

2022-2023

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Médecine interne et immunologie clinique

**Pneumopathies interstitielles
idiopathiques chroniques :
comparaison des caractéristiques
selon la présence ou non
d'anticorps anti-MPO.**

BEAUMESNIL Stacy

Née le 03 Mai 1994 à POITIERS (86)

Sous la direction de M. LOZAC'H Pierre

Membres du jury

Monsieur le Professeur LAVIGNE Christian | Président

Monsieur le Docteur LOZAC'H Pierre | Directeur

Monsieur le Professeur GAGNADOUX Frédéric | Membre

Madame le Docteur GOURDIER Anne-Laurence | Membre

Soutenue publiquement le :
19 Octobre 2023

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée BEAUMESNIL Stacy déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **19/09/2023**

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrais pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien Faure

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETTON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine

DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DIQUET Bertrand	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE ; PHARMACOLOGIE CLINIQUE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLA Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAUT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LARCHER Gérald	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITTE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine

MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE ; discipline hospit : NEUROCHIRURGIE	Médecine
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CANIVET Clémence	GASTROENTEROLOGIE-HEPATOLOGIE	Médecine
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDECINE GENERALE	Médecine
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine

LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley-Rose	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST/MAST		
BEAUV AIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie

DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Christian LAVIGNE,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour votre accueil au sein du service, pour votre accessibilité ainsi que pour votre accompagnement et vos enseignements tout au long de cet internat.

A Monsieur le Professeur Frédéric GAGNADOUX,

Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

A Madame le Docteur Anne-Laurence GOURDIER,

Je vous remercie d'avoir accepté d'intégrer ce jury et d'apporter votre expertise dans le domaine afin de juger mon travail.

A Monsieur le Docteur Pierre LOZAC'H,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse, de m'avoir confié ce travail et de m'avoir accompagnée dans sa réalisation. Merci également pour ton sens pédagogique et ton implication dans la formation des internes, qui ont marqué mon deuxième semestre au sein du service.

A toutes les équipes médicales et paramédicales des services de Médecine interne du CHU d'Angers, de Maladies infectieuses et tropicales du CH du Mans, de Néphrologie du CHU d'Angers, de Réanimation médico-chirurgicale du CH du Mans, d'Hématologie du CHU d'Angers, de Rhumatologie du CHU d'Angers et de Médecine interne du CHU de Bordeaux, avec qui j'ai eu la chance de travailler au cours de mon internat et qui m'ont permis de progresser.

A l'équipe du laboratoire Immunoconcept de Bordeaux, qui m'a ouvert les portes de la recherche fondamentale au cours de cette année qui fut très enrichissante.

REMERCIEMENTS

A ma mère,

Cette thèse n'aurait jamais pu voir le jour sans ton soutien inconditionnel et ton dévouement inébranlable. Aucun mot ne sera jamais suffisant pour exprimer la profonde reconnaissance et l'amour que j'ai pour toi. Tu es et tu resteras toujours à mes yeux un modèle de force et de courage.

A mon frère,

Merci pour les moments que l'on a pu partager ensemble, ton soutien et d'avoir toujours cru en ma réussite au cours de ses longues études. La vie nous aura montré que l'amour familial peut surmonter tous les obstacles.

A ma grand-mère,

Parce que ta bienveillance et tes encouragements ont été une source de motivation, parce que ta détermination et ton indépendance ont été une source d'inspiration, je souhaite tout simplement te dire merci. Être ta petite-fille est une chance et j'espère te rendre fière.

A l'ensemble de ma famille,

Merci d'avoir contribué, de près ou de loin, à la réalisation de cette thèse.

A ma belle-famille,

Et tout particulièrement à Roselyne, Yvon, Laura et Corentyn, pour votre bienveillance et de m'avoir soutenu pendant l'élaboration de cette thèse.

A Élise,

Merci pour tout ce que tu es et pour tout ce que tu m'apportes depuis que nos chemins se sont croisés. Je n'ai aucun doute que vivre cette très grande aventure à tes côtés sera incroyable et que chaque jour qui passe la rendra encore plus belle.

REMERCIEMENTS

A Lucien et Gwen,

Depuis la maternelle pour l'un, depuis le lycée pour l'autre, à notre rencontre et à notre amitié qui perdure.

Aux cosmos,

Lou, Justine et Alixe, à notre rencontre au début de nos études de médecine et à tous ces moments incroyables passés ensemble. Que cette amitié dure encore longtemps !

Mais aussi à Fauve, Hélène, Théo, Laurian, Mathis et Mégane, la team du 24.

A Juliette alias la Miette,

L'internat sans toi n'aurait certainement pas été le même. A nos lundis Berthom, nos soirées confinement, nos karaokés/voiture, nos idées folles (mais toujours très réalistes !) de crèches pour chiens, notre unique mais marquant stage ensemble en réanimation. A Javier, membre fondateur de la LAM. Ensemble, la ride n'a plus aucun secret pour vous !

A la Goffa Familia,

Alizée et Robin, Diane et Louise (et Adèle), Marine et Alexis, Quentin et Romane, Isabelle et François (et Félix et Axel), Laura, Margaux et Joevin, Charlotte et Clément, Martin, Cédric, Samir et Martin et Solène. Quelle chance de vous avoir rencontré ! Plus que des amis, vous êtes maintenant une petite famille (qui ne cesse de s'agrandir) que j'ai le plaisir de voir évoluer jour après jour. A Quentin, pour cette colocation « bobodelaise » et nos talents affutés de chasseurs de moustiques, la plomberie qui n'a plus de secret pour nous, ces magnifiques reportages, mais aussi et surtout notre passion pour l'eau.

Aux internistes,

Valentin, Camille, Sami, Robin, Juliette, Maïa, Quentin, Nicolas, Antoine, Camille, Marine, Camille, Rose-Anne, Juliette et Valentine mais aussi Carole et Estelle. Robin, on restera dans tous les cas avec Miette la promo la plus « cooooo ». Valentin, pour ce semestre en HDJ, ta bonne humeur, ta passion pour la médecine et tes qualités humaines qui resteront un modèle, ta relecture et tes précieux conseils. Maïa, pour cette rencontre au cours du notre semestre en Hématologie et pour cette facilité à travailler ensemble, le Trebuchet MS/justifié est maintenant notre marque de fabrique ! A ceux avec qui je n'ai pas encore eu la chance de travailler mais que j'ai toujours plaisir à revoir en congrès et soirées internistes.

Et à l'ensemble de mes co-internes au cours des différents semestres : à Charlotte pour ce premier semestre en Maladies infectieuses, à Robin, Valentin, Timothée, Mathieu et Laurie en Médecine interne, à Charlotte, Pierre, Loick et Charlotte pour ce semestre intense mais palpitant en Néphrologie, à la team de Réanimation, à Maïa, Loick, Charles et Tom pour tous ces bons moments en Hématologie, à Giachetti, Valentin, Byzance, Raphaël, Vivien pour cette tradition du piment en Médecine interne, à Adja, Eléonore, Estelle et Chloé en Rhumatologie, à Basile, Louis, Arthur, Lucie, Floryan et Juliette, mais aussi Cédric et Henry pour ce semestre bordelais. Et à ceux que j'aurais pu oublier.

A mes co-Master 2,

Cyrielle, Mathilde et Clément, pour ces quelques mois ponctués de cours, de cafés/verres et de « hallmarks ». Et tout particulièrement à Sarah, Kévin, Mathieu et Julie, pour cette année en votre compagnie avec son lot de péripéties, qui aura rendu mon aventure bordelaise bien plus belle ! Et parce que nos connaissances en italiens n'ont plus de limite, pour Kévin et Mathieu : ce l'abbiamo fatta !

Plan

LISTE DES ABREVIATIONS

RESUME

INTRODUCTION

MÉTHODES

- 1. Considérations réglementaires et éthiques**
- 2. Sélection des patients et constitution des groupes**
- 3. Données collectées**
- 4. Critères d'évaluation et définitions**
- 5. Analyses statistiques**

RÉSULTATS

- 1. Sélection et classification des groupes**
- 2. Caractéristiques des deux groupes au diagnostic de PII**
 - 2.1. Données démographiques, cliniques et immunologiques
 - 2.2. Données scannographiques, cytologiques et histologiques
 - 2.3. Explorations fonctionnelles respiratoires
- 3. Comparaison de l'évolution entre les groupes**
 - 3.1. Durée de suivi et évolution fonctionnelle
 - 3.2. Évolution vers une vascularite et survie
 - 3.3. Prise en charge thérapeutique

DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

- 1. Autorisation du comité d'éthique**

LISTE DES ABREVIATIONS

ANCA	Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
Anti-MPO	Anti-myélopéroxydase
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CVF	Capacité vitale forcée
DLCO	Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
ETT	Échographie trans-thoracique
FPI	Fibrose pulmonaire idiopathique
FR	Facteurs rhumatoïdes
GEPA	Granulomatose éosinophilique avec polyangéite
GPA	Granulomatose avec polyangéite
IPAF	Pneumopathie interstitielle avec caractéristiques auto-immunes
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
PAM	Polyangéite microscopique
PIC	Pneumopathie interstitielle commune
PID	Pneumopathie interstitielle diffuse
PII	Pneumopathie interstitielle idiopathique
PINS	Pneumopathie interstitielle non spécifique
PNN	Polynucléaires neutrophiles
STROBE	Strenghtening The Reporting of OBservational studies in Epidemiology
T6M	Test de marche des 6 minutes
TDM	Tomodensitométrie

Pneumopathies interstitielles idiopathiques chroniques : comparaison des caractéristiques selon la présence ou non d'anticorps anti-MPO.

RESUME

Introduction. Les pneumopathies interstitielles idiopathiques (PII) peuvent être associées à la présence d'anticorps anti-myélopéroxydase (anti-MPO), sans manifestation de vascularite systémique. L'impact pronostique des anti-MPO chez les patients atteints de PII est débattu et la comparaison de l'évolution fonctionnelle des PII selon leur association ou non aux anti-MPO n'a pas été évaluée. Notre objectif était de décrire et de comparer l'évolution des patients atteints de PII selon la présence ou non d'anti-MPO.

Méthodes. Cette étude rétrospective bicentrique incluait des patients présentant une PII chronique avec des anti-MPO (groupe PII/MPO+) ou sans anti-MPO (groupe PII/MPO-). Les patients PII/MPO- étaient appariés aux patients PII/MPO+ selon le sexe, l'âge et le type de PII chronique. Les analyses ont été réalisées entre les deux groupes et selon le type de PII.

Résultats. Vingt-quatre patients PII/MPO+ d'âge médian 74,5 [66,5-78,0] ans et de sexe ratio 1 ont été appariés à 48 PII/MPO-, avec une durée médiane de suivi respective de 34 et 35 mois. Le groupe PII/MPO+ comportait 15 fibroses pulmonaires idiopathiques (FPI), 6 pneumopathies interstitielles non spécifiques (PINS) et 3 PII inclassables. Les patients des deux groupes présentaient des caractéristiques similaires au diagnostic. La progression des PII (1 an, 2 ans, suivi global) et les déclins absous moyens de la capacité vitale forcée (CVF) et de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) ne différaient pas entre les groupes. Respectivement 2/10 (20,0%) et 10/33 (30,3%) patients avaient un déclin de CVF > 5%/an dans les groupes PII/MPO+ et PII/MPO- ($p = 0,69$). Une vascularite associée aux

ANCA était présente chez 29,17% des patients du groupe PII/MPO+, plus fréquemment que dans le groupe PII/MPO- ($p = 0,0002$). Il n'y avait pas de différence de survie globale, que la PII soit associée ou non aux anti-MPO.

Conclusion. Cette étude suggère que la présence d'anti-MPO n'impacte pas l'évolution de la fonction respiratoire et la survie des PII chroniques. Le risque d'évolution vers une vascularite à ANCA justifie toutefois le dépistage systématique des anti-MPO au diagnostic de PII et la recherche de manifestations extra-pulmonaires au cours du suivi.

INTRODUCTION

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) constituent un groupe hétérogène de plus de 200 maladies pulmonaires non néoplasiques caractérisées par des lésions inflammatoires et/ou fibreuses du parenchyme pulmonaire (1). Les pneumopathies interstitielles idiopathiques (PII) sont des PID de cause inconnue, en opposition aux PID secondaires à des causes connues.

Le diagnostic de PII s'appuie sur la classification internationale multidisciplinaire des PII (2, 3) et sur les critères diagnostiques de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) (4, 5), permettant d'éliminer les causes secondaires de PID et de distinguer la FPI des autres formes de PII. De plus, certaines PID présentant des caractéristiques cliniques, sérologiques et/ou morphologiques évoquant une connectivité sans répondre aux critères de classification établis sont nommées pneumopathies interstitielles avec caractéristiques auto-immunes (IPAF) (6).

Bien que la démarche diagnostique inclue la réalisation de marqueurs sérologiques, les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) n'y figurent pas. Ces auto-anticorps dirigés spécifiquement contre des antigènes présents dans les granules primaires cytoplasmiques des polynucléaires neutrophiles (PNN) et les lysosomes des monocytes sont principalement associés aux vascularites (7). Les anticorps anti-myélopéroxydase (anti-MPO) sont le plus souvent associés à la polyangéite microscopique (PAM), pathologie au cours de laquelle une PID est décrite dans 2,7 à 45% des cas (8). Cependant, des pneumopathies interstitielles associées à la présence d'ANCA, notamment les anti-MPO, ont également été décrites de façon isolée sans manifestation systémique de vascularite (9).

Les anti-MPO sont présents dans 4 à 36% des cas au diagnostic de PII et leur fréquence augmente au cours du suivi. La majorité des études comparant les PII selon leur association ou non aux ANCA, et plus particulièrement aux anti-MPO, concernent la FPI (14-18). Les caractéristiques cliniques, fonctionnelles respiratoires, scannographiques et histologiques des

FPI semblent similaires, qu'elles soient ou non associées aux ANCA ou aux anti-MPO. Toutefois, les FPI associées aux anti-MPO présentent un risque d'évolution vers une PAM évalué autour de 25% des cas (19, 20). Par ailleurs, l'association entre la présence d'ANCA ou d'anti-MPO et le pronostic des patients atteints de FPI est débattue. Concernant les PII, peu de données sont disponibles concernant les caractéristiques de la maladie selon la présence ou non d'anti-MPO (10-13). Les quelques études qui se sont intéressées aux PII associées aux anti-MPO décrivaient pour la moitié d'entre elles leurs caractéristiques mais ne comportaient que peu de patients (10, 12). L'autre moitié des études comparait leurs caractéristiques, leur évolution vers une PAM et leur survie à celles des PII/MPO- (13, 14), mais avec des résultats discordants concernant la survie. A notre connaissance, aucune étude à ce jour n'a évalué l'évolution des PII, en termes de progression et de déclin de la fonction respiratoire, selon leur association ou non aux anticorps anti-MPO.

L'objectif de cette étude était donc de décrire les patients atteints de PII avec anti-MPO et de comparer leurs caractéristiques cliniques, biologiques, scannographiques et leur évolution aux patients présentant une PII sans anti-MPO.

MÉTHODES

1. Considérations réglementaires et éthiques

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique local du Centre Hospitalier du Mans (N°2023-018) et par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (N°REF-0062). Elle a été conduite en conformité avec la Déclaration d'Helsinki et selon les recommandations STROBE (Strenghtening The Reporting of OBservational studies in Epidemiology) pour les études de cohortes.

2. Sélection des patients et constitution des groupes

Cette étude rétrospective incluait des patients âgés de plus de 18 ans présentant une PII associée à la présence d'anti-MPO, suivis au Centre Hospitalier Universitaire d'Angers entre janvier 2004 et janvier 2022 ou au Centre Hospitalier du Mans entre janvier 2010 et avril 2022.

Les patients présentant une vascularite à ANCA anti-MPO avec une PID étaient exclus de l'étude si la PID régressait sous immunosupresseurs de manière parallèle aux autres manifestations de la vascularite, mais étaient inclus si la PID évoluait de manière dissociée. Les patients présentant une PID secondaire à une cause identifiée étaient exclus. Les IPAF n'étaient pas exclues.

Les patients inclus étaient divisés en deux groupes : le groupe PII/MPO+ en présence d'une PII chronique associée à la présence d'anti-MPO (au diagnostic et/ou au cours du suivi) et le groupe PII/MPO- en présence d'une PII chronique sans anti-MPO.

Les patients PII/MPO- étaient appariés aux patients PII/MPO+, selon le sexe, l'âge (+/- 10 ans) et le type de PII chronique, selon un ratio 2:1, sélectionnés aléatoirement parmi les patients PII/MPO- au sein du service de Pneumologie du Centre Hospitalier Universitaire

d'Angers, satisfaisant ces critères d'appariement. Si aucun patient ne satisfaisait ces 3 critères d'appariement, le type de PII chronique et l'âge étaient privilégiés.

3. Données collectées

Les données des patients étaient recueillies rétrospectivement à partir des dossiers médicaux informatisés.

Les données suivantes étaient collectées pour chaque patient au diagnostic de PII et durant le suivi : données démographiques, comorbidités (pulmonaires, cardiaques ou auto-immunes), date du diagnostic de PII, présentation clinique, bilan immunologique, gaz du sang (GDS), test de marche des 6 minutes (T6M), explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), scanner thoracique (TDM), lavage broncho-alvéolaire (LBA), biopsie pulmonaire chirurgicale, échographie trans-thoracique (ETT), traitements introduits pour la prise en charge de la PII, greffe pulmonaire, évolution vers une vascularite à ANCA, décès et cause du décès.

La période de suivi s'étendait de la date de diagnostic de PII jusqu'au décès ou jusqu'aux dernières nouvelles.

4. Critères d'évaluation et définitions

Le diagnostic de PII chronique satisfaisait les critères de classification révisés en 2013 de l'American Thoracic Society et de l'European Respiratory Society (2, 3). Les PII chroniques étaient classées en FPI, en pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) ou en PII inclassable selon les critères établis.

Le critère de jugement principal pour considérer la progression était un déclin absolu de la capacité vitale forcée (CVF) d'au moins 5% par an. Une PII était considérée rapidement progressive en cas de déclin absolu de la CVF d'au moins 10% la première année du suivi.

Le diagnostic de vascularite associée aux ANCA était établi selon les critères de la conférence de consensus de Chapel Hill révisée en 2012 (21).

5. Analyses statistiques

Les variables quantitatives étaient décrites sous la forme de médianes et interquartiles Q1 et Q3. La distribution des variables était évaluée par le test d'Agostino-Pearson. Selon la normalité de la distribution, les variables étaient comparées par le test t de Student apparié ou le test de Wilcoxon. Les variables qualitatives étaient décrites sous la forme d'effectifs et de pourcentages et comparées par le test exact de Fisher ou le test du Chi2 selon les effectifs. Aucune imputation des données manquantes n'était réalisée.

La survenue de décès au cours du temps était représentée par des courbes de Kaplan Meyer, comparées par le test de Log-rank. Les perdus de vus étaient censurés.

Le risque alpha était de 5%. Les analyses statistiques et les représentations graphiques étaient réalisées à l'aide du logiciel GraphPadPrism v10 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA 92037 USA).

RÉSULTATS

1. Sélection et classification des groupes

Le flow chart est présenté dans la *Figure 1*. Au total, 17757 recherches d'ANCA ont été réalisées durant la période d'intérêt.

Cent soixante-dix-sept patients (99 à Angers et 78 au Mans) présentaient des anticorps anti-MPO, parmi lesquels 24/177 (13,5%) avaient une PII associée (PII/MPO+). Nous avons donc inclus 24 patients dans le groupe PII/MPO+ : 15/24 (62,5%) FPI, 6/24 (25,0%) PINS et 3/24 (12,5%) inclassables.

Vingt-quatre patients ont été exclus : 10 vascularites dont 8 PAM, 1 granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) et 1 granulomatose avec polyangéite (GPA), 3 PAM associées à une sclérodermie, 1 PAM associée à une sarcoïdose, 6 connectivites, 1 sarcoïdose et 3 diagnostics incertains.

Après un appariement selon un ratio 2:1 sur le sexe, l'âge et le type de PII, le groupe PII/MPO- comprenait 48 patients. Les 3 patients ayant une PII/MPO+ inclassable étaient appariés avec des patients ayant une FPI-MPO- en raison de l'absence de PII/MPO- inclassable.

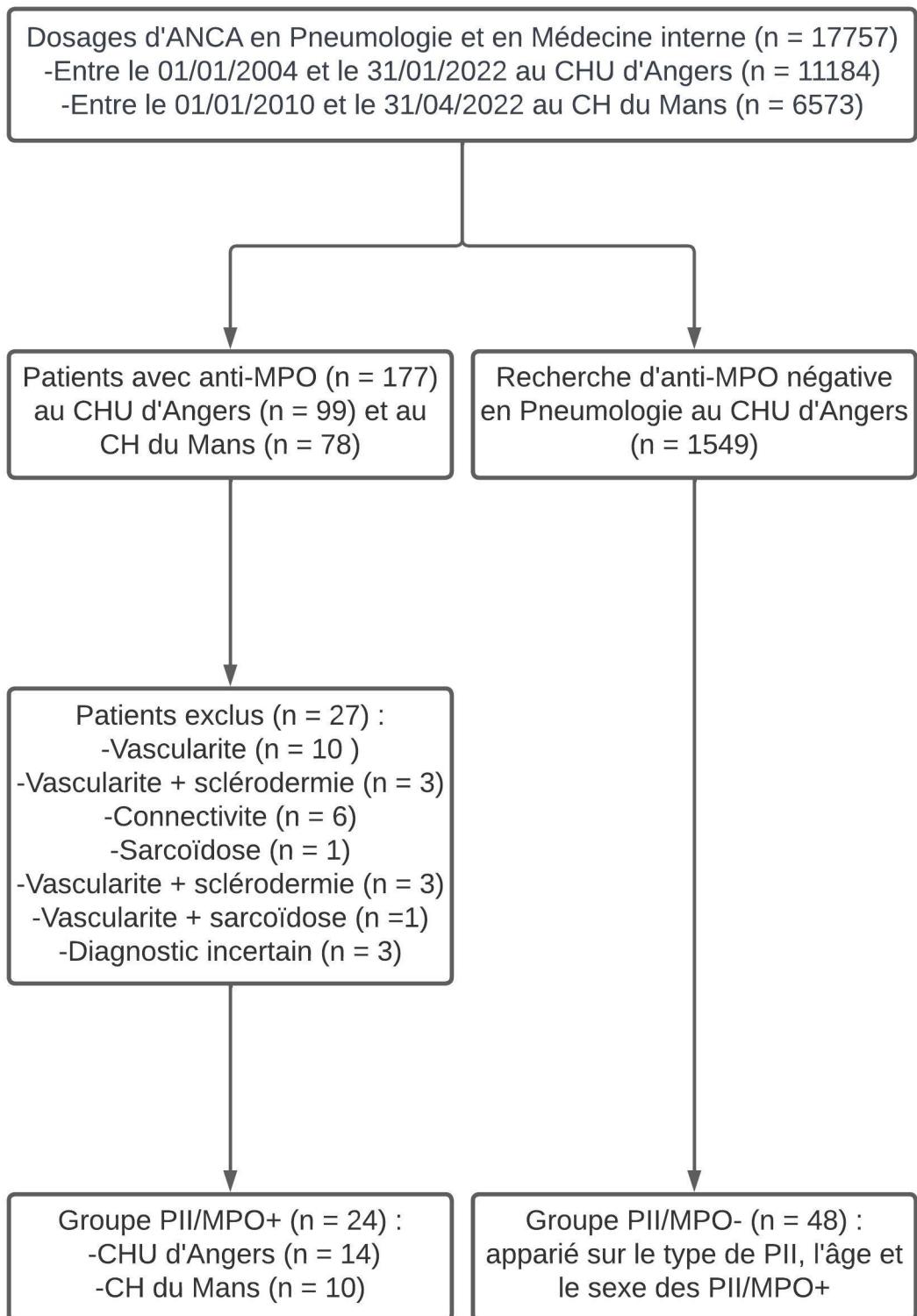


Figure 1 : Flow chart de l'étude.

Notes : ANCA : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles ; Anti-MPO : Anticorps anti-myélopéroxydase ; PII/MPO+ : Pneumopathie interstitielle idiopathique avec anti-myélopéroxydase ; PII/MPO- : Pneumopathie interstitielle idiopathique sans anti-myélopéroxydase.

Dans le groupe PII/MPO+, les anticorps anti-MPO étaient présents dès le diagnostic de PII chez 18/24 (75,0%) patients, identifiés lors d'un premier dosage réalisé durant le suivi sans dosage préalable chez 3/24 (12,5%) patients, et apparus dans le suivi alors qu'ils étaient absents au diagnostic de PII chez 3/24 (12,5%) patients. Chez ces 3 derniers patients, la séroconversion était observée 24, 48 et 120 mois après le diagnostic de PII.

2. Caractéristiques des deux groupes au diagnostic de PII

2.1. Données démographiques, cliniques et immunologiques

Le groupe PII/MPO+ comprenait 12/24 (50%) hommes et 12/24 (50%) femmes, d'âge médian 74,5 [66,5-78,0] ans (*Tableau I*).

Les patients du groupe PII/MPO+ présentaient plus de comorbidités auto-immunes que ceux du groupe PII/MPO- ($p = 0,005$), dont 1 pseudo-polyarthrite rhizomélique, 1 thrombopénie immunologique, 2 PAM avant le diagnostic de PII et 3 PAM diagnostiquées de façon concomitante. Cette différence n'était plus significative entre les deux groupes lorsque les diagnostics de vascularite étaient exclus ($p = 0,59$).

Par rapport au groupe PII/MPO-, le groupe PII/MPO+ était associé à la présence d'une fièvre ($p = 0,03$) et de manifestations extra-pulmonaires ($p = 0,003$) : arthralgies (3 patients), syndrome de Raynaud (2 patients), myalgies (1 patient) et insuffisance rénale aiguë organique due à une glomérulonéphrite extra-capillaire pauci-immune (1 patient).

Concernant le bilan immunologique, les taux de gammaglobulines et de facteurs rhumatoïdes (FR) étaient significativement plus élevés dans le groupe PII/MPO+ (respectivement $p = 0,01$ et $p = 0,004$).

Au total, quatre patients remplissaient les critères d'IPAF.

Tableau I : Caractéristiques démographiques, cliniques et immunologiques des patients au diagnostic de PII, selon la présence ou non d'anti-MPO.

	PII/MPO+ (n = 24)	PII/MPO- (n = 48)	p-value
Type de PII			
FPI	15/24 (62,5%)	36/48 (75,0%)	
PINS	6/24 (25,0%)	12/48 (25,0%)	
Inclassable	3/24 (12,5%)	0/48 (0%)	
Caractéristiques démographiques			
Sexe (femme)	12/24 (50,0%)	14/48 (29,1%)	0,11
Age (années)	74,5 [66,5-78,0]	72,0 [67,0-76,7]	0,78
Conditions associées			
Comorbidités pulmonaires	4 /24 (16,6%)	9/48 (18,7%)	>0,99
Comorbidités cardiaques	19/24 (79,1%)	36/48 (75,0%)	0,77
Comorbidités auto-immunes	7/24 (29,1%)	2/48 (4,1%)	0,005
Tabagisme			
Actif ou sevré	12/21 (57,1%)	24/45 (53,3%)	0,79
Nombre de paquets/année	5,0 [0-25,0]	5,0 [0-25,0]	0,72
Manifestations cliniques et paracliniques			
Fièvre	3/23 (13,0%)	0/46 (0%)	0,03
Altération de l'état général	2/23 (8,7%)	3/46 (6,5%)	>0,99
Dyspnée	17/22 (77,2%)	32/45 (71,1%)	0,77
Oxygénothérapie	1/23 (4,3%)	4/47 (8,5%)	>0,99
Toux	11/20 (55,0%)	32/45 (71,1%)	0,25
Crépitants	18/21 (85,7%)	42/45 (95,4%)	0,31
Signes extra-pulmonaires	6/20 (30,0%)	1/43 (2,3%)	0,003
Gaz du sang			
Nombre de patients	13/24 (54,1%)	35/48 (72,9%)	0,12
pH	7,43 [7,42-7,46]	7,42 [7,41-7,45]	0,14
pO2	82,9 [69,3-92,3]	78,0 [72,0-90,0]	0,62
pCO2	37,1 [34,7-41,0]	38,1 [35,0-41,0]	0,68
HCO3	25,5 [22,8-26,9]	26,2 [23,1-27,2]	0,83
Échographie trans-thoracique			
Nombre de patients	12/24 (50,0%)	27/48 (56,2%)	0,62
FEVG	64 [63-72]	66 [64-70]	0,12
PAPS	33 [25-44]	37 [28-44]	0,22

Bilan immunologique			
Gammaglobulines	14,0 [12,2-17,6]	12,8 [10,0-14,3]	0,01
AAN	16/20 (80%)	21/30 (70%)	0,52
AAN titre	320 [170-640]	200 [100-200]	0,007
Myosite dot	3/7 (42,8%)	2/21 (9,5%)	0,08
Sclérodermie dot	1/6 (16,6%)	4/17 (23,5%)	>0,99
Anti-ADN	0/18 (0%)	1/20 (5%)	>0,99
Facteurs rhumatoïdes	72,4 [10,4-242,0]	10,0 [9,0-11,0]	0,004
CCP	0,5 [0,2-0,5]	0,5 [0,5-0,7]	0,50
C3	1,3 [1,07-1,4]	1,2 [1,1-1,3]	0,64
C4	0,2 [0,2-0,3]	0,2 [0,2-0,3]	0,28
CH50	68,0 [56,0-93,2]	88,0 [74,7-100,0]	0,07

Notes : PII/MPO+ : *Pneumopathie interstitielle idiopathique avec anti-myélopéroxydase* ; PII/MPO- : *Pneumopathie interstitielle idiopathique sans anti-myélopéroxydase* ; FPI : *Fibrose pulmonaire idiopathique* ; PINS : *Pneumopathie interstitielle non spécifique* ; FEVG : *Fraction d'éjection du ventricule gauche* ; PAPS : *Pressions artérielles pulmonaires systoliques* ; AAN : *Anticorps anti-nucléaires* ; CCP : *Anti-peptides cycliques citrullinés*.

2.2. Données scanographiques, cytologiques et histologiques

Les caractéristiques scanographiques étaient similaires entre les deux groupes, hormis la présence de bronchectasies qui était significativement plus élevée dans le groupe PII/MPO- ($p = 0,005$) (*Tableau II*).

Lorsqu'un lavage broncho-alvéolaire était réalisé au diagnostic de PII, celui-ci montrait une proportion de PNN significativement supérieure ($p = 0,01$) dans le groupe PII/MPO+ mais une proportion de macrophages significativement plus faible ($p = 0,03$).

Une biopsie pulmonaire était réalisée chez 1 patient du groupe PII/MPO+ et 8 patients du groupe PII/MPO-. Dans le groupe PII/MPO+, l'analyse histologique de la biopsie pulmonaire montrait un aspect de pneumopathie interstitielle commune (PIC) chez 1/1 (100%) patient, devant la présence d'une atteinte parcellaire fibrotique et inflammatoire avec distorsion architecturale, associée à des nids d'abeille et des foyers fibroblastiques. Dans le groupe PII/MPO-, l'aspect histologique était concordant avec une PIC chez 4/8 patients et une PINS

chez 3/8 patients, dont 1 en phase cellulaire, 1 en phase fibrosante et 1 dont la phase n'était pas précisée. L'aspect histologique de la dernière biopsie ne permettait pas de classer la PII en PIC ou en PINS. Dans ce groupe, les lésions visualisées regroupaient des lésions fibrotiques chez 8/8 (100%) patients, des lésions inflammatoires chez 4/8 (50%) patients, une atteinte parcellaire chez 1/8 (12,5%) patient, une distorsion architecturale chez 2/8 (25%) patients, des nids d'abeille chez 2/8 (25%) patients, des foyers fibroblastiques chez 1/8 (12,5%) patient, des dilatations bronchiques chez 2/8 (25%) patients.

Tableau II : Caractéristiques scannographiques, cytologiques et histologiques des patients au diagnostic de PII, selon la présence ou non d'anti-MPO.

	PII/MPO+ (n = 24)	PII/MPO- (n = 48)	p-value
Scanner pulmonaire			
Nombre de patients	22/24 (91,6%)	44/48 (91,6%)	>0,99
Réticulations	17/18 (94,4%)	39/40 (97,5%)	0,52
Rayons de miel	10/19 (52,6%)	18/38 (47,3%)	0,78
Bronchectasies	12/20 (60,0%)	35/38 (92,1%)	0,005
Verre dépoli	10/21 (47,6%)	25/39 (64,1%)	0,27
Consolidations	0/19 (0%)	2/39 (5,1%)	>0,99
Nodules	0/20 (0%)	2/39 (5,1%)	0,54
Micronodules	3/20 (15,0%)	1/39 (2,5%)	0,10
Lavage broncho-alvéolaire			
Nombre de patients	17/24 (70,8%)	33/48 (68,7%)	>0,99
Numération cellulaire (/mm ³)	285,0 [7,0-443,0]	230,0 [97,0-380,0]	0,71
% PNN	21,6 [4,0-65,0]	6,0 [4,0-8,0]	0,01
% PNE	2,0 [1,0-6,0]	4,0 [2,0-5,0]	0,80
% Lymphocytes	6,8 [3,0-14,0]	10,0 [5,5-19,5]	0,79
% Macrophages	55,0 [19,3-79,5]	79,0 [70,7-87,0]	0,03
Biopsie pulmonaire			
Nombre de patients	1/24 (4,1%)	8/48 (16,6%)	0,25
PIC	1/1 (100%)	4/8 (50%)	0,44
PINS	0 / 1 (0%)	3/8 (37,5%)	>0,99

Notes : PII/MPO+ : Pneumopathie interstitielle idiopathique avec anti-myélopéroxydase ; PII/MPO- : Pneumopathie interstitielle idiopathique sans anti-myélopéroxydase ; PNN : Polynucléaires

neutrophiles ; PNE : Polynucléaires éosinophiles ; PIC : Pneumopathie interstitielle commune ; PINS : Pneumopathie interstitielle non spécifique.

2.3. Explorations fonctionnelles respiratoires

La CVF en valeur absolue était moindre dans le groupe PII-MPO+ ($p = 0,01$) mais cette différence n'était pas retrouvée lorsque la CVF était exprimée en pourcentage par rapport à la valeur théorique. Il n'existait aucune autre différence statistique significative entre les deux groupes (*Tableau III*).

Tableau III : Caractéristiques fonctionnelles des patients au diagnostic de PII, selon la présence ou non d'anti-MPO.

	PII/MPO+ (n = 24)	PII/MPO- (n = 48)	p-value
T6M			
Nombre de patients	10/24 (41,6%)	34/48 (70,8%)	0,02
Distance parcourue (mètres)	373 [276-555]	400 [323-470]	0,72
Distance parcourue (%) théorique moyenne)	78,5 [54,0-113,8]	91,5 [62,8-106,9]	0,45
EFR			
Nombre de patients	19/24 (79,1%)	47/48 (97,9%)	0,01
CVF (mL)	210,0 [160,3-314,5]	279,5 [214,3-357,0]	0,03
CVF (% théorique)	81,0 [64,0-89,5]	77,9 [66,5-101,0]	0,93
DLCO (mmol/min/kPA)	3,9 [2,4-4,6]	3,5 [2,5-4,7]	0,92
DLCO (% théorique)	47,0 [36,0-54,0]	51,5 [37,7-60,7]	0,27
DLCO/VA (mmol/min/kPA/L)	1,0 [0,8-1,3]	0,9 [0,8-1,1]	0,95
DLCO/VA (% théorique)	78,0 [65,5-92,8]	79,5 [66,5-84,9]	0,43
CPT (mL)	393,0 [315,0-468,0]	384,5 [299,8-471,3]	0,38
CPT (% théorique)	74,0 [66,0-80,5]	66,0 [58,0-79,9]	0,07
VEMS/CVF (%)	86,6 [80,1-89,4]	82,5 [75,8-87,9]	0,22
VEMS (mL)	181,0 [129,0-252,0]	218,0 [176,5-274,5]	0,12
VEMS (%)	82,5 [69,5-91,7]	87,0 [73,0-105,0]	0,92

Notes : PII/MPO+ : Pneumopathie interstitielle idiopathique avec anti-myélopéroxydase ; PII/MPO- : Pneumopathie interstitielle idiopathique sans anti-myélopéroxydase ; T6M : Test de marche des 6 minutes ; EFR : Explorations fonctionnelles respiratoires ; CVF : Capacité vitale forcée ; DLCO :

Capacité de diffusion du monoxyde de carbone ; DLCO/VA : Coefficient de transfert du monoxyde de carbone ; CPT : Capacité pulmonaire totale ; VEMS : Volume expiratoire maximale seconde.

3. Comparaison de l'évolution entre les groupes

3.1. Durée de suivi et évolution fonctionnelle

La durée médiane de suivi était de 34 [5-48] mois dans le groupe PII/MPO+ et de 35 [15-67] mois dans le groupe PII/MPO- ($p = 0,60$) (*Tableau IV*).

Tableau IV : Évolution des patients avec une PII, selon la présence ou non d'anti-MPO.

	PII/MPO+ (n = 24)	PII/MPO- (n = 48)	p-value
Durée de suivi (mois)	34 [5-48]	35 [15-66]	0,60
Décès	10/18 (55,5%)	17/36 (47,2%)	0,77
Perdu de vue	10/24 (41,6%)	16/48 (33,3%)	0,60
Vascularite	7/24 (29,1%)	0/48 (0%)	0,0002

Notes : PII/MPO+ : Pneumopathie interstitielle idiopathique avec anti-myélopéroxydase ; PII/MPO- : Pneumopathie interstitielle idiopathique sans anti-myélopéroxydase ; FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique ; PINS : Pneumopathie interstitielle non spécifique.

D'un point de vue fonctionnel respiratoire, le nombre de patients ayant progressé à 1 an, 2 ans ou au cours du suivi ne différait pas entre les groupes, y compris lors d'analyses selon le type de PII (*Tableau V*). Les déclins absous moyens de CVF et de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) au cours du suivi, exprimés en pourcentage de la valeur prédictive, sont représentés sur la *Figure 2*.

Tableau V : Évolution fonctionnelle des patients avec une PII, selon la présence ou non d'anti-MPO.

	PII-MPO+ (n = 24)	PII-MPO- (n = 48)	p-value
Déclin absolu de la CVF			
≥ 5% à 1 an	2/9 (22,2%)	7/26 (26,9%)	>0,99
≥ 10% à 1 an	2/9 (22,2%)	5/26 (19,2%)	>0,99
≥ 5%/an à 2 ans	3/6 (50,0%)	9/24 (37,5%)	0,65
≥ 5%/an au cours du suivi	2/10 (20,0%)	10/33 (30,3%)	0,69

Notes : PII/MPO+ : Pneumopathie interstitielle idiopathique avec anti-myélopéroxydase ; PII/MPO- : Pneumopathie interstitielle idiopathique sans anti-myélopéroxydase ; CVF : Capacité vitale forcée.

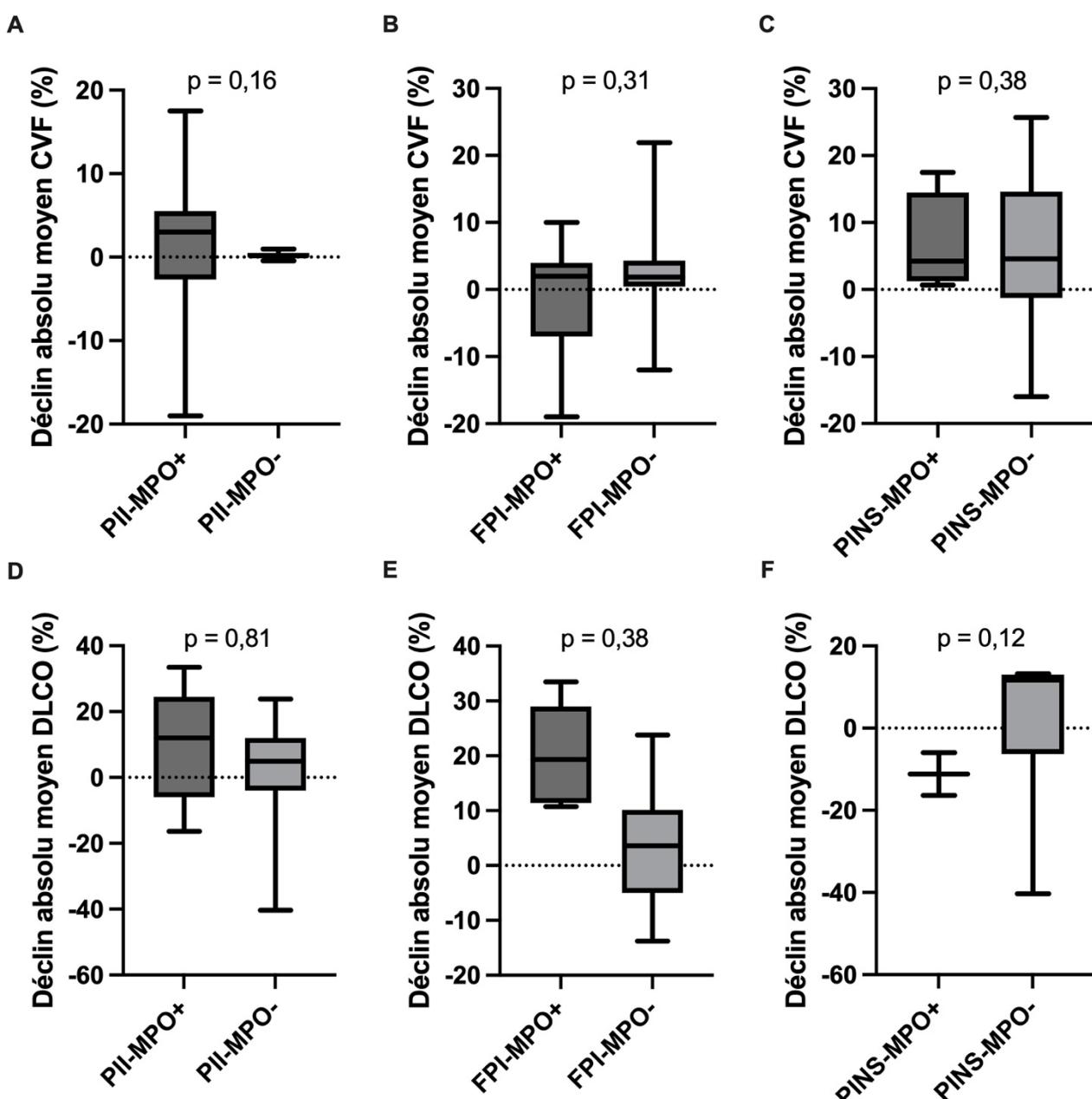


Figure 2 : Comparaison de l'évolution fonctionnelle des PII, selon la présence ou non d'anti-MPO. Comparaison du déclin absolu moyen de la CVF (%) entre les PII (A), les FPI (B) et les PINS (C). Comparaison du déclin absolu moyen de la DLCO (%) entre les PII (D), les FPI (E) et les PINS (F).

Notes : PII : Pneumopathie interstitielle idiopathique ; FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique ; PINS : Pneumopathie interstitielle non spécifique ; MPO+ : Avec anticorps anti-myélopéroxydase ; MPO- : Sans anticorps anti-myélopéroxydase ; CVF : Capacité vitale forcée ; DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone.

3.2. Évolution vers une vascularite et survie

Dans le groupe PII/MPO+, une PAM était présente chez 7/24 (29,1%) patients. Le diagnostic de vascularite était établi avant le diagnostic de PII chez 2/7 (28,5%) patients, de façon concomitante chez 3/7 (42,8%) patients et après chez 2/7 (28,5%) patients. La vascularite se manifestait sous la forme d'atteintes pulmonaire (4 patients), rénale (2 patients), musculaire (1 patient) et du système nerveux périphérique (1 patient). La totalité des patients a reçu un traitement immunosupresseur pour la prise en charge de la vascularite, sans régression de la PII (conformément aux critères d'inclusion). Aucune vascularite n'est survenue dans le groupe PII/MPO-.

Dix/24 (55,55%) décès sont survenus dans le groupe PII/MPO+ et 17/48 (47,2%) dans le groupe PII/MPO-, sans différence entre les groupes (*Tableau IV*). La survie globale ne différait pas entre les deux groupes (*Figure 3*).

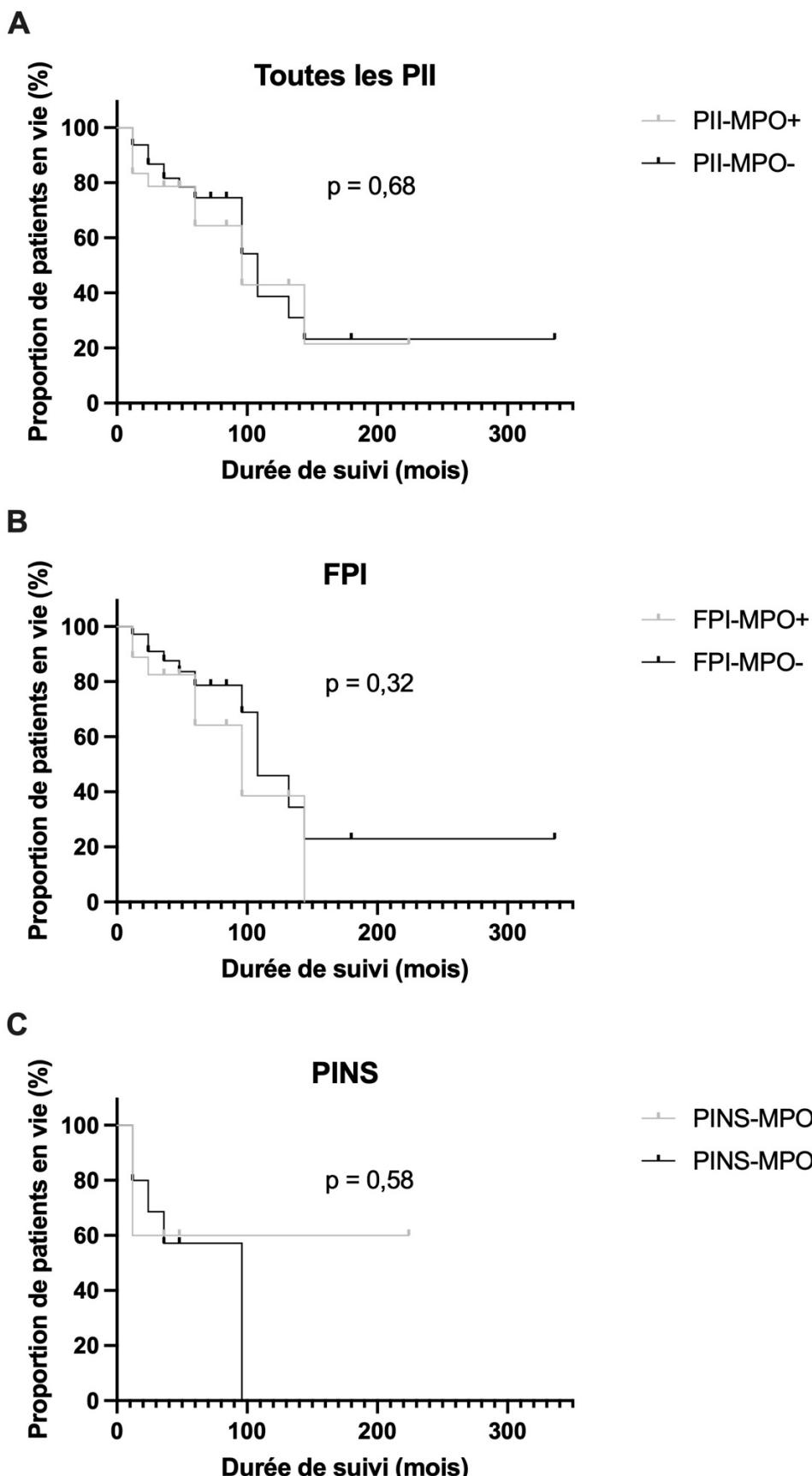


Figure 3 : Survie globale des PII, selon la présence ou non d'anti-MPO. Courbes de Kaplan-Meir des PII (A), des FPI (B) et des PINS (C).

Notes : PII : Pneumopathie interstitielle idiopathique ; FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique ; PINS : Pneumopathie interstitielle non spécifique ; MPO+ : Avec anticorps anti-myélopéroxydase ; MPO- : Sans anticorps anti-myélopéroxydase.

3.3. Prise en charge thérapeutique

Concernant la prise en charge de la PII, une corticothérapie était plus souvent prescrite chez les patients du groupe PII/MPO+ ($p = 0,02$) (*Tableau IV*). En revanche, la prescription d'immunosuppresseur ne différait pas entre les groupes.

Parmi les patients PII/MPO+, 5 patients ayant une FPI ont reçu des immunosuppresseurs (2 rituximab, 2 cyclophosphamide, 1 mycophénolate mofétil, 2 azathioprine), et 3 patients ayant une PINS ont reçu des immunosuppresseurs (2 rituximab, 2 cyclophosphamide, 1 mycophénolate mofétil, 1 immunoglobulines polyvalentes). Parmi les patients PII/MPO-, 6 patients ayant une FPI ont reçu des immunosuppresseurs (3 cyclophosphamide, 4 azathioprine), et 9 patients ayant une PINS ont reçu des immunosuppresseurs (6 rituximab, 3 cyclophosphamide, 9 mycophénolate mofétil).

A propos des traitements anti-fibrosants parmi le groupe PII/MPO+, respectivement 6 et 5 patients ayant une FPI ont reçu du Nintédanib ou de la Pirfénidone. Parmi le groupe PII/MPO-, 14 patients ayant une FPI et 1 patient ayant une PINS ont reçu du Nintédanib, et 8 patients ayant une FPI ont reçu de la Pirfénidone.

Parmi les patients ayant une progression fonctionnelle, 4/4 (100%) patients du groupe PII/MPO+ étaient traités dont 4 par une corticothérapie, 1 par un immunosuppresseur et 3 par un anti-fibrosant. Parmi les patients du groupe PII/MPO-, 10/13 (76,9%) patients étaient traités dont 6 par une corticothérapie, 5 par un immunosuppresseur et 5 par un anti-fibrosant.

Tableau VI : Prise en charge thérapeutique des PII, selon la présence ou non d'anti-MPO.

	PII-MPO+ (n = 24)	PII-MPO- (n = 48)	p-value
Nombre de patients traités	17/24 (70,8%)	35/48 (72,9%)	>0,99
Corticoïdes			
Nombre de patients	16/17 (94,1%)	22/35 (62,8%)	0,02
FPI	12/13 (92,3%)	13/25 (52,0%)	0,01
PINS	4/4 (100%)	9/10 (90,0%)	>0,99
Immunosuppresseurs			
Nombre de patients	8/17 (47,0%)	15/35 (42,8%)	>0,99
FPI	5/13 (38,4%)	6/25 (24,0%)	0,45
PINS	3/4 (75,0%)	9/10 (90,0%)	0,50
Anti-fibrosants			
Nombre de patients	6/17 (35,2%)	18/35 (51,4%)	0,37
FPI	6/13 (46,1%)	17/25 (68,0%)	0,29
PINS	0/4 (0%)	1/10 (10,0%)	>0,99
Greffé pulmonaire			
Nombre de patients	0/24 (0%)	1/48 (2,0%)	>0,99

Notes : PII/MPO+ : Pneumopathie interstitielle idiopathique avec anti-myélopéroxydase ; PII/MPO- : Pneumopathie interstitielle idiopathique sans anti-myélopéroxydase ; FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique ; PINS : Pneumopathie interstitielle non spécifique.

DISCUSSION

Notre étude est une des plus importantes descriptions de PII/MPO+. En effet, la plupart des études comportent 20 patients ou moins et seules les séries de Hozumi *et al* (26 patients), Sebastiani *et al* (58 patients), Sun *et al* (49 patients) et Yamakawa *et al* (39 patients) concernent plus de patients.

Nous trouvons un sexe ratio à 1 dans le groupe PII/MPO+, ce qui est similaire à plusieurs études (13, 15, 17, 20, 22-24) mais en contradiction avec d'autres qui montrent une prédominance masculine (10-12, 15, 16, 18, 19). La répartition plus homogène des sexes dans les PII/MPO+ que dans les PII/MPO- qui ont une nette prédominance masculine (sex ratio hommes/femmes entre 1,1 et 6,3) (11, 16, 17, 19, 20) peut être expliquée par l'épidémiologie des PAM. En effet, les PAM, MPO+ dans la très grande majorité des cas, ont un sexe ratio hommes/femmes entre 0,25 et 0,86 (25), 0,45 dans l'étude française de Mahr *et al* (26). Elle peut également être expliquée par l'inclusion de PINS idiopathiques dans notre étude, pathologie au cours de laquelle une prédominance féminine a été décrite (27).

Par ailleurs, plusieurs caractéristiques au diagnostic différaient entre les PII/MPO+ et les PII/MPO-, pouvant probablement être rapportées à la prédominance de comorbidités auto-immunes dans ce groupe, notamment les PAM.

Nos résultats suggèrent que la présence d'anti-MPO n'impacte ni l'évolution fonctionnelle respiratoire ni la survie des PII. L'étude de Libra *et al*, la seule autre étude à notre connaissance à comparer l'évolution de la fonction respiratoire des FPI/MPO+ avec des FPI/MPO-, ne montre également pas de différence en termes de déclins moyens de CVF et de DLCO à 1 an (18). Les résultats sur la survie sont variables dans la littérature. Comme dans notre étude, il n'y a pas de différence de survie dans plusieurs séries (15-17, 19). D'autres séries (11,18) montrent une mortalité plus importante chez les FPI/MPO- ou les FPI/pANCA-. Au contraire, la mortalité est plus élevée dans une série chez les FPI/ANCA+ (20).

En dehors de la corticothérapie qui est plus souvent instaurée dans le groupe PII/MPO+, probablement en raison de la présence de 7 PAM dans ce groupe, les patients de notre étude étaient traités de façon similaire. Nous pensons qu'en l'absence de PAM, la décision thérapeutique doit être prise indépendamment du statut MPO. Il faudra en effet d'autres études de plus grande ampleur pour déterminer si une prise en charge spécifique des PII/MPO+ est nécessaire.

La proportion de patients du groupe PII/MPO+ ayant un diagnostic associé de PAM était de 29,1%, similaire à celle décrite dans la littérature. Les PID au cours de la PAM sont de mauvais pronostic et leur évolution après traitement adéquat de la vascularite est incertaine (8). La stratégie thérapeutique dans cette situation, notamment la place des anti-fibrosants, n'est pas consensuelle (28). Nous pensons que s'il persiste une PID avec fibrose évolutive lorsque la PAM est en rémission après traitement, il faut envisager ces traitements anti-fibrosants.

Au total, 12,5% des patients du groupe PII/MPO+ ne présentaient pas d'anti-MPO au diagnostic et présentaient une séroconversion au cours du suivi. Ce résultat soutient l'hypothèse physiopathologique selon laquelle la PII pourrait induire la production d'anti-MPO (24). Il est suggéré que l'hypoxie induite par la PII favoriserait la formation de pièges extracellulaires à neutrophiles (29), entraînant la destruction des PNN et la libération d'enzymes, dont la MPO, contribuant à la formation d'anti-MPO (30). Foucher *et al* ont montré un effet toxique direct de la MPO et des enzymes lysosomales protéolytiques issus des PNN sur le tissu pulmonaire, associé à une aggravation de l'effet toxique en présence d'anti-MPO (31).

Notre étude est limitée par le faible nombre de patients s'expliquant par la rareté de des PII/MPO+ et l'absence de dosage systématique des ANCA au diagnostic de PII. De plus, le caractère rétrospectif de l'étude a contribué au nombre non négligeable de données

manquantes et de patients ayant un suivi limité. La prédominance masculine des PII/MPO- alors qu'il y avait une répartition homogène des sexes chez nos cas de PII/MPO+ ne nous a pas permis de réaliser un appariement sur le sexe de tous les patients.

CONCLUSION

Notre étude est une des plus importantes à s'intéresser aux PII/MPO+. Contrairement à plusieurs études sur ce sujet, nous n'avons pas seulement inclus des FPI mais également des PINS dans le groupe PII/MPO+. A notre connaissance, notre étude est la première à évaluer le déclin fonctionnel respiratoire de cette population.

La fonction respiratoire et la survie des PII chroniques ne diffèrent pas selon la présence ou non d'anti-MPO, suggérant que la prise en charge thérapeutique des PII/MPO+ doit être similaire à celle des PII/MPO-. Cependant, une PAM est associée dans approximativement un quart des cas de PII/MPO+, justifiant la recherche d'anti-MPO de façon systématique au diagnostic de PII et la réalisation d'un bilan urinaire en cas d'apparition d'une altération de l'état général, de manifestations extra-pulmonaires ou d'un syndrome inflammatoire biologique inexpliqués.

Ces données doivent être confirmées sur des cohortes plus importantes. Nous avons prévu de continuer ce travail dans d'autres centres.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases. *The Lancet* 2022; 400: 769–786.
2. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277–304.
3. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733–748.
4. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824.
5. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: e44–e68.
6. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, Du Bois RM et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015; 46: 976–987.
7. Falk RJ, Jennette JC. Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies with Specificity for Myeloperoxidase in Patients with Systemic Vasculitis and Idiopathic Necrotizing and Crescentic Glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988; 318: 1651–1657.
8. Alba MA, Flores-Suárez LF, Henderson AG, Xiao H, Hu P, Nachman PH et al. Interstitial lung disease in ANCA vasculitis. *Autoimmunity Reviews* 2017; 16: 722–729.
9. Kadura S, Raghu G. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated interstitial lung disease: a review. *Eur Respir Rev* 2021; 30: 210123.
10. Tanaka T, Otani K, Egashira R, Kashima Y, Taniguchi H, Kondoh Y et al. Interstitial pneumonia associated with MPO-ANCA: Clinicopathological features of nine patients. *Respiratory Medicine* 2012; 106: 1765–1770.
11. Hozumi H, Oyama Y, Yasui H, Suzuki Y, Kono M, Karayama M et al. Clinical significance of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody in idiopathic interstitial pneumonias. *PLoS ONE* 2018; 13: e0199659.
12. Baqir M, Yi E, Colby T, Cox C, Ryu J, Specks U. Radiologic and pathologic characteristics of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated interstitial lung disease: a retrospective analysis. *Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung disease* 2019; 36: 195–201.
13. Sebastiani M, Luppi F, Sambataro G, Castillo Villegas D, Cerri S, Tomietto P et al. Interstitial Lung Disease and Anti-Myeloperoxidase Antibodies: Not a Simple Association. *JCM* 2021; 10: 2548.
14. Foulon G, Delaval P, Valeyre D, Wallaert B, Debray M-P, Brauner M et al. ANCA-associated lung fibrosis: Analysis of 17 patients. *Respiratory Medicine* 2008; 102: 1392–1398.
15. Nozu T, Kondo M, Suzuki K, Tamaoki J, Nagai A. A Comparison of the Clinical Features of ANCA-Positive and ANCA-Negative Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients. *Respiration* 2009; 77: 407–415.
16. Hosoda C, Baba T, Hagiwara E, Ito H, Matsuo N, Kitamura H et al. Clinical features of usual interstitial pneumonia with anti-neutrophil cytoplasmic antibody in comparison with idiopathic pulmonary fibrosis: Clinical features of UIP with MPO-ANCA. *Respirology* 2016; 21: 920–926.

17. Liu GY, Ventura IB, Achtar-Zadeh N, Elicker BM, Jones KD, Wolters PJ et al. Prevalence and Clinical Significance of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in North American Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2019; 156: 715–723.
18. Libra A, Muscato G, Ielo G, Spicuzza L, Palmucci S, Fagone E et al. Clinical and Prognostic Significance of p-ANCA Positivity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Retrospective Observational Study. *Diagnostics* 2023; 13: 1882.
19. Ando M, Miyazaki E, Ishii T, Mukai Y, Yamasue M, Fujisaki H et al. Incidence of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity and microscopic polyangiitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine* 2013; 107: 608–615.
20. Kagiyama N, Takayanagi N, Kanauchi T, Ishiguro T, Yanagisawa T, Sugita Y. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive conversion and microscopic polyangiitis development in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Resp Res* 2015; 2: e000058.
21. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism* 2013; 65: 1–11.
22. Sun X, Peng M, Zhang T, Li Z, Song L, Li M et al. Clinical features and long-term outcomes of interstitial lung disease with anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *BMC Pulm Med* 2021; 21: 88.
23. Yamakawa H, Sato S, Nakamura T, Nishizawa T, Kawabe R, Oba T et al. Prognostic value of radiological findings indeterminate for UIP pattern and anterior upper lobe honeycomb-like lesion in chronic fibrosing interstitial lung disease associated with MPO-ANCA. *BMC Pulm Med* 2021; 21: 346.
24. Wu T, Zhang Y, Cen Z, Ying Y, Sun C, Lv C et al. Clinical significance of acute exacerbation in interstitial lung disease with antineutrophil cytoplasmic antibody: an indicator of poor prognosis. *Ther Adv Respir Dis* 2022; 16: 17534662211409.
25. Mohammad AJ. An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology* 2020; 59: iii42–iii50.
26. Mahr A, Guillemin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: A capture-recapture estimate: Prevalence of Vasculitides in a Parisian Suburb. *Arthritis & Rheumatism* 2004; 51: 92–99.
27. Travis WD, Hunninghake G, King TE, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR et al. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia: Report of an American Thoracic Society Project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1338–1347.
28. Yamakawa H, Toyoda Y, Baba T, Kishaba T, Fukuda T, Takemura T et al. Anti-Inflammatory and/or Anti-Fibrotic Treatment of MPO-ANCA-Positive Interstitial Lung Disease: A Short Review. *JCM* 2022; 11: 3835.
29. Khawaja AA, Chong DLW, Sahota J, Mikolasch TA, Pericleous C, Ripoll VM et al. Identification of a Novel HIF-1 α - α M β 2 Integrin-NET Axis in Fibrotic Interstitial Lung Disease. *Front Immunol* 2020; 11: 2190.
30. d'Alessandro M, Conticini E, Bergantini L, Cameli P, Cantarini L, Frediani B et al. Neutrophil Extracellular Traps in ANCA-Associated Vasculitis and Interstitial Lung Disease: A Scoping Review. *Life* 2022; 12: 317.
31. Foucher P, Heeringa P, Petersen AH, Huitema MG, Brouwer E, Cohen Tervaert JW et al. Antimyeloperoxidase-associated Lung Disease: An Experimental Model. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 987–994.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Flow chart de l'étude.....	9
Figure 2 : Comparaison de l'évolution fonctionnelle des PII, selon la présence ou non d'anti-MPO.....	16
Figure 3 : Survie globale des PII, selon la présence ou non d'anti-MPO.....	18

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques démographiques, cliniques et immunologiques des patients au diagnostic de PII, selon la présence ou non d'anti-MPO.....	11
Tableau II : Caractéristiques scannographiques, cytologiques et histologiques des patients au diagnostic de PII, selon la présence ou non d'anti-MPO.....	13
Tableau III : Caractéristiques fonctionnelles des patients au diagnostic de PII, selon la présence ou non d'anti-MPO.	14
Tableau IV : Évolution des patients avec une PII, selon la présence ou non d'anti-MPO.	15
Tableau V : Évolution fonctionnelle des patients avec une PII, selon la présence ou non d'anti-MPO.	16
Tableau VI : Prise en charge thérapeutique des PII, selon la présence ou non d'anti-MPO. 20	

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	
RESUME.....	1
INTRODUCTION	3
MÉTHODES	5
1. Considérations réglementaires et éthiques.....	5
2. Sélection des patients et constitution des groupes	5
3. Données collectées.....	6
4. Critères d'évaluation et définitions.....	6
5. Analyses statistiques.....	7
RÉSULTATS	8
1. Sélection et classification des groupes	8
2. Caractéristiques des deux groupes au diagnostic de PII.....	10
2.1. Données démographiques, cliniques et immunologiques.....	10
2.2. Données scannographiques, cytologiques et histologiques	12
2.3. Explorations fonctionnelles respiratoires.....	14
3. Comparaison de l'évolution entre les groupes	15
3.1. Durée de suivi et évolution fonctionnelle	15
3.2. Évolution vers une vascularite et survie	17
3.3. Prise en charge thérapeutique	19
DISCUSSION	21
CONCLUSION	23
BIBLIOGRAPHIE.....	24
LISTE DES FIGURES	27
LISTE DES TABLEAUX	28
TABLE DES MATIERES	29
ANNEXES.....	I
1. Autorisation du comité d'éthique.....	I

ANNEXES

1. Autorisation du comité d'éthique



AVIS DU GROUPE ETHIQUE DU CENTRE HOSPITALIER DU MANS

Remarque générale : Le Comité d'éthique n'a pas pour mission de donner un avis sur les aspects scientifiques du protocole, en particulier sur l'adéquation de la méthodologie aux objectifs poursuivis par l'étude. Le Comité ne tient compte des données d'ordre scientifique et méthodologique que dans la mesure où elles ont des implications d'ordre éthique.

N° Avis	2023-018
Nom du protocole	Description des pneumopathies interstitielles diffuses associées aux anti-MPO et comparaison à des pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques
Investigateur principal	S. Beaumesnil Dr P. Lozach
Lieu de l'étude	Centre Hospitalier du Mans
Type d'étude	Etude rétrospective sur données
Type patients/participants	Présence d'une pneumopathie interstitielle diffuse idiopathique et dosage d'ANCA disponible.
Nombre de patients/participants prévus	Cas : maximum 30 attendus. Témoin : maximum 100 attendus.
Objectif principal	Comparaison de la progression des pneumopathies interstitielles diffuses associées aux anticorps anti-MPO et des pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques
Objectif secondaire	Comparaison de l'évolution des pneumopathies interstitielles diffuses associées aux anticorps anti-MPO et des pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques
Documents communiqués	<input checked="" type="checkbox"/> Protocole / résumé de l'étude <input checked="" type="checkbox"/> Lettre d'information <input type="checkbox"/> Autres : fiche de thèse

Confidentialité

Confidentialité des données	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Anonymat	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Avis du CEERES	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non
Avis de la CNIL	<input checked="" type="checkbox"/> Oui / Méthodologie de référence (MR004) <input type="checkbox"/> Non

Commentaires :

AVIS DU GROUPE ETHIQUE DU CENTRE HOSPITALIER DU MANS
Information et recueil de non opposition
Lettre d'information précisant

Titre de l'étude	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
But de l'étude	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Déroulement de l'étude	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Prise en charge courante inchangée	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Possibilité de refus	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Possibilité de recevoir les résultats de l'étude	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Commentaires : _____

Recueil de non opposition

Recueil nécessaire	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Type de consentement	<input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> Ecrit
Traçabilité dans le dossier N/A	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Commentaires : _____

Conclusion

Avis favorable	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Révision nécessaire selon commentaires	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Avis défavorable	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Tenu en séance le 27/06/2023

Docteur Florence DECIRON-DEBIEUVRE
Présidente du Groupe Ethique du Centre
Hospitalier du Mans



Page 2 sur 2

ABSTRACT

RÉSUMÉ

BEAUMESNIL Stacy

Pneumopathies interstitielles idiopathiques chroniques : comparaison des caractéristiques selon la présence ou non d'anticorps anti-MPO.

Introduction. Les pneumopathies interstitielles idiopathiques (PII) peuvent être associées à la présence d'anticorps anti-myélopéroxydase (anti-MPO), sans manifestation de vascularite systémique. L'impact pronostique des anti-MPO chez les patients atteints de PII est débattu et la comparaison de l'évolution fonctionnelle des PII selon leur association ou non aux anti-MPO n'a pas été évaluée. Notre objectif était de décrire et de comparer l'évolution des patients atteints de PII selon la présence ou non d'anti-MPO.

Méthodes. Cette étude rétrospective bicentrique incluait des patients présentant une PII chronique avec des anti-MPO (groupe PII/MPO+) ou sans anti-MPO (groupe PII/MPO-). Les patients PII/MPO- étaient appariés aux patients PII/MPO+ selon le sexe, l'âge et le type de PII chronique. Les analyses ont été réalisées entre les deux groupes et selon le type de PII.

Résultats. Vingt-quatre patients PII/MPO+ d'âge médian 74,5 [66,5-78,0] ans et de sexe ratio 1 ont été appariés à 48 PII/MPO-, avec une durée médiane de suivi respective de 34 et 35 mois. Le groupe PII/MPO+ comportait 15 fibroses pulmonaires idiopathiques (FPI), 6 pneumopathies interstitielles non spécifiques (PINS) et 3 PII inclassables. Les patients des deux groupes présentaient des caractéristiques similaires au diagnostic. La progression des PII (1 an, 2 ans, suivi global) et les déclins absolus moyens de la capacité vitale forcée (CVF) et de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) ne différaient pas entre les groupes. Respectivement 2/10 (20,0%) et 10/33 (30,3%) patients avaient un déclin de CVF $\geq 5\%/\text{an}$ dans les groupes PII/MPO+ et PII/MPO- ($p = 0,69$). Une vascularite associée aux ANCA était présente chez 29,17% des patients du groupe PII/MPO+, plus fréquemment que dans le groupe PII/MPO- ($p = 0,0002$). Il n'y avait pas de différence de survie globale, que la PII soit associée ou non aux anti-MPO.

Conclusion. Cette étude suggère que la présence d'anti-MPO n'impacte pas l'évolution de la fonction respiratoire et la survie des PII chroniques. Le risque d'évolution vers une vascularite à ANCA justifie toutefois le dépistage systématique des anti-MPO au diagnostic de PII et la recherche de manifestations extra-pulmonaires au cours du suivi.

Mots-clés : Pneumopathie interstitielle idiopathique, Anticorps anti-MPO, Évolution.

Chronic idiopathic interstitial pneumonia: comparison of characteristics according to the presence or absence of anti-MPO antibodies.

Introduction. Idiopathic interstitial pneumonia (IIP) may be associated with the presence of anti-myeloperoxidase antibodies (anti-MPO), without manifestations of systemic vasculitis. The prognostic impact of anti-MPO antibodies in patients with IIP is debated, and a comparison of the functional evolution of IIP according to whether or not it is associated with anti-MPO antibodies has not been evaluated. Our aim was to describe and compare the outcome of patients with IIP according to the presence or absence of anti-MPO.

Methods. This bicentric retrospective study included patients with chronic IIP with anti-MPO (IIP/MPO+ group) or without anti-MPO (IIP/MPO- group). IIP/MPO- patients were matched to IIP/MPO+ patients according to sex, age and type of chronic IIP. Analyses were performed between the two groups and by type of IIP.

Results. Twenty-four IIP/MPO+ patients with a median age of 74.5 [66.5-78.0] years and a sex ratio of 1 were matched with 48 IIP/MPO-, with a median follow-up of 34 and 35 months, respectively. The IIP/MPO+ group included 15 idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) patients, 6 non-specific interstitial lung diseases (NSIP) patients and 3 unclassifiable IIP patients. Patients in both groups had similar characteristics at diagnosis. The progression of IIP (1 year, 2 years, overall follow-up) and the mean absolute declines in forced vital capacity (FVC) and carbon monoxide diffusion capacity (DLCO) did not differ between the groups. Respectively 2/10 (20.0%) and 10/33 (30.3%) patients had a decline in FVC $\geq 5\%/\text{year}$ in the IIP/MPO+ and IIP/MPO- groups ($p = 0.69$). ANCA-associated vasculitis was present in 29.17% of patients in the IIP/MPO+ group, more frequently than in the IIP/MPO- group ($p = 0.0002$). There was no difference in overall survival whether IIP was associated with anti-MPO or not.

Conclusion. This study suggests that the presence of anti-MPO does not affect the evolution of respiratory function and survival in chronic IIP. However, the risk of progression to ANCA vasculitis justifies systematic screening for anti-MPO at the diagnosis of IIP and a search for extra-pulmonary manifestations during follow-up.

Keywords : Idiopathic interstitial pneumonia, Anti-MPO antibodies, Evolution.