. 1). Les caractéristiques générales des patients des 4 groupes (VA, PA, PID, MC) sont présentées dans le tableau I, les caractéristiques scanographiques dans le tableau II, les résultats anatomopathologiques dans le tableau III. Concernant l'évolution avant et pendant le traitement, les données sont résumées dans le tableau IV. Il n'y avait pas de différence entre les groupes en terme de sexe ratio, d'IMC, de tabagisme, d'atteinte hépatopancréatique, d'atteinte rénale ou rétropéritonéale, du nombre d'atteinte extra thoracique, et du score de Wallace. Avant la première ligne de traitement, il n'y avait pas de différence en termes de toux, de dyspnée, de taux d'IgG4, de taux de gammaglobuline ou de CVF. Après la première ligne de traitement, il n'y avait pas de différence en termes de toux, de taux de PNEo, de taux de gammaglobulines, de VEMS ou de DLCO.

2. Groupe avec atteinte des voies aériennes (VA)

Les 8 patients du groupe VA avait un âge médian au diagnostic de 60 ans [51; 69]. Ces patients se différenciaient des 3 autres groupes par une atteinte de la sphère ORL sous forme d'atteinte des glandes salivaires (7 patients/8) ($p=0,015$) et un taux de polynucléaires éosinophiles au diagnostic plus élevé à 0,66 G/l [0,36; 3,5] ($p=0,011$). Les patients VA présentaient moins de polyadénopathies systémiques que ceux du groupe PA. Par définition, la présentation scanographie des patients VA avait plus d'épaississement des parois bronchiques ($p=0,001$, Fig. 3a), associé à des micronodules centro-lobulaires (4/8 patients) que les 3 autres groupes ($p=0,024$). Les patients VA présentaient au diagnostic plus de trouble ventilatoire obstructif (TVO) que les groupes PID et PA ($p=0,002$) et un VEMS diminué par rapport au groupe PA ($p=0,01$).

Les patients recevaient tous un traitement par corticoïdes inhalées. En première ligne de traitement, 4 patients avaient reçu exclusivement des corticoïdes, 1 patient une association corticoïdes/méthotrexate, 1 patient du mycophénolate mofétil et 2 patients du rituximab. La dyspnée et la toux tendaient à s'améliorer, avec la persistance de ces symptômes chez un seul patient à 6 mois. Le taux d'IgG4 diminuait significativement après traitement ($p=0,05$). La CVF à 6 mois de traitement s'améliorait ($n=7$, $p=0,028$; Fig. 2) mais 6 patients sur 7 gardaient un TVO. Le groupe VA ne montrait pas d'évolution vers de la fibrose pulmonaire. Chez quatre patients, on notait une amélioration des épaississements des parois bronchiques sans normalisation tandis que deux patients présentaient des épaississements des parois bronchiques inchangés (Fig. 3b). Deux patients non-fumeurs présentaient une évolution des micronodules vers de l'emphysème centro-lobulaire (tableau IV).

3. Groupe pathologie alvéolaire (PA)

Les 13 patients du groupe PA avaient un âge médian de 63 ans [49; 82] au diagnostic. Par définition, les atteintes scanographiques des patients PA associaient plus de condensation (11/13 ; Fig. 5a) que les autres groupes ($p=0,001$), avec un caractère migrant (7/12, $p=0,003$), parfois associé à un signe de l'atoll (4/12, Fig. 4). La présence de verre dépoli n'était significativement pas différente des 3 autres groupes. Les patients PA avaient, plus souvent, des adénopathies calcifiées que les 3 autres groupes ($p=0,041$). L'atteinte scanographique des séreuses (péricardiques et pleurales chez 5/13) n'était présente que dans le groupe PA. Les patients étaient traités par corticoïdes seuls (6/13), association corticoïde/méthotrexate (1/13), association corticoïde/rituximab (4/13), et rituximab seul (1/13). Un patient PA peu symptomatique, n'a pas reçu de traitement. La dyspnée et la toux tendaient à s'améliorer sous traitement. Le taux d'IgG4 diminuait significativement après traitement ($p=0,05$). La CVF à 6 mois de traitement s'améliorait ($n=9$, $p=0,028$; Fig.2). L'évolution des condensations était marquée soit par un retour ad integrum chez 2 patients/12, soit par la persistance de cicatrices non évolutives localisées à type de bronchectasies de traction sans critère de fibrose progressive chez 7 patients/ 12 (Fig. 5b), soit par la stabilité des nodules/condensations chez 2 patients/12 soit par une aggravation de la condensation chez 1/12 (tableau IV).

4. Groupe pneumopathie interstitielle diffuse (PID)

Les 9 patients dans le groupe PID étaient significativement plus âgés que ceux du groupe VA ($p=0,029$), avec un âge médian au diagnostic de 69 ans [61; 84]. Par définition, les patients du groupe PID avaient plus de réticulation et de bronchectasies de traction ($p=0,001$) que les 3 autres groupes.

Le rayon de miel n'était présent que dans ce groupe (6/9 patients ; Fig. 6a). Sept patient PID avaient un aspect de PIC indéterminée ; 1 patient avec un aspect évocateur de PINS et 1 patient avec un aspect de PIC probable. Les adénopathies médiastinales étaient plus grosses chez les patients PID que les patients PA ($p=0,049$) et que les patients VA ($p=0,010$). Au diagnostic, les patients PID présentaient une DLCO plus basse que dans le groupe VA ($p=0,020$). Les patients sous traitements recevaient soit des corticoïdes seuls (4/9), du rituximab avec des corticoïdes (2/9), du rituximab seul (1/9) et deux étaient en surveillance simple. L'évolution sous la première ligne de traitement des 9 patients, montrait une absence d'amélioration de la toux. La dyspnée était plus intense après IM que dans les 3 autres groupes ($p=0,030$). Il n'y avait pas de diminution significative des IgG4 sous traitement. Les patients du groupe PID étaient les seuls à avoir des critères de fibrose pulmonaire progressive (6/9 patients, $p=0,001$) (Tableau IV ; Fig. 6b). La CVF des patients PID n'était pas modifiée par les traitements (Fig. 2). Une patiente est décédée d'une exacerbation de sa pneumopathie interstitielle diffuse dans les 6 mois après l'initiation d'immunomodulateur.

5. Groupe masse médiastinale compressive (MC)

Les 2 hommes du groupe MC avait un âge de 35 ans, plus jeune que les autres groupes ($p=0,029$). Ils ne présentaient pas d'atteinte systémique en dehors des polyadénopathies systémiques. Par définition, les atteintes scanographiques principales étaient des adénopathies ou masses médiastinales compressives de plus grande taille que dans les autres groupes ($p=0,050$; Fig. 7a) entraînant un trouble de ventilation associé à de l'atélectasie en aval des adénopathies (tableau IV). Les deux patients étaient traités par corticoïdes inhalés. Un patient a été traité par corticoïde systémique avec à 6 mois une amélioration clinique et fonctionnelle respiratoire et une légère amélioration radiologique (tableau IV ; Fig. 7b). Le second patient était traité par rituximab seul, avec persistance de la symptomatologie à 6 mois et une non-amélioration fonctionnelle respiratoire (tableau IV).

6. Tolérance et effets secondaires

Dans notre cohorte les patients recevaient les immunosuppresseurs suivants : corticoïdes seuls, méthotrexate ou rituximab ou mycophénolate mofétil seul, association corticoïdes/méthotrexate ou association corticoïdes/rituximab. Aucun effet secondaire grave (hospitalisation ou décès) n'a été retrouvé.

Certains effets secondaires non graves ont été attribués aux traitements sans entraîner d'hospitalisation (une infection grippale chez un patient sous corticoïde, une infection à SARS COV2 chez un patient sous rituximab, un épisode de colique néphrétique chez un patient sous rituximab et des lombalgies, un déséquilibre de diabète et une apparition d'hypertension artérielle attribués aux corticoïdes).

DISCUSSION

1. Population étudiée

Notre étude, menée dans différents CHU français, est, à notre connaissance, la première à caractériser quatre phénotypes scanographiques d'atteintes thoraciques (VA, PA, PID, MC) de la MAG4 selon l'aspect clinique, fonctionnelle et biologique, tout en s'intéressant à l'évolution après immunomodulateurs.

Concernant notre population, elle est conforme aux données de la littérature, avec une prédominance d'hommes (72% vs 28% de femmes) et un âge médian au diagnostic de 66 ans [30; 84](19–21). Il s'agissait d'une cohorte de patients atteints de MAG4 avec une atteinte thoracique associée ou non à une atteinte systémique. L'atteinte anatomopathologique principale était un infiltrat lymphoplasmocytaire dense, retrouvé chez 27 patients sur 32 (Tableau III), et deux patients présentaient un infiltrat lymphoplasmocytaire associé à de la fibrose storiforme. Aucun patient ne présentait de phlébite ni d'artérite oblitérante telles que décrit dans la littérature (20). Le score de Wallace médian au diagnostic était de 25 [11; 58] (n=31). Ce score, bien qu'utilisé dans la littérature pour la classification des patients, n'est pas un outil diagnostique et reste peu employé en pratique clinique. Six patients sur 31 (une donnée manquante) ont été inclus dans notre cohorte malgré un score de Wallace inférieur à 20 - seuil retenu dans la classification de l'ACR/EULAR 2019 (annexe 1) - car le diagnostic de MAG4 avait été validé en discussion multidisciplinaire (DMD) et répondait aux critères diagnostiques de Muller. R et al. (16).

2. L'apport des autres études dans la classification de la MAG4 avec atteinte thoracique

Les présentations des atteintes thoraciques au cours de la MAG4 sont particulièrement hétérogènes. De manière générale, l'atteinte thoracique semble sous-diagnostiquée. En effet, deux cohortes britannique et française retrouvaient, après relecture systématique des scanners thoraciques chez des patients MAG4, une anomalie thoracique au scanner dans respectivement 41% et 70% des cas (22,23).

Plusieurs études ont tenté de classer ces atteintes thoraciques (17,18,22–27) uniquement selon la présentation scanographique principale. Inoue D. et al. décrivent quatre sous-groupes comprenant les nodules solides et/ou masses, les opacités en verre dépoli, le syndrome

interstitiel fibrosant et les atteintes bronchiques avec épaississements bronchovasculaires et des septa interlobulaires (17). Kang J. et al. proposent cinq sous-groupes définis selon la prédominance scanographique : l'atteinte bronchovasculaire, les nodules solides, les opacités en verre dépoli diffuses, les condensations alvéolaires et le syndrome interstitiel fibrosant (18). Plus récemment, Muller R. et al. ont proposé une classification en sept groupes ainsi qu'un arbre diagnostique pour les atteintes thoraciques dans la MAG4 (16). Enfin, dans une revue générale de la littérature, Morales A. et al. rapportent que les formes les plus fréquemment rencontrées sont la pseudo-tumeur inflammatoire, la pneumopathie interstitielle et la pneumopathie organisée (25).

a) Phénotype « Voie aérienne » (VA)

Plusieurs études ont observé des patients MAG4 pouvant correspondre à notre phénotype « d'atteinte des voies aériennes » (VA). La présentation scanographique de ces patients est habituellement décrite sous la forme d'épaississement bronchovasculaire et serait la plus fréquente des atteintes thoraciques (17,22,27). Nous n'avons pas utilisé ce terme « épaississement bronchovasculaire » dans notre étude car il pourrait évoquer une atteinte artérielle pulmonaire. Nous avons préféré le terme « d'épaississement des parois bronchiques » qui reflète mieux la présentation clinique avec la présence d'une dyspnée sifflante, la notion d'asthme et le trouble ventilatoire obstructif au diagnostic retrouvé chez sept patients sur huit dans notre étude. Cependant, le TVO n'était pas retrouvé dans toutes les études. En effet, Matsui S. et al. concluent que seulement 4 patients sur 18 présentaient un TVO au diagnostic (27). Plusieurs autres « cas-report » de patients MAG4 se comportant comme des patients asthmatiques pourraient correspondre à ce phénotype (28–30). Nous suspectons que l'épaississement des parois bronchiques pourrait être le résultat d'une inflammation de type Th2.

En effet, au cours de la MAG4, une inflammation de type Th2 est impliquée, avec une augmentation de l'IL-4, IL-5 et IL-13 dans le sérum des patients (31). Cette production d'IL-4 et IL-5 conduit à un changement de classe d'immunoglobulines et à une production accrue d'IgG4 et d'IgE (32). Par ailleurs, il a été démontré que les lymphocytes B de patients MAG4 produisent des taux élevés d'éotaxin-1, un chimioattractant des éosinophiles (33). L'infiltration à PNEo des parois bronchiques pourrait expliquer les symptômes d'asthme chez ces patients. Les patients VA présentaient des taux de polynucléaires éosinophiles sériques plus importants que les trois autres groupes (tableau IV). Trois des huit patients VA présentaient des biopsies

bronchiques avec une infiltration lymphoplasmocytaire. Cependant, une relecture spécifique des lames de ces biopsies bronchiques serait intéressante pour rechercher une infiltration à PNEo. L'épaississement des parois bronchiques pourrait aussi être en lien avec une infiltration des lymphatiques pouvant alors expliquer l'association à des épaississements des septa interlobulaires chez deux patients sur huit et comme cela est décrit par Inoue D. et al. (17).

Sous immunomodulateurs, les patients VA s'amélioraient cliniquement et sur le plan fonctionnel (Fig. 2) mais six patients sur sept gardaient un TVO. Kang J. et al. présentaient sept patients avec une « atteinte bronchovasculaire » traités soit par corticoïdes seuls soit par une association corticoïde/azathioprine (18). Tout comme nous, ils n'ont observé qu'une amélioration partielle ou une stabilité sous IM chez l'ensemble de leur sept patients du groupe « bronchovasculaire ». Moussiegt A. et al. comparent les évolutions sous traitement de patients présentant une MAG4 « éosinophilique » à des patients MAG4 « non éosinophilique », et observent plus de rechutes chez les patients avec éosinophilie (34). Une étude sur le dupilumab incluant sept patients avec atteinte respiratoire sévère de type asthme ou polypose nasosinusienne dans le cadre d'une MAG4, conclut à une réponse complète après traitement chez trois patients sur sept et partielle chez les quatre autres (35).

b) Phénotype « Pneumopathie alvéolaire » (PA)

Nous avons inclus dans un même groupe « Phénotype alvéolaire » des patients présentant des condensations pulmonaires, parfois avec des masses pulmonaires et des nodules en verre dépoli en raison de critères cliniques communs (patients peu symptomatiques et épreuves fonctionnelles respiratoires peu pathologiques au diagnostic, tableau IV). Dans la classification de Muller R. et al. les atteintes de type de nodule solide (33% des atteintes pulmonaires) étaient séparées de celles de type condensation (25% des cas) (22). Kang. J et al., en décrivant une cohorte de 37 patients MAG4 en Corée du Sud, la divisent en cinq sous-groupes dont un groupe avec atteinte nodulaire en verre dépoli prédominante et un second avec des condensations alvéolaires (18). Comme ces deux présentations reflètent une atteinte du compartiment alvéolaire, nous avons préféré regrouper ces deux entités dans le groupe PA. Différentes études séparent aussi les atteintes de type de verre dépoli des autres atteintes (17,18,22). Cependant, l'aspect en verre dépoli, lorsqu'il n'est pas sous forme nodulaire, n'est pas très spécifique et peut représenter une atteinte du compartiment alvéolaire mais aussi un trouble de ventilation par atteinte bronchiolaire ou une atteinte interstitielle fibrosante. Ainsi, dans notre cohorte, la

présence de verre dépoli sur le scanner n'était pas significativement différente ni discriminante en fonction des groupes (PA, VA et PID, tableau II).

Nous pensons que certaines condensations de ce groupe pourraient correspondre à de la pneumopathie organisée en raison des aspects scanographiques (des condensations, du caractère migrateur et de la présence d'un signe de l'atoll), mais aussi en raison de la corticosensibilité. La pneumopathie organisée a été retrouvée sur des biopsies pulmonaires de patients MAG4 dans plusieurs études (18,25,36). La pneumopathie organisée représenterait une manifestation thoracique "aiguë" de la MAG4 (ou exacerbation) probablement très inflammatoire pouvant s'accompagner d'épanchements des séreuses comme retrouvé chez cinq patients sur 12 dans notre étude. Plusieurs « cas-report » rapportent la présence d'épanchements pleuraux associés à différentes atteintes pulmonaires (masse, opacité en verre dépoli, atteinte ganglionnaire médiastinale) (37,38).

Ainsi, il est proposé que la MAG4 soit une pathologie qui pourrait évoluer avec une première phase inflammatoire (39). Une expansion oligoclonale des plasmablastes entraînerait, initialement, une stimulation des lymphocytes B et T, induisant de l'inflammation mais aussi des macrophages de type M2 et des PNEo capables de sécréter des protéines cytotoxiques contribuant aux dommages tissulaires (9,33,39,40). On peut concevoir que cette agression au niveau alvéolaire pourrait induire une pneumopathie organisée et que les immunomodulateurs puissent être bénéfiques pour ces lésions. Cela expliquerait l'amélioration de nos patients PA sur le plan clinique, fonctionnel, et scanographique avec une baisse du taux d'IgG4 sous IM. Il existe peu de données dans la littérature sur l'évolution, sous traitement, des atteintes de type pneumopathie organisée. Kang J. et al. présentent, sous immunomodulateur, une amélioration de la CVF chez trois des cinq patients MAG4 atteints de pneumopathie organisée (18).

A notre connaissance et de manière étonnante, nous décrivons pour la première fois, une fréquence élevée de calcifications ou d'augmentation de la densité des adénopathies médiastinales sur les scanners initiaux de patients MAG4 (9/32 patients) et en particulier dans le groupe PA (5/12 patients). Cela évoquerait une réaction « inflammatoire » ganglionnaire ancienne précédant les symptômes ayant conduit à la réalisation du premier scanner thoracique. Ces ganglions pourraient hypothétiquement être le lieu de la réaction immunitaire « trigger » induisant la MAG4.

Il est aussi proposé que la MAG4 évolue vers une seconde phase fibrosante (39). Seuls deux de nos 12 patients PA avaient une réponse complète aux IM avec un retour ad integrum du parenchyme pulmonaire. Tout comme Kang J. et al. dont 8/10 patients avec condensations alvéolaires et 7/7 avec nodules solides n'ont qu'une réponse partielle ou une stabilité aux IM, la majorité de nos patients PA (7/12) gardaient des lésions pulmonaires cicatricielles constituées de bronchectasies de traction et de réticulations. Cependant, ces lésions n'étaient pas évolutives et les patients PA n'avaient pas les caractéristiques de fibrose progressive.

c) Phénotype « Pneumopathie interstitielle diffuse » (PID)

Le premier cas clinique décrivant une pneumopathie interstitielle diffuse avec un aspect de rayon de miel dans le cadre d'une MAG4 a été publié en 2004 (41). Dans notre cohorte, on retrouve neuf patients avec une atteinte de type pneumopathie interstitielle diffuse. Les atteintes scanographiques prédominantes étaient le rayon de miel (6/9 patients), la présence de réticulations et les bronchectasies de traction (Tableau II). Dans la littérature, l'atteinte interstitielle fibrosante est moins fréquente que les autres formes (- 2 patients sur 13 dans l'étude d'Inoue D. ; 5 patients sur 37 dans l'étude de Kang J. ; aucun patient dans l'étude de Matsui S.) (17,18,27). Muller R. et al. ont analysé 48 scanners, rapportant la présence de bronchectasies chez 19 % des patients, de rayons de miel chez 15 % et de réticulations également chez 15 % des cas (22). Bien que les bronchectasies étaient significativement plus fréquentes dans le groupe PID, nous avons trouvé qu'elles pouvaient aussi n'être que le reflet d'une cicatrice post inflammatoire dans le groupe PA. En revanche, la présence de rayon de miel n'était observée que dans le groupe PID et représenterait le meilleur aspect scanographique discriminant de ce groupe. Les EFR des patients PID montraient aussi des anomalies fonctionnelles particulières avec une tendance à un syndrome restrictif et une DLCO plus basse que les trois autres groupes (Tableau IV).

La présence de plus grosses adénopathies médiastinales dans le groupe PID par rapport aux groupes VA et PA n'est peut-être que le reflet d'un biais diagnostique. La recherche de MAG4 n'est généralement pas intégrée dans la démarche diagnostique d'une PID. Toutefois, chez les patients de notre groupe PID, le bilan étiologique a pu être mené de façon plus approfondie soit en raison d'aspect scanographique évoquant un pattern de PIC indéterminé ou en raison de la présence d'adénopathies volumineuses.

La MAG4 se caractérise habituellement par une très bonne réponse aux immunomodulateurs (12–14) comme observé dans les groupes VA et PA. Cependant, dans le groupe PID de notre

cohorte, les patients n'ont pas d'amélioration significative de la toux, de la dyspnée, des EFR et du taux d'IgG4. Au contraire, sept patients sur neuf présentent une aggravation de la fibrose au scanner et six patients sur neuf ont des critères de fibrose progressive sous IM. Une patiente est décédée d'une exacerbation de sa fibrose pulmonaire. Muller R. et al. rapportent que le sous-groupe pathologie interstitielle est le seul qui ne s'améliore pas sous IM (22). Kang J. et al. observent que trois des cinq patients de leur groupe « pneumopathie interstitielle » restaient stables après 1 an d'IM et une amélioration partielle était retrouvée chez les deux autres.

Dans ces conditions de non-réponse aux IM dans le groupe PID, des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer les facteurs contribuant à l'apparition d'une fibrose progressive chez ces patients PID : facteurs génétiques (MUC5B, longueur des télomères ...), facteurs professionnels ou environnementaux (tabac) ... Pour ces patients PID au cours de la MAG4 avec résistance aux IM et mauvais pronostic pulmonaire, il pourrait se discuter une intensification des traitements immunomodulateurs ou l'essai d'antifibrosants.

d) Phénotype « Masse médiastinale compressive » (MC)

Le groupe avec atteinte médiastinale compressive, est peu décrit dans la littérature. Même si la présence d'adénopathie médiastinale est très fréquente (42), une forme d'adénopathie médiastinale compressive ou de fibrose médiastinale ou de médiastinite reste rare (43,44). Il est difficile de déterminer les caractéristiques de ce groupe et son évolution à partir de seulement deux cas dans notre série.

3. Les limites de l'étude

Il existe cependant plusieurs limites à cette étude. Il s'agit d'une étude rétrospective, impliquant une perte de données, associée à un faible effectif - entraînant une faible puissance. Un complément de cette étude avec un effectif plus important permettrait de conforter nos résultats.

Il existe une différence dans la symptomatologie au diagnostic. En effet, dans notre étude, la toux était retrouvée chez 19 patients sur 32, soit 60% ce qui est concordant avec la littérature, mais la dyspnée selon mMRC ≥ 1 était retrouvée chez 19 patients sur 32 (60%) ce qui est plus fréquent que dans les autres articles. En effet, Inoue D. et al. ont rapporté 13 patients atteints de MAG4 avec 53% d'entre eux se plaignant de toux et 30% de dyspnée (17).- Sun X. et al. ont décrit 17 patients avec une atteinte pulmonaire : 64% présentaient une toux et 29% de la dyspnée (45).

Concernant les atteintes extra-respiratoires, on a retrouvé une majorité d'atteinte digestive dans la littérature, ce qui était moins fréquent dans notre cohorte (seulement cinq patients sur 32, tableau I) (23). La prévalence des symptômes respiratoires associée à la faible proportion de symptômes extra-respiratoires peut s'expliquer par le recrutement majoritairement réalisé par des pneumologues et non par d'autres spécialités (internistes, gastro-entérologues).

Dans la littérature, on retrouve de multiples descriptions de cas cliniques correspondant à nos quatre phénotypes. Cependant, d'autres formes, non observées dans notre cohorte, ont également été rapportées comme un cas d'hypertension pulmonaire lié à une MAG4 (46) ou un cas de forme kystique (47). Les formes pseudo-tumorales étaient peu représentées dans notre cohorte (seulement deux patients dans le groupe PA et les deux patients du groupe MC), alors que de nombreux cas cliniques sont rapportés dans la littérature (48–50).

CONCLUSION

La classification des atteintes thoraciques de MAG4 selon leur aspect clinique, scanographique et selon leur évolution nous a permis d'identifier quatre phénotypes distincts. Cette distinction semble importante en termes de pronostic, avec en particulier le phénotype PID qui semblait moins bien répondre aux traitements proposés et présentait une dégradation au niveau clinique et scanographique. Des études complémentaires sont nécessaires pour comprendre les mécanismes physiopathologiques menant aux différents phénotypes et pour adapter les stratégies thérapeutiques selon les risques pronostiques différents.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*. 2003;38(10):982–4.
2. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol*. 2006 Jun 1;41(7):613–25.
3. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-Related Disease. *New England Journal of Medicine*. 2012 Feb 9;366(6):539–51.
4. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012 Sep;25(9):1181–92.
5. Lighaam LC, Aalberse RC, Rispens T. IgG4-Related Fibrotic Diseases from an Immunological Perspective: Regulators out of Control? *Int J Rheumatol*. 2012;2012:789164.
6. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, Mahajan VS, Torre ED, Lee H, et al. Plasmablasts As A Biomarker For IgG4-Related Disease, Independent Of Serum IgG4 Concentrations. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):190–5.
7. Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, Sekigami Y, Carruthers M, Wallace ZS, et al. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Sep;134(3):679–87.
8. Akiyama M, Yasuoka H, Yamaoka K, Suzuki K, Kaneko Y, Kondo H, et al. Enhanced IgG4 production by follicular helper 2 T cells and the involvement of follicular helper 1 T cells in the pathogenesis of IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jul 13;18:167.
9. S K, S N, Y T. Immunophenotype involved in IgG4-related disease. *Modern rheumatology* 2019 Mar [cited 2025 Feb 20];29(2).
10. Mattoo H, Mahajan VS, Maehara T, Deshpande V, Della-Torre E, Wallace ZS, et al. Clonal expansion of CD4(+) cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Sep;138(3):825–38.
11. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi HK, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020 Jan 1;79(1):77–87.
12. Masaki Y, Matsui S, Saeki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, et al. A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. *Modern Rheumatology*. 2017 Sep 3;27(5):849–54.
13. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, Witzig TE, Wallace ZS, Hart PA, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1171–7.

14. Ebbo M, Grados A, Samson M, Groh M, Loundou A, Rigolet A, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One*. 2017;12(9):e0183844.
15. Della-Torre E, Campochiaro C, Bozzolo EP, Dagna L, Scotti R, Nicoletti R, et al. Methotrexate for maintenance of remission in IgG4-related disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Oct;54(10):1934–6.
16. Muller R, Ebbo M, Habert P, Daniel L, Briantais A, Chanez P, et al. Thoracic manifestations of IgG4-related disease. *Respirology*. 2023 Feb;28(2):120–31.
17. Inoue D, Zen Y, Abo H, Gabata T, Demachi H, Kobayashi T, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology*. 2009 Apr;251(1):260–70.
18. Kang J, Park S, Chae EJ, Song JS, Hwang HS, Kim SJ, et al. Long-term clinical course and outcomes of immunoglobulin G4-related lung disease. *Respir Res*. 2020;21:273.
19. Al-Khalili OM, Erickson AR. IgG-4 Related Disease: An Introduction. *Mo Med*. 2018;115(3):253–6.
20. Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol*. 2010 Dec;34(12):1812–9.
21. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S, et al. IgG4-Related Disease: Baseline clinical and laboratory features in 125 patients with biopsy-proven disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Sep;67(9):2466–75.
22. Muller R, Habert P, Ebbo M, Graveleau J, Groh M, Launay D, et al. Thoracic involvement and imaging patterns in IgG4-related disease. *Eur Respir Rev*. 2021 Oct 6;30(162):210078.
23. Corcoran JP, Culver EL, Anstey RM, Talwar A, Manganis CD, Cargill TN, et al. Thoracic involvement in IgG4-related disease in a UK-based patient cohort. *Respir Med*. 2017 Nov;132:117–21.
24. Campbell SN, Rubio E, Loschner AL. Clinical Review of Pulmonary Manifestations of IgG4-related Disease. *Annals ATS*. 2014 Nov;11(9):1466–75.
25. Morales AT, Cignarella AG, Jabeen IS, Barkin JS, Mirsaeidi M. An update on IgG4-related lung disease. *European Journal of Internal Medicine*. 2019 Aug 1;66:18–24.
26. Saraya T, Ohkuma K, Fujiwara M, Miyaoka C, Wada S, Watanabe T, et al. Clinical characterization of 52 patients with immunoglobulin G4-related disease in a single tertiary center in Japan: Special reference to lung disease in thoracic high-resolution computed tomography. *Respir Med*. 2017 Nov;132:62–7.
27. Matsui S, Hebisawa A, Sakai F, Yamamoto H, Terasaki Y, Kurihara Y, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: Clinicoradiological and pathological features. *Respirology*. 2013;18(3):480–7.
28. Sekiguchi H, Horie R, Aksamit TR, Yi ES, Ryu JH. Immunoglobulin G4-Related Disease Mimicking Asthma. *Canadian Respiratory Journal*. 2013;20(2):619453.

29. Ito S, Ko SBH, Morioka M, Imaizumi K, Kondo M, Mizuno N, et al. Three Cases of Bronchial Asthma Preceding IgG4-Related Autoimmune Pancreatitis. *Allergy International*. 2012;61(1):171–4.
30. Wang X, Wan J, Zhao L, Da J, Cao B, Zhai Z. IgG4-related disease with tracheobronchial miliary nodules and asthma: a case report and review of the literature. *BMC Pulm Med*. 2019 Oct 30;19:191.
31. D'Astous-Gauthier K, Ebbo M, Chanez P, Schleinitz N. Implication of allergy and atopy in IgG4-related disease. *World Allergy Organ J*. 2023 Apr 17;16(4):100765.
32. Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ*. 2020 Jun 16;369:m1067.
33. Della-Torre E, Rigamonti E, Perugino C, Sain SB, Sun N, Kaneko N, et al. B lymphocytes directly contribute to tissue fibrosis in IgG4-Related Disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Mar;145(3):968-981.e14.
34. Moussiegt A, Müller R, Ebbo M, Grados A, Graveleau J, Ackermann F, et al. IgG4-related disease and hypereosinophilic syndrome: Overlapping phenotypes. *Autoimmunity Reviews*. 2021 Sep 1;20(9):102889.
35. Finet F, Sesé L, Abad S, Walter O, Raherison-Semjen C, Aouba A, et al. Efficacy and glucocorticoid sparing of dupilumab in IgG4-related disease: a case series and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2025 May 31;
36. Suzuki H, Watanabe M, Ara T, Nishizuka M, Morita M, Sato C, et al. Immunoglobulin G4-related Lung Disease Accompanied by Organizing Pneumonia. *Internal Medicine*. 2013;52(18):2105–11.
37. Xia N, Wang W, Zhang W, Li Y, Nie XH. IgG4-related lung disease with pulmonary lesions and recurrent pleural effusion: A case of report. *Radiol Case Rep*. 2025 Aug;20(8):3820–5.
38. Wand O, Fox BD, Shtraichman O, Moreh-Rahav O, Kramer MR. Non-tuberculous, adenosine deaminase-positive lymphocytic pleural effusion: Consider immunoglobulin G4-related disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2020;37(2):225–30.
39. Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Dec;16(12):702–14.
40. Perugino CA, Kaneko N, Maehara T, Mattoo H, Kers J, Allard-Chamard H, et al. CD4+ and CD8+ cytotoxic T lymphocytes may induce mesenchymal cell apoptosis in IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jan;147(1):368–82.
41. Taniguchi T, Ko M, Seko S, Nishida O, Inoue F, Kobayashi H, et al. Interstitial pneumonia associated with autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2004 May;53(5):770; author reply 770-771.
42. Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, Hamano H, Ueda K, Momose M, et al. Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur J Radiol*. 2010 Nov;76(2):228–38.

43. Rossi GM, Emmi G, Corradi D, Urban ML, Maritati F, Landini F, et al. Idiopathic Mediastinal Fibrosis: a Systemic Immune-Mediated Disorder. A Case Series and a Review of the Literature. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Jun;52(3):446–59.
44. Bemanian MH, Bahrami S, Arshi S, Rezaeifar A, Nabavi M, Fallahpour M, et al. High Level of IgG4 in a Patient with Extensive Pulmonary Involvement. *Iran J Immunol*. 2021 Jun;18(2):158–62.
45. Sun X, Liu H, Feng R, Peng M, Hou X, Wang P, et al. Biopsy-proven IgG4-related lung disease. *BMC Pulm Med*. 2016 Dec;16(1):1–7.
46. Ishida M, Miyamura T, Sato S, Kimura D, Suematsu E. Pulmonary arterial hypertension associated with IgG4-related disease. *Intern Med*. 2014;53(5):493–7.
47. Mikumo H, Hamada N, Harada E, Yanagihara T, Ogata S, Yabuuchi H, et al. A case of immunoglobulin G4-related respiratory disease with multiple lung cysts: A case report. *Respir Med Case Rep*. 2017;21:89–92.
48. Park DY, Kim SY, Bae SH, Lee JY. Immunoglobulin G4-Related Lung Disease Mimicking Lung Cancer: Two Case Reports. *J Korean Soc Radiol*. 2022 Sep;83(5):1168–74.
49. Gleeson M, McEnery T, Gaine S. IgG4 disease mimicking lung cancer. *QJM*. 2024 May 1;117(5):380–1.
50. XIE L jun, LI J fang, LIU Z, ZHANG F, ZHAO C, QIN L ping, et al. Immunoglobulin G4-Related Lung Disease Presenting as Lung Cavitating Mass and Mimicking Lung Cancer. *Arch Rheumatol*. 2017 Sep 13;32(4):365–9.

TABLEAUX ET FIGURES

Tableau I : Résumé des caractéristiques de la population.

	PA (n=13)	PID (n=9)	VA (n=8)	MC (n=2)	P
Sexe H/F	9/4	7/2	5/3	2/0	0,722
IMC au diagnostic (Kg/m2)	25 [18; 40,8]	26 [23; 30]	27 [20; 41]	34	0,097
Age moyen au diagnostic (ans)	63 [49; 82]	69 [61; 84]	60 [51; 69]	35	0,029
Tabac (non- fumeur/ex fumeur)	6/7	5/3	5/3	1/1	0,646
Quantité de tabac (paquet-année)	30 [5; 60]	30 [20; 40]	10 [2; 40]	1 [0 ; 1]	0,807
Atteinte hépato- pancréatite	2/13	1/9	2/8	0/2	0,760
Atteinte rétropéritonéale et néphrite	4/13	2/9	1/8	0/2	0,665
Polyadénopathies systémiques	12/13	6/9	3/8	2/2	0,032
Atteintes ORL Dont des glandes salivaires	3/13 1/13	3/9 3/9	7/8 7/8	0/2 0/2	0,015
Autres atteintes*	3/13	1/9	3/8	0/2	0,432
Score de Wallace moyen ** (n=12)	22[11; 58]	26 [21; 36]	33 [21; 43]	22 [18, 25]	0,063

*autres atteintes comprenant deux atteintes péricardiques, une atteinte oculaire, et une forme systémique comprenant une pachyméningite, une atteinte rhumatologique et une atteinte cutané.

** Annexe 1. Un cas répond aux critères de classification pour MAG4 si les critères d'entrée sont remplis, aucun critère d'exclusion n'est présent et un total des points d'inclusion ≥ 20 (spécificité 99%, sensibilité 85%).

H : Homme ; F : Femme ; VA : atteinte des voies aériennes, PA : pathologie alvéolaire, MC : masse médiastinale compressive, PID : pneumopathie interstitielle diffuse.

Tableau II : Caractéristiques scanographiques en fonction de chaque phénotype au diagnostic.

	PA (n=13)	PID (n=9)	VA (n=8)	MC (n=2)	P
Condensation(s)	11/13	0/9	0/8	0/2	0,001
Verre dépoli	9/13	6/9	2/8	0/2	0,078
Caractère migrant	7/12	0/9	0/8	0/2	0,003
Signe de l'atoll	4/12	0/9	0/8	0/2	0,064
Réticulations	4/12	9/9	0/8	0/2	0,001
Bronchectasies de traction	8/12	9/9	0/8	0/2	0,001
Rayons de miel	0/12	6/9	0/8	0/2	0,001
Epaississements des parois bronchiques	5/12	1/9	8/8	1/2	0,001
Epaississements des septa interlobulaires	2/12	1/9	2/8	0/2	0,050
Nodules centro-lobulaires	3/12	0/9	4/8	0/2	0,024
Taille ganglion (mm)	15 [2; 27]	22 [10; 28]	9 [2; 23]	44 [39 ;48]	0,004
Calcification ganglionnaire	5/12	1/9	1/8	2/2	0,041
Atteinte des séreuses	5/13	0/9	0/8	0/2	0,034
Epaississement tissulaire para vertébral thoracique	1/13	1/9	2/8	0/2	0,756

VA : atteinte des voies aériennes, PA : pathologie alvéolaire, MC : masse médiastinale compressive, PID : pneumopathie interstitielle diffuse.

Tableau III : Anatomopathologie prédominante en fonction de chaque sous-groupe et organe biopsié au diagnostic.

	Organe biopsié	Anatomopathologie principale
PA (n=13)	Poumon : 7/13 Adénopathie médiastinale : 2/13 Atteinte extra-respiratoire : Rein 1/13, vésicule biliaire 1/13, valve cardiaque : 1/13, pancréas : 1/13.	11 patients : infiltrat lymphoplasmocytaire. 1 patient : infiltrat lymphoplasmocytaire et fibrose storiforme. 1 donnée manquante.
PID (n=9)	Poumons : 6/9 +/- adénopathies médiastinales : 2/9. Glandes salivaires accessoires ou parotide : 2/9 Ganglion sus claviculaire : 1/9	7 patients : infiltrat lymphoplasmocytaire. 1 patient : infiltrat lymphoplasmocytaire et fibrose storiforme. 1 biopsie non contributive.
VA (n=8)	Bronchique : 3/8 +/- colique : 1/8 Poumon : 1/8 Paupière : 1/8 Voie biliaire principal : 1/8 Glandes salivaires : accessoires ou sous maxillaire : 2/8	7 patients : infiltrat lymphoplasmocytaire. 1 biopsie non contributive.
MC (n=2)	Bronchique : 1/2 Adénopathies médiastinale : 1/2	2 patients : infiltrat lymphoplasmocytaire.

VA : atteinte des voies aériennes, PA : pathologie alvéolaire, MC : masse médiastinale compressive, PID : pneumopathie interstitielle diffuse.

Tableau IV : Evolution clinique, biologique et des épreuves fonctionnelles respiratoires avant et pendant la première ligne de traitement en fonction de chaque phénotype.

	PA (n=13)	PID (n=9)	VA (n=8)	MC (n=2)	P
Présence de toux	8/13	5/9	4/8	2/2	0,628
Présence de dyspnée (mMRC 0/I/II/III/IV)	6/6/1/0/0	3/2/2/2/0	4/2/1/1/0	0/0/2/0/0	0,113
Taux IgG4 (g/l)	2,7 [0,6; 9,3] (n=9)	4,6 [1,2; 34,8] (n=8)	5,8 [1,9; 8,3]	1,045 [0,1; 1,99]	0,146
Taux de gammaglobuline (g/l)	20 [8; 38] (n=9)	19 [9; 36] (n=8)	15 [11; 26]	16,7 [9,7; 23,7]	0,442
Taux de PNEo (Giga/l)	0,23 [0,0; 1,10] (n=9)	0,19 [0,07; 0,80] (n=8)	0,66 [0,36; 3,5]	0,18 [0,14; 0,23]	0,011
CVF initiale (% valeur prédite)	94 [58; 137]	78 [50; 98]	98 [56; 126]	60 [48; 72]	0,072
VEMS/CV initial (%)	79 [56; 96]	82 [74 ; 98]	56 [42; 78]	71 [69; 73]	0,002
VEMS initial (% valeur prédite)	92 [62; 144]	78 [51; 116]	64 [36; 95]	51 [40; 63]	0,033
DLCO initial (% valeur prédite)	67 [62; 102] (n=11)	56 [40; 74]	84 [55; 113]	74 (n=1)	0,049
Premières lignes de traitements	6 corticoïdes seul 1 association corticoïdes et méthotrexate 4 associations corticoïdes et rituximab. 1 rituximab seul 1 surveillance	4 corticoïdes seul 2 associations corticoïdes et rituximab 1 rituximab seul 2 surveillances	4 corticoïdes seul. 1 association corticoïde/méthotrexate. 1 mycophénolate mofétil 2 rituximab	1 corticoïde seul 1 rituximab seul	
Présence de toux à 6+/- 3 mois	3/13	6/9	1/8	1/2	0,211
Présence de dyspnée à 6+/- 3 mois (mMRC 0/I/II/III/IV)	9/2/2/0/0	1/2/5/0/1	7/1/0/0/0	1/1/0/0/0	0,030
Taux IgG4 (g/l) à 6 +/- 3 mois	1,4 [0,6;3,8] (n=6)	4,5 [1,9; 6,6] (n=5)	1,7 [0,5; 3,5] (n=6)	0,66 [0,07; 1,261]	0,059

Taux de PNEo (Giga/l)	0,07 [0; 0,85] (n = 7)	0,12 [0; 1,56] (n=5)	0,44 [0,20; 5,86]	0,06 [0,01; 0,11]	0,086
CVF à 6+/- 3 mois (% valeur prédite)	109 [75; 126] (n=9)	76 [50; 96] (n=7)	107 [97; 128] (n=7)	63 [47; 79]	0,011
VEMS/CV à 6+/- 3 mois (%)	75 [56; 86] (n=9)	83 [72;98] (n=7)	60 [38; 67] (n=7)	75 [36; 115]	0,003
VEMS à 6+/-3 mois (% valeur prédite)	90[67; 112] (n=9)	73[53;116] (n=7)	78 [39; 86] (n=7)	70 [60; 80]	0,489
DLCO à 6+/- 3 mois (% valeur prédite)	60 [40;98] (n=7)	53 [35, 92] (n=7)	92 [55; 114] (n=4)	92 [80; 105]	0,079
Evolution des atteintes scanographiques	Evolution vers des lésions fibrosantes non évolutives chez 7 patients sur 12, retour ad integrum chez 2 patients sur 12, stabilité des lésions chez 2 patients sur 12 et aggravation chez 1 patient sur 12	Majoration des lésions fibrosantes chez 6 patients sur 9, lésions fibrosantes non évolutives chez 1 patient sur 9, lésions de PID stable chez 1 patient sur 9, 1 patient décédé.	Stabilité des épaissements des parois bronchiques chez 2 patients sur 8, diminution des lésions chez 4 patients sur 8, évolution vers des lésions emphysémateuses chez 2 patients sur 8. Apparition de fibrose pulmonaire : 0/8.	Stabilité des lésions avec persistances des adénopathies. Apparition de fibrose pulmonaire : 0/2.	

VA : atteinte des voies aériennes, PA : pathologie alvéolaire, MC : masse médiastinale compressive, PID : pneumopathie interstitielle diffuse.

Légendes des figures

Figure 1 : Diagramme de flux de la population.

Figure 2 : Evolution de la CVF, avant et après traitement à 6 +/- 3 mois, en fonction de chaque phénotype.

Figure 3 : Phénotype VA : Amélioration partielle de l'épaississement des parois bronchiques entre 2024 (Fig. 3a) et mars 2025 (Fig. 3b).

Figure 4 : Phénotype PA: Evolution d'une condensation avec aspect de halo inversé entre juillet 2021 (Fig. 4a), septembre 2021 (Fig. 4b) et décembre 2021 (Fig. 4c).

Figure 5 : Phénotype PA: Evolution d'une condensation parenchymateuse vers des séquelles à type de bronchectasies de traction et réticulations non progressives chez un patient du groupe PA entre 2012 (Fig. 5a) et 2021 (Fig. 5b).

Figure 6 : Phénotype PID: Aggravation du rayon de miel entre septembre 2016 (Fig. 6a) et aout 2017 (Fig. 6b).

Figure 7 : Phénotype MC: Amélioration de la taille des adénopathies médiastinales et diminution de la compression sur les bronches proximales sous IM entre octobre 2023 (Fig. 7a) et juillet 2024 (Fig. 7b).

Figure 1

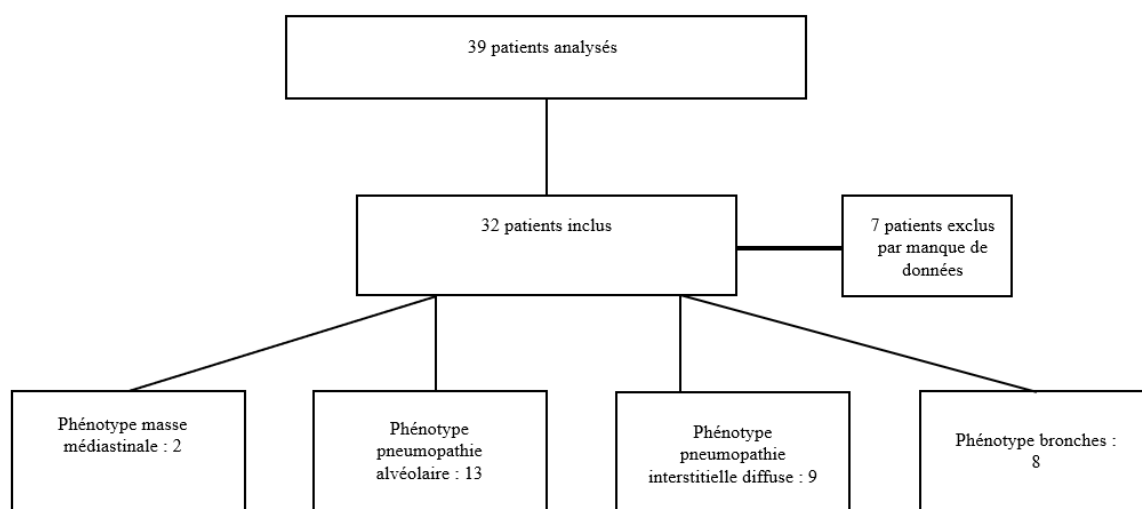


Figure 2

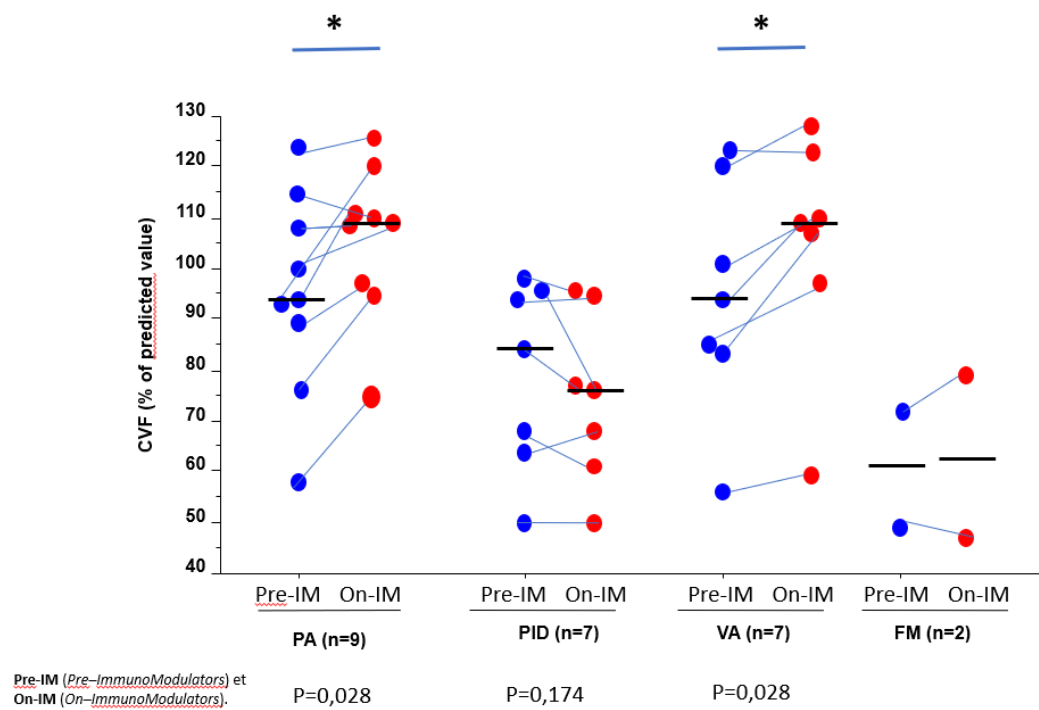


Figure 3

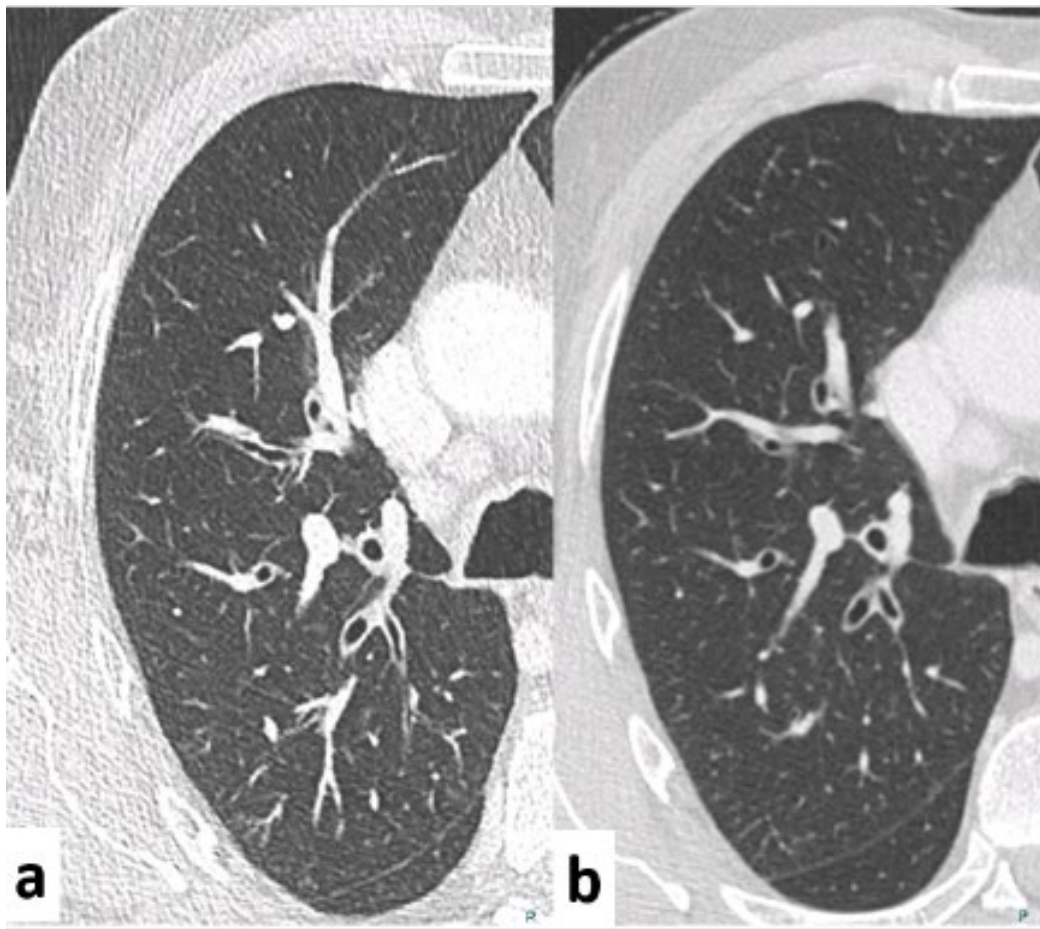


Figure 4

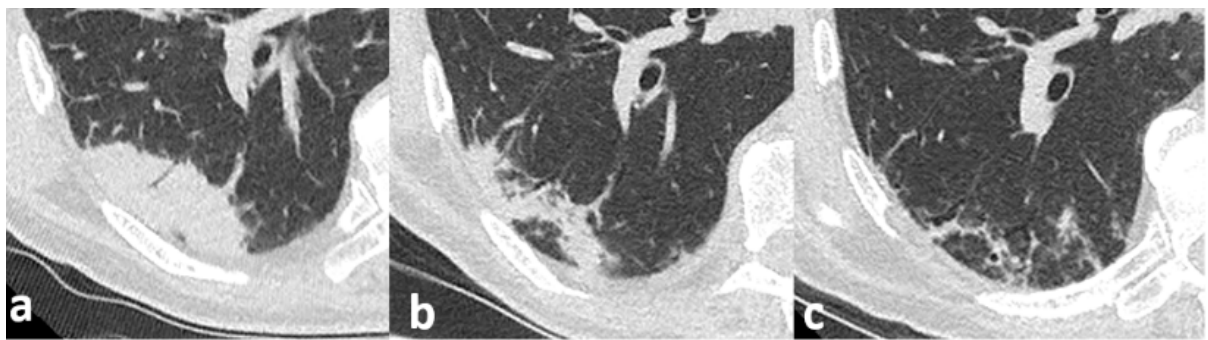


Figure 5

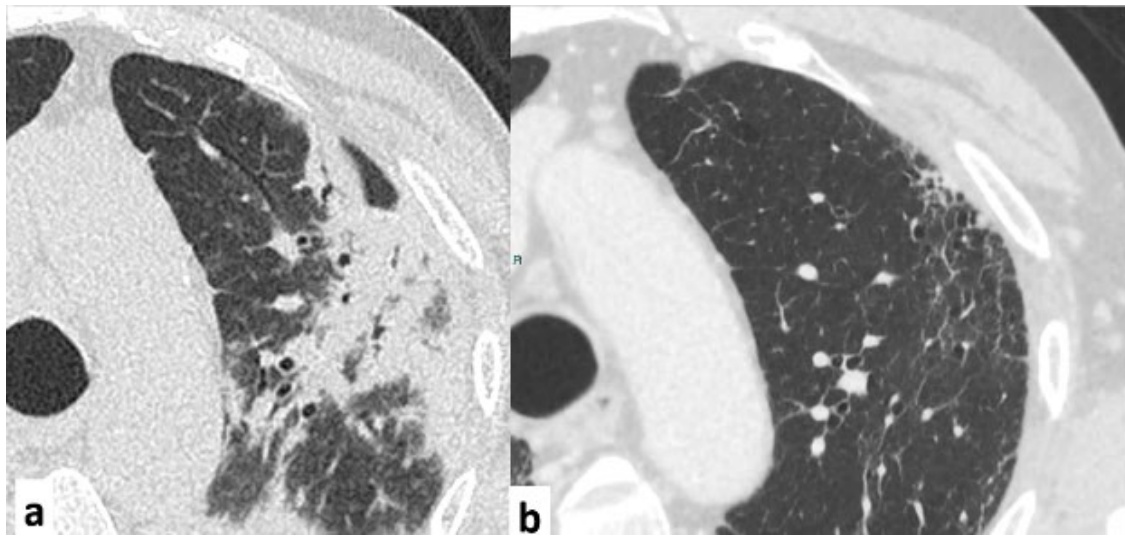


Figure 6

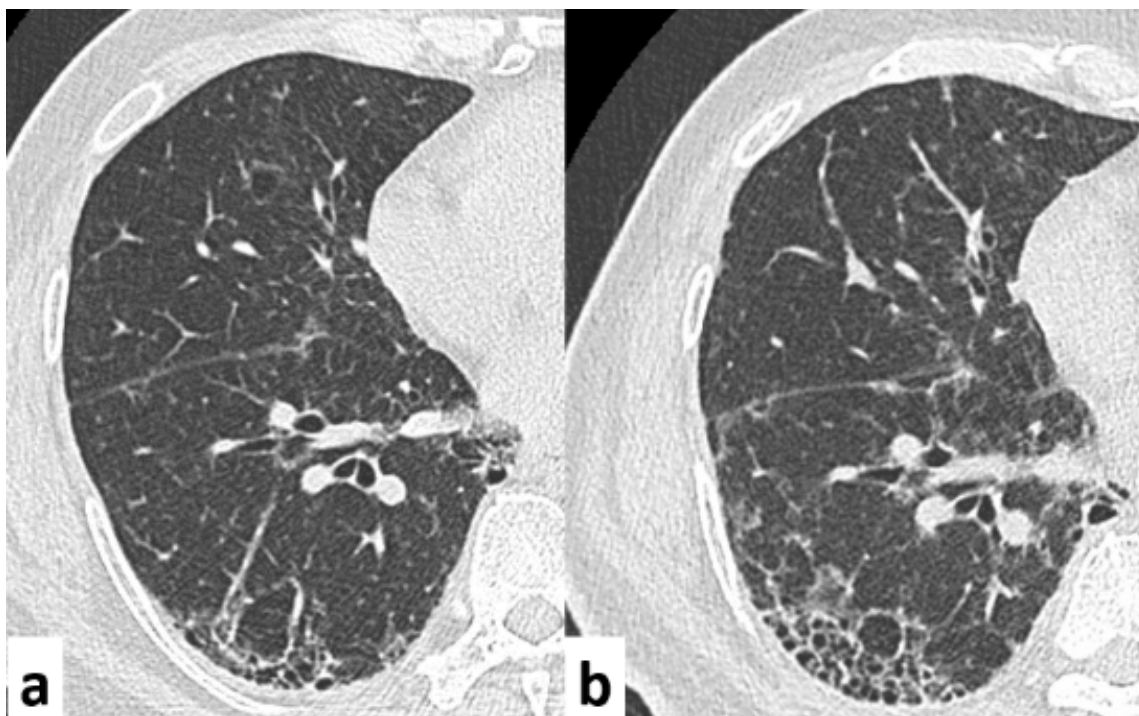
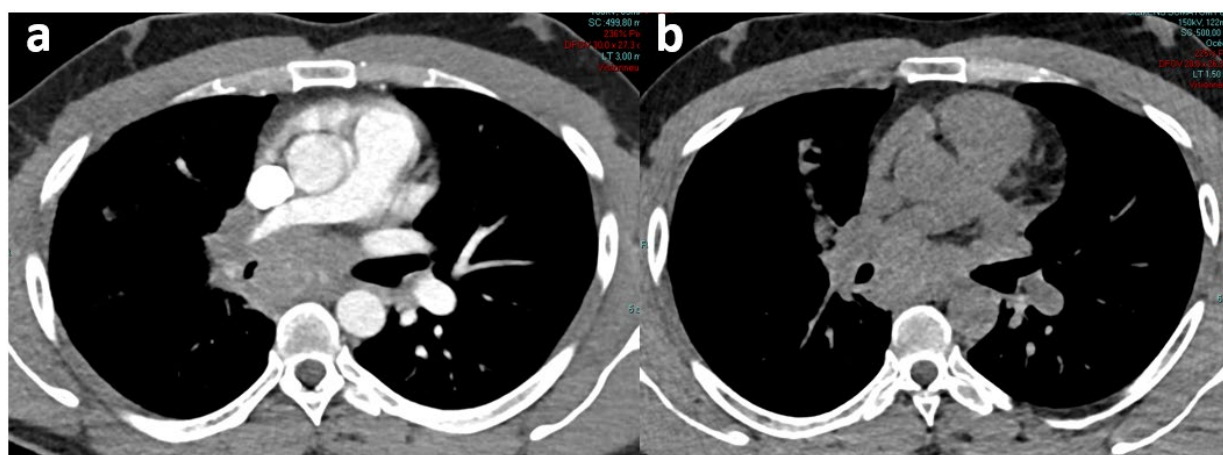


Figure 7



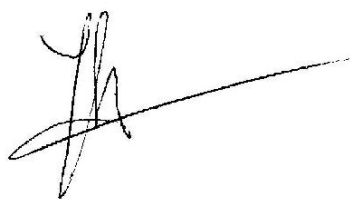
ANNEXE

Annexe 1 : The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease.

Table 4. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease

Step	Categorical assessment or numeric weight
Step 1. Entry criteria	
Characteristic* clinical or radiologic involvement of a typical organ (e.g., pancreas, salivary glands, bile ducts, orbits, kidney, lung, aorta, retroperitoneum, pachymeninges, or thyroid gland [Riedel's thyroiditis]) OR pathologic evidence of an inflammatory process accompanied by a lymphoplasmacytic infiltrate of uncertain etiology in one of these same organs	Yes† or No
Step 2. Exclusion criteria: domains and items‡	
Yes or No§	
<i>Clinical</i>	
Fever	
No objective response to glucocorticoids	
<i>Serologic</i>	
Leukopenia and thrombocytopenia with no explanation	
Peripheral eosinophilia	
Positive antineutrophil cytoplasmic antibody (specifically against proteinase 3 or myeloperoxidase)	
Positive SSA/Ro or SSB/La antibody	
Positive double-stranded DNA, RNP, or Sm antibody	
Other disease-specific autoantibody	
Cryoglobulinemia	
<i>Radiologic</i>	
Known radiologic findings suspicious for malignancy or infection that have not been sufficiently investigated	
Rapid radiologic progression	
Long bone abnormalities consistent with Erdheim-Chester disease	
Splenomegaly	
<i>Pathologic</i>	
Cellular infiltrates suggesting malignancy that have not been sufficiently evaluated	
Markers consistent with inflammatory myofibroblastic tumor	
Prominent neutrophilic inflammation	
Necrotizing vasculitis	
Prominent necrosis	
Primarily granulomatous inflammation	
Pathologic features of macrophage/histiocytic disorder	
<i>Known diagnosis of the following:</i>	
Multicentric Castleman's disease	
Crohn's disease or ulcerative colitis (if only pancreatobiliary disease is present)	
Hashimoto thyroiditis (if only the thyroid is affected)	
If case meets entry criteria and does not meet any exclusion criteria, proceed to step 3.	
Step 3. Inclusion criteria: domains and items¶	
<i>Histopathology</i>	
Uninformative biopsy	0
Dense lymphocytic infiltrate	+4
Dense lymphocytic infiltrate and obliterative phlebitis	+6
Dense lymphocytic infiltrate and storiform fibrosis with or without obliterative phlebitis	+13
<i>Immunostaining#</i>	
0–16, as follows:	
Assigned weight is 0 if the IgG4+:IgG+ ratio is 0–40% or indeterminate and the number of IgG4+ cells/hpf is 0–9.**	
Assigned weight is 7 if 1) the IgG4+:IgG+ ratio is ≥41% and the number of IgG4+ cells/hpf is 0–9 or indeterminate; or 2) the IgG4+:IgG+ ratio is 0–40% or indeterminate and the number of IgG4+ cells/hpf is ≥10 or indeterminate.	
Assigned weight is 14 if 1) the IgG4+:IgG+ ratio is 41–70% and the number of IgG4+ cells/hpf is ≥10; or 2) the IgG4+:IgG+ ratio is ≥71% and the number of IgG4+ cells/hpf is 10–50.	
Assigned weight is 16 if the IgG4+:IgG+ ratio is ≥71% and the number of IgG4+ cells/hpf is ≥51.	

Step	Categorical assessment or numeric weight
<i>Serum IgG4 concentration</i>	
Normal or not checked	0
> Normal but <2× upper limit of normal	+4
2–5× upper limit of normal	+6
>5× upper limit of normal	+11
<i>Bilateral lacrimal, parotid, sublingual, and submandibular glands</i>	
No set of glands involved	0
One set of glands involved	+6
Two or more sets of glands involved	+14
<i>Chest</i>	
Not checked or neither of the items listed is present	0
Peribronchovascular and septal thickening	+4
Paravertebral band-like soft tissue in the thorax	+10
<i>Pancreas and biliary tree</i>	
Not checked or none of the items listed is present	0
Diffuse pancreas enlargement (loss of lobulations)	+8
Diffuse pancreas enlargement and capsule-like rim with decreased enhancement	+11
Pancreas (either of above) and biliary tree involvement	+19
<i>Kidney</i>	
Not checked or none of the items listed is present	0
Hypocomplementemia	+6
Renal pelvis thickening/soft tissue	+8
Bilateral renal cortex low-density areas	+10
<i>Retroperitoneum</i>	
Not checked or neither of the items listed is present	0
Diffuse thickening of the abdominal aortic wall	+4
Circumferential or anterolateral soft tissue around the infrarenal aorta or iliac arteries	+8
Step 4: Total inclusion points	
<i>A case meets the classification criteria for IgG4-RD if the entry criteria are met, no exclusion criteria are present, and the total points is ≥20.</i>	

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

Vu, le Directeur de Thèse

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

ROUSSEAU Oksana

57 pages – 4 tableaux – 7 figures – 1 annexe

Résumé : Caractérisation de quatre phénotypes d'atteintes thoraciques dans la maladie associée aux IgG4.

Introduction : La maladie associée aux IgG4 (MAG4) est une pathologie systémique rare et polymorphe. Entre 15 % et 35 % des patients présentent des atteintes thoraciques. Nous formulons l'hypothèse que les atteintes thoraciques liées à la MAG4 peuvent être regroupées en plusieurs phénotypes distincts, selon leurs caractéristiques cliniques, scanographiques et biologiques.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude observationnelle, multicentrique et rétrospective, portant sur des patients suivis dans 11 CHU français. L'objectif principal était de caractériser différents phénotypes d'atteintes thoraciques selon leur présentation scanographique. L'objectif secondaire était de caractériser l'évolution de ces phénotypes. Les données ont été recueillies au moment du diagnostic et après 6±3 mois d'immunomodulateurs (IM).

Résultats : Trente-deux patients répondant aux critères diagnostiques de la MAG4 selon l'EULAR ont été inclus. Nous avons identifié quatre phénotypes thoraciques distincts. Le premier est le phénotype "Voies aériennes" (VA) (8 patients). Il est caractérisé par un épaississement des parois bronchiques, des micronodules centro-lobulaires et un trouble ventilatoire obstructif (TVO) partiellement réversible (7/8), une atteinte des glandes salivaires (7/8), des éosinophiles plus élevés ($p=0,01$) et une amélioration des IgG4 et de la CVF sous IM ($p=0,03$). Le deuxième est le phénotype "Pathologie alvéolaire" (PA) (13 patients) caractérisé par des condensations (12/13), parfois migratrices (7/12), le signe de l'Atoll (4/12), des adénopathies médiastinales calcifiées (5/12), une atteinte des séreuses (5/13) et une amélioration des IgG4 et la CVF sous IM ($p=0,02$) avec persistance de bronchiectasies de traction séquellaires non évolutives (7/12). Le troisième est le phénotype "Pneumopathie interstitielle diffuse" (PID) (9 patients) marqué par un aspect en rayon de miel et des bronchiectasies de traction, une DLCO plus basse ($p=0,02$), et la non-amélioration des symptômes, des IgG4, de la CVF sous IM, avec l'évolution vers une fibrose progressive (6/9). Un quatrième phénotype est le phénotype "Masse médiastinale compressive" (MC) observé chez 2 patients plus jeunes ($p=0,03$) avec TVO et adénopathies médiastinales compressives entraînant une atélectasie pulmonaire.

Conclusion : Nous avons identifié quatre phénotypes thoraciques distincts au cours de la MAG4. En particulier, le phénotype PID semblait ne pas répondre aux IM, à la différence des phénotypes VA et PA.

Mots clés : maladie des IgG4, atteinte thoracique, capacité vitale forcée, scanner thoracique.

Jury :

Président du Jury : Professeur Laurent PLANTIER
Directeur de thèse : Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM
Membres du Jury : Docteur Marion CAMPANA
Docteur Hélène HENIQUE
Docteur Julie MANKIKIAN

Date de soutenance : 24/09/2025