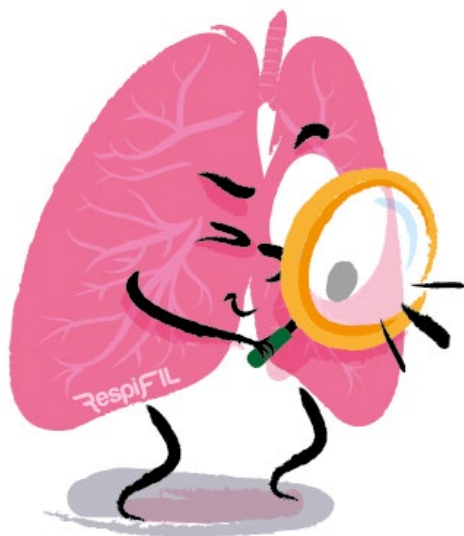


# Bulletin Recherche Filière RespiFIL



N°2 // FÉVRIER 2020





## ÉDITO

**L'équipe projet de la filière de santé RespiFIL a le plaisir de vous présenter son deuxième bulletin recherche semestriel.**

Dans ce numéro, nous faisons le focus sur l'étude « geneMDD » à travers l'interview de son coordonnateur, le Dr Raphaël BORIE.

Le bulletin présente un aperçu non exhaustif des études cliniques en cours, une liste d'appels à projets susceptibles de vous intéresser et une sélection de publications récentes concernant les pathologies respiratoires rares.

Vous souhaitez participer ?

Envoyez-nous vos actualités de recherche à :

[respifil.france@aphp.fr](mailto:respifil.france@aphp.fr)

**Bonne lecture !**





## FOCUS SUR ...

### L'étude geneMDD :

Expérience pilote des discussions multidisciplinaires dans les pneumopathies interstitielles diffuses d'origine génétique

Dans les pneumopathies interstitielles diffuses (PID), les discussions multidisciplinaires (DMD) appelées également RCP (réunions de concertation pluridisciplinaires) ont pris une place considérable. Désormais, elles représentent le « gold standard » dans le diagnostic de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), selon les récentes recommandations de l'ATS / ERS / JRS / ALAT 2018\*.

\*(ATS) American Thoracic Society, (ERS) European Respiratory Society, (JRS) Japanese Respiratory Society, (ALAT) Latin American Thoracic Society. Raghu G, et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018;198:e44-68.



### Objectif :

L'étude geneMDD, coordonnée par le Dr Raphaël BORIE démontre l'intérêt d'une discussion multidisciplinaire pour une prise en charge optimale des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) supposées être d'origine génétique.

### Les Chiffres clés



95

patients (53 hommes) discutés | Âge médian : 43 ans (0 - 77 ans)



2

ans (de sept. 2016 à oct. 2018)



34

centres, de 7 pays différents



# INTERVIEW | DR RAPHAËL BORIE

## Pneumologue

**Service de Pneumologie A, DHU FIRE**  
**Centre de référence** (site constitutif) des maladies pulmonaires rares **OrphaLung**  
**Hôpital Bichat AP-HP, Paris**  
**INSERM, Unité 1152, Université Paris Diderot, Paris**



### Comment est né le projet de cette étude et quel est son objectif ?

L'objectif de l'étude était de démontrer la faisabilité et l'intérêt d'une discussion multidisciplinaire dans les pneumopathies interstitielles diffuses supposées être d'origine génétique.

En effet, environ 10% des patients atteints de PID ont un apparenté lui aussi atteint de PID suggérant une cause génétique à la fibrose. Par ailleurs, certaines maladies extra-pulmonaires (cirrhose ou myélo-dysplasie, notamment) et un âge précoce de début de la fibrose sont des éléments qui eux suggèrent aussi une cause génétique à la fibrose.

Cependant, une anomalie génétique (variant) n'est au mieux mise en évidence que dans 30% de ces cas et l'interprétation de ces variants est parfois difficile. Il nous est donc apparu nécessaire de faire le lien entre les cliniciens en charge des malades et les généticiens pratiquant ces analyses afin de nous faire progresser mutuellement sur la prise en charge de ces patients.

### Qu'apportent ces Discussions MultiDisciplinaires (DMD) dans les PID d'origine génétique ?

L'intérêt des DMD est démontré dans la prise en charge des PID. Nous espérons pouvoir faire la même démonstration avec cette DMD particulière.

Les cliniciens ont déjà pu progresser dans l'interprétation des données génétiques et en particulier les limites des analyses réalisées. Ils ont pris conscience des analyses complémentaires parfois nécessaires afin de pouvoir conclure sur le plan génétique et du nombre de variants restant sans conclusion définitive. Nous avons ainsi pu proposer l'analyse de nombreux apparentés.

En effet, les résultats de l'analyse génétique et le phénotype de ces apparentés sont alors des éléments importants de la conclusion génétique. Parallèlement, les généticiens ont pu voir les phénotypes des patients discutés et modifier leur proposition d'analyse en fonction des phénotypes de PID ou d'atteintes extra-pulmonaires discutés.

### Qui a participé à ces DMD ?

#### Comment se sont-elles déroulées ?

Ces DMD se déroulent une fois par mois en visioconférence. Au moment de la rédaction de cet article, 95 patients de 34 centres différents représentant 7 pays et 3 continents avaient participé. Depuis la rédaction de l'étude, 65 nouveaux patients ont été discutés toujours en présence du Dr Caroline Kannengiesser (généticien) à l'hôpital bichat AP-HP, de Dr Nadia Nathan (pneumo-pédiatre) à l'hôpital A. Trousseau AP - HP et de moi-même.

En plus des nombreux pneumologues et généticiens apportant leur propre expérience, plusieurs autres spécialités sont représentées en fonction des dossiers discutés : hématologie, hépatologie, rhumatologie, immunologie, radiologie, transplantation pulmonaire.

De plus, une conseillère en génétique et une psychologue participent aux discussions parfois difficiles d'indication et de réalisation de prise en charge des apparentés. Ces réunions ont progressivement été réalisées avec le soutien d'OrphaLung et de RespiFIL, qui ont apporté une grande aide à leur réalisation pratique.

Est-ce que tous les patients sont concernés par ces DMDgene ? Quels étaient les critères d'inclusion ?

Tous les patients susceptibles de présenter une PID d'origine génétique (cf : supra) pouvaient être présentés, qu'une analyse génétique ait été réalisée ou non. La plupart des patients (95%) avaient cependant bénéficié d'une analyse génétique. La première question pouvant ainsi être de l'intérêt d'une analyse génétique ou de l'intérêt de poursuivre les analyses en présence d'un premier résultat rendu négatif. En effet, plusieurs analyses sont possibles, du séquençage d'un seul variant à celui du génome entier en passant le plus souvent par le séquençage d'un ou plusieurs gènes d'intérêt. Cependant, les techniques évoluent très rapidement, et celle utilisée peut varier en fonction de l'indication.

Les questions discutées pour chaque patient étaient les suivantes :

- La mise en évidence éventuelle d'un variant et la conclusion génétique ;
- La modification éventuelle de la prise en charge de la PID;
- La possibilité d'une analyse génétique des apparentés dans le cadre d'une consultation pré-symptomatique.

Selon votre étude, quel est l'impact de ces DMDgene en termes de diagnostic et de prise en charge des PID d'origine génétique ?

La discussion a permis de reclasser 17 variants de signification indéterminée avec une conclusion provisoire (conclusion de travail) de variant pathogène.

De plus, des analyses complémentaires ont été proposées pour 39 patients (analyses fonctionnelles du variant, enquête familiale) et avaient finalement été réalisées pour 28 patients.

Parallèlement, le diagnostic pulmonaire n'a été modifié que pour 10 patients dont 3 reclassés en fibro-élastose pleuroparenchymateuse.

Quelles sont les limites que vous avez pu rencontrer ?

Il a été difficile de mettre en place cette réunion sur le plan pratique, trouver la salle adéquate, le meilleur moment, la meilleure interface. Il y a encore parfois des problèmes techniques de connexion et de disponibilité des correspondants et surtout des supports informatiques de nos hôpitaux.



Cette réunion a surtout permis de faire le lien entre ces spécialistes afin de progresser collectivement dans la prise en charge de ces patients

Dr RAPHAËL BORIE



Il faudrait ainsi une salle qui soit facile d'accès dédiée aux visioconférences dans chacun de nos hôpitaux, afin que la qualité sonore et visuelle des réunions soient optimales.

Les médecins n'auraient dans l'idéal qu'à se connecter en cliquant sur le lien envoyé. D'autres détails seront encore à améliorer dans le futur. Il serait par exemple souhaitable que l'ensemble des correspondants ait accès à un logiciel d'arbre généalogique modifiable afin de rendre leur réalisation plus facile et la discussion plus fluide.

### Que souhaiteriez-vous mettre en perspective ?

La création de cette réunion multidisciplinaire centrée sur les problèmes génétiques était un besoin pour les cliniciens et les généticiens en charge de ces patients.

Les progrès réalisés notamment en génétique et la spécialisation requise pour la prise en charge de patients atteints de maladies rares rendaient nécessaire une interaction formelle entre toutes les spécialités.

Cette réunion a surtout permis de faire le lien entre ces spécialistes afin de progresser collectivement dans la prise en charge de ces patients.

La mise en place de réunions de DMD est une action du Plan National Maladies Rares 3 (PNMR3).

### Pouvez-vous nous en dire plus ?

Les réunions multidisciplinaires ou staffs existent dans nos services depuis de très nombreuses années. En pratique, la quasi-totalité des centres spécialisés appliquent déjà ces procédures en réalisant des discussions multidisciplinaires intégrant cliniciens, radiologues, pathologistes, chirurgiens...

Un des objectifs du plan cancer 2003 était de formaliser ces réunions pour la prise en charge des patients atteints de cancer sous la forme de réunion de concertation pluridisciplinaire. Le plan maladie rare fait donc suite à cette formalisation pour les patients atteints de maladies rares.

Il nous faut améliorer ces réunions et permettre notamment une discussion formelle avec des médecins spécialisés apportant de nouvelles compétences grâce notamment aux progrès techniques de la visioconférence.

Il faudra cependant prendre garde à ce que cette charge de travail soit adaptée à une population médicale dont la démographie est déjà source de difficultés.



### Pour + d'infos

Borie R, Kannengiesser C, Gouya L, Dupin C, Amselem S, Ba I, Bunel V, Bonniaud P, Bouvry D, Cazes A, Clement A, Debray MP, Dieude P, Epaud R, Fanen P, Lainey E, Legendre M, Plessier A, Sicre de Fontbrune F, Wemeau-Stervinou L, Cottin V, Nathan N, Crestani B, Orphanet J Rare Dis. 2019 Dec 3;14(1):280



RETOUR SUR ...

## Le 24<sup>ème</sup> Congrès de Pneumologie de Langue Française (CPLF) 2020 : le rendez-vous des innovations

Plus de 5000 professionnels se sont retrouvés au congrès de pneumologie de langue française, l'un des plus suivis dans le monde. Il a ouvert ses portes à Paris du vendredi 24 au dimanche 26 janvier dernier. Le duo « asthme et allergie » et la « médecine prédictive, de précision et personnalisée » étaient les deux fils directeurs de cette 24<sup>ème</sup> édition. Le premier pour sa fréquence en constante augmentation et le défi qu'il représente pour la communauté médicale et scientifique. Le second pour les espoirs qu'apporte cette nouvelle approche, au cœur d'une médecine qui se réinvente : prédictive, préventive, personnalisée et participative, dite des 4P.

Avec plus de 1000 communications tous formats confondus, le congrès était l'occasion de revenir sur les grands leviers dans la discipline : le dépistage, les nouvelles thérapies, le parcours de soin, l'éducation thérapeutique, etc.

Dans cette nouvelle édition, la filière RespiFIL était présente et a accueilli sur son stand de nombreux professionnels venus de la France entière et de l'international, ainsi que des représentants d'association de patients, notamment Mme Françoise Enjalran et M Jean-Michel Fourier de l'APEFPI - Association Pierre Enjalran Fibrose Pulmonaire Idiopathique. Le congrès fut un moment privilégié pour présenter les missions de la filière de santé maladies respiratoires rares et les outils mis en place au profit des patients et de la communauté médicale.

### La médecine 4P prend place dans les maladies respiratoires rares

Plusieurs membres des centres de référence et de compétence des réseaux Orphalung, PulmoTension et RespiRare se sont donné rendez-vous pour présenter leurs travaux dans les maladies respiratoires rares. Les progrès diagnostiques, thérapeutiques et du dépistage précoce dans le cadre d'une médecine 4P étaient au cœur des discussions.

La médecine 4P - prédictive, préventive, personnalisée, participative - s'est particulièrement développée ces dernières années dans les maladies respiratoires rares. Les experts ont fait le point sur l'avènement de nouveaux outils (tel le séquençage à haut débit) dans l'identification des anomalies génétiques de certaines maladies respiratoires rares dans le cadre d'une médecine prédictive.

Dans les familles où la maladie est déjà connue, il est possible de renseigner les apparentés qui le souhaitent sur leur statut génétique et de déterminer s'ils sont porteurs ou non de l'anomalie génétique. Dès lors, selon les cas, une prévention personnalisée et une prise en charge précoce pourrait être mise en place. L'étude [DELPHI-2](#) en est un exemple. Cette étude menée par le Pr David Montani et Mme Barbara Girerd du centre de référence de l'hypertension pulmonaire et leurs collaborateurs a démontré, en effet, l'importance du dépistage précoce de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les porteurs asymptomatiques de la mutation *BMPR2*.

Cette médecine des 4P a largement été discutée dans les maladies interstitielles infiltratives lors de la session organisée par le groupe de travail OrphaLung.

Aujourd'hui, de nombreuses études sur le phénotypage\* sont conçues dans le but de décomposer la population en sous-groupes, permettant ainsi aux patients de bénéficier de thérapeutiques personnalisées.

Ce même concept est retrouvé dans l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique, avec des traitements ciblés allant de la chirurgie au traitement médical en passant par l'angioplastie des artères pulmonaires.

Enfin, avec la médecine participative, les patients et les aidants sont associés aux décisions. Par exemple, à la suite d'une discussion multidisciplinaire, la décision prise entre professionnels de santé est soumise et expliquée au patient afin d'aboutir à une décision partagée. Ainsi, les patients deviennent acteurs de leur santé et de leur soin pour une prise en charge efficace.

\*Un phénotype est défini par : l'ensemble des caractéristiques observables d'un individu résultant de l'interaction de son patrimoine génétique avec son environnement (mode de vie, l'alimentation, etc.)



Congrès de  
Pneumologie  
de Langue  
Française

Parc des Expositions  
Porte de Versailles,  
Paris





# OÙ EN EST LA RECHERCHE ?

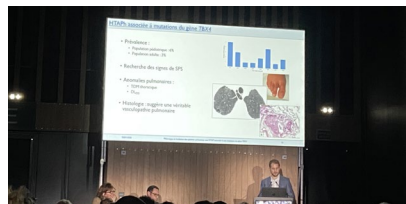
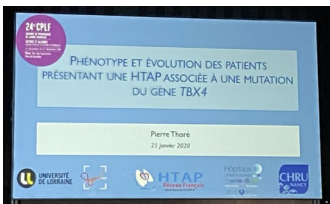
## HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE (HTAP)

### Du nouveau dans l'hypertension artérielle pulmonaire héritable liée aux mutations du gène *TBX4*

La découverte de nouveaux gènes de susceptibilité à l'hypertension pulmonaire a bouleversé les connaissances sur les mécanismes de la maladie. À côté des anomalies du gène *BMPR2* qui sont, par leurs fréquences et leurs effets, les principales mutations responsables des formes héritables de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAPh), d'autres mutations ont été également décrites. Le gène *TBX4* qui joue un rôle dans le développement des poumons et des os, est connu depuis 2002 dans le syndrome coxo-podo-patellaire : une maladie très rare affectant le développement des os des membres inférieurs ; son implication dans l'HTAPh a été identifiée en 2013 mais il existe très peu de données concernant les patients atteints d'HTAPh avec mutation du gène *TBX4*.

Récemment, une étude réalisée à partir des données du registre français d'HTAP a démontré que cette forme d'HTAPh liée à la mutation du gène *TBX4* est généralement sévère et peut survenir à tout âge - de la naissance jusqu'à la fin de l'âge adulte. Elle est associée à de multiples anomalies du développement pulmonaire qui touchent les bronches et le parenchyme pulmonaire (bronchioles et alvéoles). Chez 20% des patients HTAPh porteurs de la mutation du gène *TBX4*, aucune malformation osseuse typique n'était observée. En outre, le traitement spécifique de l'HTAP a amélioré l'état clinique de ces malades ainsi que le pronostic. Ces nouvelles données sont très importantes puisqu'elles apportent d'une part une aide au diagnostic et détermineront d'autre part les futures stratégies thérapeutiques adaptées à chaque malade dans le cadre d'une médecine personnalisée.

*Ces travaux ont fait l'objet d'une communication au CPLF 2020 et d'une publication à paraître prochainement dans l'European Respiratory Journal (ERJ).*



© RespiFIL



### Pour + d'infos

Thoré P, Girerd B, Jaïs X, Savale L, Ghigna MR, Eyries M, Levy M, Ovaert C, Servettaz A, Guillaumot A, Dauphin C, Chabanne C, Boiffard E, Cottin V, Perros F, Simonneau G, Sitbon O, Soubrier F, Bonnet D, Remy-Jardin M, Chaouat A, Humbert M, Montani D. Phenotype and outcome of PAH patients carrying a *TBX4* mutation. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 2020. 12:(1) p233-34. <https://doi.org/10.1016/j.rmra.2019.11.017>

## Hypertension artérielle pulmonaire héritable : un nouveau gène identifié

Récemment, des équipes françaises des universités Paris-Sud-Paris Saclay, UPMC, Bourgogne, de l'Inserm, de l'AP-HP, des CHU de Dijon et de Strasbourg, en collaboration avec une équipe de Cambridge viennent d'identifier des mutations par perte de fonction du gène *KDR*, à l'origine de l'hypertension artérielle pulmonaire héritable. Selon les résultats de l'étude, ces mutations du gène *KDR* sont associées à une forme particulière d'HTAP caractérisée par une DLCO (diffusion du monoxyde de carbone) abaissée et une atteinte interstitielle pulmonaire associée.



### Pour + d'infos

Eyries M, Montani D, Girerd B, Favrolt N, Riou M, Faivre L, Maunaud G, Perros F, Gräf S, Morrell NW, Humbert M, Soubrier F. *European Respiratory Journal* 2020; DOI:10.1183 / 13993003.02165-2019

## ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT PULMONAIRE

### De nouvelles perspectives dans les malformations congénitales des voies aériennes pulmonaires révélées par les analyses protéomiques

Les malformations adénomatoïdes kystiques pulmonaires (MAKP) appartiennent à un groupe de malformations pulmonaires congénitales diagnostiquées en prénatal et dont l'origine est encore très peu comprise. Il semblerait que durant la vie intra-utérine, de mauvaises interactions se produisent entre les différentes cellules du poumon, pouvant être à l'origine de ces malformations pulmonaires.

C'est dans ce cadre, que l'équipe de l'unité de pneumologie pédiatrique de l'hôpital de Genève en collaboration avec une équipe de l'hôpital Necker-Enfants malades, a mené une étude pour caractériser de potentiels marqueurs impliqués dans la genèse des MAKP les plus fréquentes : celles de types 1 et 2. Pour cela, ils ont utilisé une technique révolutionnaire : la protéomique. Cette dernière permet d'étudier l'ensemble des protéines et leurs modifications dans le but de mieux comprendre les processus à l'origine de la maladie. Ainsi, en comparant des échantillons de tissu pulmonaire MAPK avec le tissu pulmonaire sain adjacent et les tissus pulmonaires fœtaux humains, les analyses ont révélé des différences marquées entre les MAPK de types 1 et 2. Ils ont identifié des marqueurs de cellules bronchiques tels que la cytotkératine 17 (Krt17), l'actine du muscle lisse  $\alpha$  (ACTA 2) et des marqueurs de cellules alvéolaires de type II (protéine du surfactant C). Ces résultats suggèrent que ces malformations pourraient se produire à différents stades du développement pulmonaire.

Cette étude est la première à utiliser une approche protéomique et constitue une nouvelle étape dans la compréhension de l'étiologie des MAKP. L'étude de cette pathologie devrait permettre d'identifier des gènes impliqués dans le développement du poumon normal et, par extension, à d'autres types de malformations telles que l'emphysème pulmonaire ou les séquestrations pulmonaires.



### Pour + d'infos

Barazzone-Argiroffo C, Lascano Maillard J, Vidal I, Bochaton-Piallat ML, Blaskovic S, Donati Y, Wildhaber BE, Rougemont AL, Delacourt C, Ruchonnet-Métraiiller I. *New insights on congenital pulmonary airways malformations revealed by proteomic analyses*. 2019. *Orphanet J Rare Dis*. 28;14(1):272. doi: 10.1186/s13023-019-1192-4.

# FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE (FPI)

## Accompagnement par une infirmière spécialisée des patients recevant un traitement anti-fibrosant pulmonaire : l'expérience du centre de référence coordonnateur des maladies pulmonaires rares Orphalong

À ce jour, deux traitements anti-fibrosants (pirfenidone ou nintédanib) sont recommandés dans la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Cependant, les effets indésirables qui en découlent, conduisent parfois à un arrêt prématuré de ces médicaments. Pour favoriser les prises de ces anti-fibrosants, l'étude menée par le centre coordonnateur de référence des maladies pulmonaires rares, coordonné par le Pr Vincent Cottin (Hospices Civils de Lyon) a démontré que l'intervention d'une infirmière spécialisée et formée comme Mme Anne Guillemot peut améliorer la mise en place du traitement anti-fibrosant au cours de la FPI. Un suivi plus prolongé, au delà de 6 mois, permettra d'évaluer l'observance du traitement à long terme et la satisfaction des patients.

Ces travaux ont fait l'objet d'une communication au CPLF 2020.



### Accompagnement par une infirmière spécialisée des patients recevant un traitement anti-fibrosant pulmonaire

Anne Guillemot<sup>1</sup>, IDE, Mouhamad Nasser<sup>1,2</sup>, MD, Catherine Paganon<sup>1</sup>, CDS, Kais Ahmad<sup>1</sup>, MD, Julie Traclat<sup>1,2</sup>, MD, Vincent Cottin<sup>1,2</sup>, MD, PhD  
<sup>1</sup> Centre national de référence pour les maladies pulmonaires rares, Hôpital Louis Pradel, Hospices civils de Lyon  
<sup>2</sup> Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France



### Introduction

Un traitement anti-fibrosant par pirfenidone ou nintédanib est recommandé dans la prise en charge médicamenteuse de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) [1]. La tolérance de ce traitement est souvent moyenne, conduisant parfois à un arrêt prématuré du médicament. Il a été suggéré qu'une adaptation posologique améliorerait la tolérance et le maintien du traitement à long terme [2]. Nous rapportons notre expérience de l'accompagnement par une infirmière de l'introduction du traitement anti-fibrosant dans un centre expert des maladies pulmonaires rares pour la période du 01/10/2018 au 31/08/2019.

### Méthode

Une infirmière spécialisée dans les maladies pulmonaires rares a été formée pour accompagner les malades, en lien avec l'équipe médicale. Au moment de l'introduction du traitement anti-fibrosant, elle explique son rôle, les modalités de communication, les effets indésirables (Ei) attendus et les principaux moyens de les limiter. Le suivi était planifié en fonction de la sévérité de la pathologie, du grade des Ei, et des adaptations de doses nécessaires. (Figure 1)

### Résultats

44 malades débutant un traitement anti-fibrosant ont participé au programme (Tableau 2). Sur les 88% des malades ayant présenté des Ei (Tableau 3), seuls 5 malades (11%) ont définitivement arrêté le traitement anti-fibrosant dans les 6 mois.

Paramètres	Fréquence / moyenne ± σ	Effets indésirables	N (%)
Nombre de patients	44	Diarrhée	15 (20%)
Diagnostic		Nausées	10 (14%)
Fibrose pulmonaire idiopathique	33	Perte d'appétit	9 (12%)
Pneumopathie interstitielle	3	Photosensibilité	8 (11%)
diffuse/Sclérodémie systémique	3	Vomissements	6 (8%)
Autre	8	Fatigue	6 (8%)
Homme, %	31 (70%)	Douleurs abdominales	5 (7%)
Indice moyen corporel (kg/m <sup>2</sup> )	25,6 ± 4,2	Vertiges	3 (4%)
Tabagisme		Cytolyse hépatique (>3 fois limite supérieure)	3 (4%)
Ex-fumeur	28 (64%)	Dyspnée	3 (4%)
Non-fumeur	16 (36%)	Erythème cutané	2 (3%)
CVE, %	73 119	Erythème cutané sévère	2 (3%)
CPT, %	69 117	Bruilures rétro-sternales	1 (1%)
DLCO, %	42 113	Céphalées	1 (1%)
Traitement initial, %		Sécheresse cutanée	1 (1%)
Nintédanib	28 (64%)	Cytolyse hépatique sévère (>10 fois limite supérieure)	1 (1%)
Pirfenidone	16 (36%)	Perforation intestinale	1 (1%)
		Type d'intervention à chaque événement	N (%)
		Arrêt provisoire	13 (21%)
		Ajustement de la dose	12 (19%)
		Réconfort	9 (15%)
		Traitement symptomatique	7 (11%)
		Arrêt définitif	5 (11%)
		Conseils alimentaires	4 (7%)
		Conseils pour le changement de traitement	12 (7%)

Tableau 2 : Caractéristiques des patients au moment de l'introduction du traitement anti-fibrosant

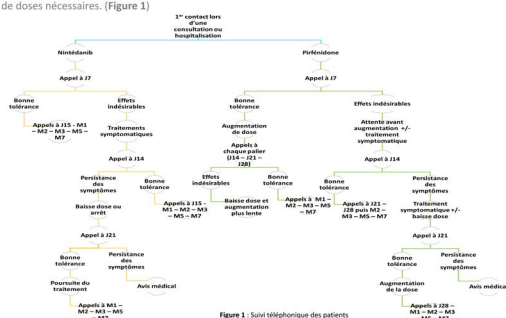
### Conclusion

L'intervention d'un(e) infirmier(e) spécialisé(e) pourrait améliorer la mise en place du traitement anti-fibrosant au cours de la FPI. Un suivi plus prolongé permettra d'évaluer l'observance du traitement à long terme et la satisfaction des patients.

### Références

- Cottin V, Crestani B, Colinet J, et al. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique - Actualisation 2017. *Revue française de Médecine Respiratoire* 2017; 34: 900-960.
- Cottin V, Koochel B, Glazier A, Alber C, Azuma A, Sakai M, Yamamoto S, Homel P, Stauffer JL, Stromboski I, Kirshgasler KI, Maher TM. Long-term safety of pirfenidone: results of the prospective observational PASSPORT study. *ERJ* (en cours) 2018;44: pii: 00084-2018.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt



## Le revenu semble être un facteur pronostique de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)

C'est ce que révèle une étude menée par le Dr Lucile Sesé (Hôpital Avicenne, AP-HP) et ses collaborateurs à partir d'une cohorte multicentrique française COFI incluant 200 patients et suivis pendant une moyenne de 33,8 mois. Le revenu individuel n'étant pas disponible, il a été estimé à partir des données de l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) qui archive le revenu annuel médian des habitants de toutes les villes ou arrondissements en France. Les patients ont été séparés en deux groupes, « faible revenu » et « revenu supérieur », selon que le revenu annuel était < ou > à 18 170 €/an. Les résultats de cette étude ont montré que le revenu semble être un facteur pronostique de la FPI, indépendant de l'âge, du sexe et de la sévérité de la maladie. Ils suggèrent que cet effet négatif pourrait être lié à une exposition excessive aux polluants professionnels et/ou environnementaux chez les patients les plus défavorisés. Des études futures utilisant une approche globale des facteurs socio-économiques, environnementaux et professionnels sont nécessaires pour affiner davantage ces résultats. *Ces travaux ont fait l'objet d'une communication au CPLF 2020.*



### Pour + d'infos

Sesé L, Caliez L, Annesi-Maesano I, Cottin V, Didier M, Carton Z, Israël-Biet D, Crestani B, Jouneau S, Cadranet J, Wallaert B, Tazi A, Maître B, Prévot G, Marchand Adam S, Hirschi S, Dury S, Giraud V, Gondouin A, Bonniaud P, Traclet J, Juvin K, Borie R, Bernaudin J.F, Valeyre D, Cavalin C, Nunes H. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 2020. 12:(1) p52. <https://doi.org/10.1016/j.rmra.2019.11.090>

## La cohorte RaDiCo-PID\* : un programme national d'ampleur inégalée

[Le programme RaDiCo](#) (pour Rare Disease Cohorts) vise à constituer à des fins de recherche des cohortes d'envergure nationale et européenne de patients atteints de maladies rares, avec l'objectif d'améliorer le diagnostic, la prise en charge et la qualité de vie des patients atteints et de leurs familles. La cohorte RaDiCo-PID\* regroupe les patients enfants et adultes atteints de pneumopathies interstitielles diffuses (PID) idiopathiques. Parmi les PID idiopathiques, la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la plus fréquente mais peu de données épidémiologiques sont disponibles en France. À partir de la cohorte RaDiCo-PID\*, des données concrètes sur les caractéristiques démographiques des patients, notamment au moment du diagnostic de FPI ont été extraites. Entre le 15 juin 2017 et le 4 septembre 2019, 1246 patients atteints de PID ont été inclus dans la cohorte [RaDiCo-PID](#) dans 18 centres en France, dont deux tiers atteints de FPI (68 %). Ils sont majoritairement des hommes âgés en moyenne de 72 ans et en surpoids. La plupart de ces patients ont reçu un traitement anti-fibrosant : le nintédanib ou la pirfénidone. En outre, 17% ont reçu séquentiellement ces deux molécules. Ces données inédites constituent une aide à la pratique clinique pour cette maladie à différentes facettes. *Ces travaux ont fait l'objet d'une communication au CPLF 2020.*

\*La cohorte RaDiCo-PID est promue par l'Inserm et dont l'investigateur principal est le Pr Annick Clement, UMR\_S933 de l'Inserm, coordinatrice du centre de référence des maladies respiratoires rares, RespiRare, à l'hôpital Armand Trousseau.



### Pour + d'infos

Cottin V, Jouneau S, Crestani B, Nunes H, Wemeau L, Bonniaud P, Israël-Biet D, Reynaud-Gaubert M, Dalphin JC, Naccache JM, Marchand-Adam S, Quétant S, Montani D, Hirschi S, Chevereau M, Dufaure-Garé I, Clément A. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 2020. 12:(1) p233-34. <https://doi.org/10.1016/j.rmra.2019.11.519>

# Études Cliniques

Vous trouverez ci-dessous une sélection d'études cliniques (liste non exhaustive)

portant sur les maladies respiratoires rares auxquelles participent des membres de la filière RespiFIL :

Maladie(s) concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal (et/ou promoteur)	Statut, N° clinicaltrials.gov
Hypertension pulmonaire (HTP)	<b>ProPULS</b> : Étude pronostique de biomarqueurs dans la décompensation aiguë d'hypertension pulmonaire	<b>Dr Laurent Savale</b> Hôpital Bicêtre Kremlin Bicêtre (PHRC)	Étude interventionnelle Recrutement en cours NCT03926572
	<b>RIALTO</b> : Étude d'extension à long terme, portant sur le Riociguat administré par voie orale chez des patients atteints d'HTAP symptomatique et qui ont reçu le Riociguat dans un essai clinique Bayer	CHU Besançon CHU Brest CHU Lille (Bayer)	Étude internationale ouverte, multicentrique Recrutement en cours NCT02759419
	<b>Rehab-HTTP</b> : Effets de la réadaptation cardiorespiratoire sur le ventricule droit dans l'hypertension artérielle pulmonaire	<b>Dr Pamela Moceri</b> CHU de Nice (PHRC)	Étude interventionnelle Recrutement en cours NCT03404492
	<b>Preva-HPTEC</b> : Prévalence de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique après embolie pulmonaire aiguë	<b>Pr Nicolas Meneveau</b> CHU de Besançon <b>Dr Francis Couturaud</b> CHU Brest <b>Dr Olivier Sanchez</b> Hôpital Européen Georges Pompidou <b>Pr Laurent Bortoletti</b> CHU St-Étienne (APHP, Merck Sharp & Dohme Corp.)	Étude Interventionnelle Recrutement en cours NCT03719027
	Étude hémodynamique pour évaluer la relation dose-réponse et la sécurité du LIQ861 inhalé (Trérosinil) dans l'hypertension artérielle pulmonaire	Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre CHRU de Nancy (Liquidia Technologies, Inc., FGK Clinical research GmbH)	Étude de phase 2, ouverte, multicentrique Recrutement en cours NCT03884465
	<b>UMBRELLA</b> : Étude évaluant l'innocuité à long terme du médicament Macitentan chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire ayant déjà été traités par Macitentan au cours d'études cliniques	<b>Pr Olivier Sitbon</b> Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre (Actelion)	Étude multicentrique, en ouvert avec bras unique de traitement. Inscription sur invitation NTC03422328
	<b>TOMORROW</b> : Évaluation de l'effet du Macitentan sur la progression de la maladie chez les enfants atteints d'hypertension artérielle pulmonaire	<b>Dr Caroline Ovaert</b> , CHU Marseille, <b>Dr Damien Bonnet</b> , Hôpital Necker, Paris <b>Dr Xavier Iriat</b> , CHU Bordeaux <b>Dr Dulac</b> CHU Toulouse (Actelion)	Étude Interventionnelle de phase 3 Recrutement en cours NCT02932410

# Études Cliniques

Maladie(s) concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal (et/ou promoteur)	Statut, N° clinicaltrials.gov
Hypertension pulmonaire (HTP)	<b>SERAPHIN OL</b> : Étude d'extension à long terme, en ouvert, de l'étude SERAPHIN pour évaluer la sécurité et la tolérance du Macitentan/ACT-064992 chez des patients atteints d'HTAP symptomatique	<b>Pr Olivier Sitbon</b> Hôpital Bicêtre, Kremlin - Bicêtre (Actelion)	Étude internationale ouverte, à un seul bras, multicentrique Active, pas de sélection NCT00667823
	<b>PULSAR</b> : Étude visant à comparer l'efficacité et la sécurité de Sotatercept (ACE-011) en supplément de la thérapie recommandée pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire	<b>Pr David Montani</b> Hôpital Bicêtre, Kremlin - Bicêtre (Accelaron pharma)	Étude de phase 2, en double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo Active, pas de sélection NCT03496207
	<b>ItinerAir</b> : Observatoire de l'hypertension artérielle pulmonaire liée à la cardiopathie congénitale	<b>Dr Damien Bonnet</b> Hôpital Necker Enfants Malades, Paris (Société française de cardiologie)	Étude observationnelle Active, pas de sélection NCT02260362
	<b>MERIT-2</b> : Essai d'extension de l'essai MERIT-1, évaluant la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité du Macitentan chez les patients souffrant d'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (inopérable)	<b>Dr Xavier Jais</b> Hôpital Bicêtre, Kremlin - Bicêtre (Accelaron pharma)	Étude internationale ouverte, multicentrique Active, pas de sélection NCT02060721
	Étude d'extension de UT-15C (Tréprostinil diéthanolamine) chez des sujets atteints d'HTAP - Suivi à long terme du protocole TDE-PH-310	<b>Dr Claire Dromer</b> CHU de Bordeaux <b>Dr Marie-France Seronde</b> CHU Besançon <b>Dr Martine Reynaud-Gaubert</b> Hôpital Nord, Marseille <b>Pr Eric Hachulla</b> CHU Lille (United Therapeutics)	Étude internationale de phase 3, ouverte, multicentrique Recrutement en cours NCT01560637

# Études Cliniques

Maladie(s) concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal (et/ou promoteur)	Statut, N° clinicaltrials.gov
Maladies interstitielles pulmonaires	<b>ANDROTELO</b> : Essai Bayésien de phase I/II évaluant l'efficacité et la tolérance du Danazol chez les patients ayant une atteinte hématologique ou pulmonaire sévère liée à une téloméropathie.	<b>Dr Raphaël Borie</b> (Hôpital Bichat, AP-HP) <b>Dr Flore Sicre De Font-Brune</b> Hôpital St-Louis , Paris (PHRC)	Étude interventionnelle Recrutement en cours NCT03692481
	<b>PET-Fibrose</b> : Évolution de l'absorption pulmonaire du 18FDG chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique et recevant de la pirféridone	<b>Pr Bruno Crestani</b> Hôpital Bichat, Paris (PHRC)	Étude interventionnelle Recrutement en cours NCT03692481
	<b>MEDICO-LIBS</b> : L'imagerie élémentaire par spectroscopie LIBS sur des tissus de patients atteints de pneumopathies interstitielles	<b>Benoît Busser</b> CHU Grenoble	Étude observationnelle Recrutement en cours NCT03901196
	<b>HELP-IPF</b> : Projet d'évaluation de la santé et de la qualité de vie des aidants de patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)	<b>Dr Guillaume Beltramo,</b> CHU Dijon (CHU Dijon)	Étude observationnelle Recrutement en cours NCT04031690
	Étude de phénotype des PID associé à une mutation de SFTBC ou ABCA3	<b>Pr Vincent Cottin</b> (CHU Lyon) <b>Dr Raphaël Borie et al.</b> (Hôpital Bichat, Paris)	Recrutement en cours
	<b>PROGRESSION-IPF</b> : Prise en charge pragmatique de la fibrose pulmonaire idiopathique en progression	<b>Pr Vincent Cottin</b> (CHU Lyon) et comité scientifique	Étude randomisée En cours de préparation
	<b>ADPATED</b> : Atezolizumab en plus de la chimiothérapie carboplatine paclitaxel hebdomadaire pour le cancer pulmonaire avancé non à petites cellules chez les patients atteints de pneumopathies interstitielles fibrosantes	<b>Dr Boris Duchemann</b> (Hôpital Avicenne, Bobigny) <b>Pr Jaques Cadranel</b> (Hôpital Tenon, Paris)	Étude de phase 2 randomisée En cours de préparation

Maladie(s) concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal (et/ou promoteur)	Statut, N° clinicaltrials.gov
Anomalies du contrôle respiratoire	<b>VENTIPSIE</b> : Conséquences cognitives d'une activation de la pulsion corticale à la respiration	<b>Dr Jessica Taytard</b> , Hôpital Armand Trousseau, Paris (Association pour le développement et l'organisation de la recherche en pneumologie et sur le Sommeil Association Française du Syndrome d'Ondine Fonds de Recherche en Santé Respiratoire)	Étude observationnelle Recrutement en cours NCT03095729
	<b>HTR</b> : HypoThalamus et Respiration – Cartographie des régions hypothalamiques impliquées dans le contrôle respiratoire	<b>Pr Ha Trang, B Piallat</b> Hôpital Robert Debré, Paris (CCHS Foundation)	Début 2020, durée 1 an
Anomalies du développement pulmonaire	<b>3DLP</b> : Les modèles 3D flexibles préopératoires peuvent-ils faciliter la résection thoroscopique dans la prise en charge des malformations pulmonaires	<b>Dr Frederic Hameury</b> CHU Lyon (PHRC)	En cours de préparation NCT03913416
Dyskinésie ciliaire primitive	<b>SINCLAR</b> : Suivi longitudinal sur 3 ans de l'index de clairance pulmonaire dans une cohorte d'enfants atteints de dyskinésie ciliaire primitive	Lyon et Paris (Necker)	Recrutement en cours



## APPEL À PROJET RespiFIL

La filière RespiFIL lancera prochainement son premier appel à projet spécial « **Congrès ERS 2020** » destiné à soutenir financièrement de jeunes professionnels de santé, chercheurs et paramédicaux dans leur **formation aux maladies rares**.

Les conditions d'inscription et le calendrier vous seront bientôt communiqués.





# APPELS À PROJET | ÉCHÉANCES



**10**  
fév.

## **Soumission de résumés pour la Conférence Européenne sur les Maladies Rares (ECDR 2020)**

La 10<sup>ème</sup> conférence européenne sur les maladies rares et les médicaments orphelins, organisée par Eurordis et Orphanet, aura lieu les 15 et 16 mai 2020 à Stockholm, Suède. L'appel à communication scientifique (abstracts & posters) est actuellement ouvert.

-> Plus d'information : <https://www.rare-diseases.eu/posters/>



**13**  
fév.

## **Soumission de résumés pour le congrès de la Société Européenne de Pneumologie (ERS 2020)**

Le congrès international de l'ERS 2020 aura lieu du 5 au 9 septembre 2020 à Vienne, Autriche. L'appel à communication scientifique (abstracts & posters) est actuellement ouvert.

-> Plus d'information : <https://erscongress.org/programme-2020/abstract-submission.html>



**18**  
fév.

## **Programme européen de recherche sur les maladies rares (EJP-RD)**

Dans le cadre du programme européen conjoint sur les Maladies Rares, l'ANR lance, en collaboration avec 23 pays, le 2<sup>ème</sup> appel à projets sur « la recherche préclinique afin de développer des traitements efficaces pour lutter contre les maladies rares ».

-> Plus d'information : <https://anr.fr/fr/actualites-de-lanr/details/news/preannonce-appel-a-projets-2020-sur-les-maladies-rares-dans-le-cadre-de-leuropean-joint-programme/>



**5**  
mar.

## **Humanisation des soins**

Cet appel à projet de la Fondation de France vise notamment à soutenir des projets d'accueil et d'accompagnement adaptés aux patients, à améliorer l'accueil et l'accompagnement de l'entourage et à favoriser l'implication des patients et de leur entourage dans les projets de soins. Il s'adresse aux associations, notamment associations d'usagers, patients, soignants..., et aux structures de soins, dans et hors de l'hôpital, à but non lucratif. Les associations doivent justifier d'au moins deux ans d'existence.

-> Plus d'information : <https://www.fondationdefrance.org/fr/humanisation-des-soins-accueillir-et-accompagner-dans-les-lieux-de-soins>



**26**  
mar.

## **Fondation Maladies Rares : Appels à projets recherche - sciences humaines maladies rares**

La Fondation Maladies Rares apportera un soutien à des projets pilotes ou des extensions de projets, d'une durée maximale de 6 à 18 mois, pour un budget maximal de 30 000€. Les projets devront formuler une question de recherche, dont les bénéfices seront transposables à d'autres pathologies, impliquant à minima une équipe de recherche en SHS, une équipe médicale spécialiste des maladies rares et une association de patients. Enfin, le porteur devra être expert du domaine SHS.

-> Plus d'information : [Texte de l'appel à projet](#)



# APPELS À PROJET | ÉCHÉANCES



## Fondation Maladies Rares : Édition #2 de l'atelier de co-design e-santé & maladies rares

La Fondation Maladies Rares, avec le soutien de la Société Française de Santé Digitale et en collaboration avec Yncréa Hauts-de-France et la Chaire Droit et Ethique de la santé numérique de l'Université Catholique de Lille, a le plaisir d'annoncer son prochain atelier de co-design e-santé & maladies rares qui aura lieu le 25 juin à Lille au sein de l'espace ADICODE. Vous avez une idée dans le champ de la e-santé appliquée aux maladies rares ?

Vous souhaitez consolider votre projet ?

-> Plus d'information : <https://fondation-maladiesrares.org/la-fondation/edition-2-de-latelier-de-co-design-e-sante-maladies-rares/>



## Montage de Réseaux Scientifiques Européens ou Internationaux (MRSEI), Edition 2020

Dans le cadre de la composante « Construction de l'Espace Européen de la Recherche et Attractivité Internationale » du Plan d'action 2020, l'instrument « MRSEI » est reconduit avec un format de soumission en continu impliquant deux sessions d'évaluation et de sélection. Axes et thèmes de recherche : Tous domaines scientifiques, tous thèmes mono-ou pluridisciplinaires.

Dotation : 30 000 euros sur une période de 24 mois

Date limite : session d'évaluation 1 : **21 Février 2020**

session d'évaluation 2 : **09 Juillet 2020**

-> Plus d'information : <https://anr.fr/fr/detail/call/appel-a-projets-montage-de-reseaux-scientifiques-europeens-ou-internationaux-mrsei-edition/>

## EJP RD – Appels à projet networking support scheme (NSS)

L'objectif de ce programme est d'encourager le partage de connaissances des professionnels de santé, des chercheurs et des patients sur les maladies rares et les cancers rares. Le programme fournira un soutien financier aux candidats pour favoriser l'organisation d'ateliers ou de conférences permettant de renforcer les collaborations et le partage de connaissances pour de nouveaux réseaux de recherche ou pour des réseaux existants. Ces ateliers ou conférences devront être axés sur les (implications des) résultats de recherche et les solutions innovantes ainsi que sur le renforcement des collaborations entre les différentes parties prenantes. Date limite : soumission tout au long de l'année, évaluation des candidatures tous les trois mois.

-> Plus d'information : <http://www.ejprarediseases.org/index.php/networking-support/>

## Programme « Espoirs de la recherche 2020 » pour les aides individuelles

Le programme généraliste « Espoirs de la recherche » de la FRM est ouvert à tous les domaines de la recherche en biologie et en santé. Il contribue notamment à la formation des jeunes chercheurs en proposant différents types d'aides individuelles. Date limite : [Voir le calendrier prévisionnel 2020](#)

-> Plus d'information : [https://www.frm.org/upload/chercheurs/pdf/frm\\_per2020.pdf](https://www.frm.org/upload/chercheurs/pdf/frm_per2020.pdf)



### Pour en savoir +

Pour retrouver l'ensemble des appels à projet, rendez-vous sur la page dédiée du site internet de la filière :

<https://www.respifil.fr/index.php/la-filiere/actualites/appels-a-projet>



 Suivez - nous sur les réseaux sociaux :



Contactez - nous :  
[respifil.france@aphp.fr](mailto:respifil.france@aphp.fr)

Retrouvez l'actualité de la Filère sur :



[respifil.fr](http://respifil.fr)