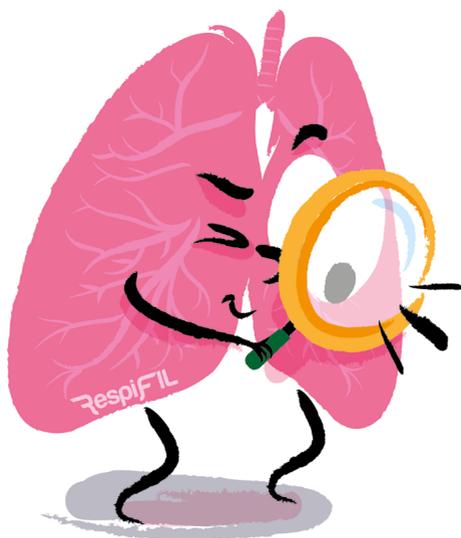


Bulletin de Recherche

Filière RespiFIL



N°3 // Février 2021





ÉDITO

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

En ouverture de ce numéro, nous vous invitons à découvrir l'interview du Pr David Montani sur l'étude « DELPHI-2 ».

Nous revenons également sur le Congrès de Pneumologie de Langue Française 2021, qui a fait place à plusieurs sessions consacrées aux maladies respiratoires rares.

Enfin, 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.

Très bonne lecture !

Votre avis nous intéresse !



Pour mieux répondre à vos attentes,
partagez votre avis sur le bulletin de recherche
via **notre enquête de satisfaction** !



FOCUS SUR ...

L'étude DELPHI-2



L'étude DELPHI-2, coordonnée par le Pr David MONTANI démontre l'intérêt du dépistage précoce de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les sujets asymptomatiques, porteurs de mutation du gène *BMPR2*.

Cette étude a été financée dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique national (PHRC P100175) et soutenue par l'Association des malades, aidants et transplantés hypertension pulmonaire [HTaPFrance](#), la Chancellerie des Universités - Legs Poix-, le programme de subventions pour l'hypertension pulmonaire 2013 de Bayer et l'European Respiratory Society (ERS).



+ d'infos

David Montani, Barbara Girerd, Xavier Jaïs, Pierantonio Laveneziana, Edmund M.T. Lau, Amir Bouchachi, Sébastien Hascoët, Sven Günther, Laurent Godinas, Florence Parent, Christophe Guignabert, Antoine Beurnier, Denis Chemla, Philippe Hervé, Mélanie Eyries, Florent Soubrier, Gérald Simonneau, Olivier Sitbon, Laurent Savale, Marc Humbert
European Respiratory Journal 2020; DOI: [10.1183/13993003.04229-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.04229-2020)

1
2
3

CHIFFRES CLÉS

- Programme Hospitalier de Recherche Clinique National (PHRC) national

- Suivi de cohorte



55 sujets asymptomatiques
(31 familles)
porteurs de mutation *BMPR2*
prédisposant à l'HTAP.

Âge moyen : 37 ans



Suivi initial de 2 ans prolongé
par un suivi à long terme de > 6
ans (toujours en cours)



INTERVIEW | Pr DAVID MONTANI

Pneumologue

Investigateur coordonnateur de l'étude DELPHI-2

Centre de référence coordonnateur de l'hypertension pulmonaire (PulmoTension)

Service de Pneumologie et Soins Intensifs Respiratoires
Hôpital Bicêtre (AP-HP), Le Kremlin-Bicêtre
Université Paris-Saclay, Faculté de Médecine,
Le Kremlin-Bicêtre

INSERM UMR_S 999, Hôpital Marie Lannelongue,
Le Plessis-Robinson, France



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

La recherche génétique dans le domaine de l'HTAP s'est largement développée ces dernières années permettant d'identifier de nombreux gènes de prédisposition à l'HTAP (>15 gènes). **Le gène le plus fréquemment impliqué est le gène *BMPR2***. Une mutation du gène *BMPR2* est retrouvée dans >80% des formes familiales d'HTAP et dans environ 20% des formes sporadiques (lorsqu'il n'y a qu'un cas isolé) de la maladie.

Le centre de référence de l'hypertension pulmonaire (PulmoTension) en collaboration avec l'équipe de génétique de la Pitié Salpêtrière, AP-HP (**Dr Mélanie Eyries, Pr Florent Soubrier**) a été moteur dans la découverte de ces gènes de prédisposition et leurs conséquences sur les mécanismes physiopathologiques de la maladie.

Le centre de référence, sous l'impulsion du **Pr Marc Humbert**, a mis en place une **activité de conseil génétique dans l'HTAP depuis plus de 10 ans**. L'activité s'est progressivement professionnalisée avec la présence d'une conseillère en génétique (**Mme Barbara Girerd**).

La découverte de gènes de prédisposition à l'HTAP chez un patient a aussi des conséquences pour les membres de la famille de ce patient.

En effet, il existe pour ces anomalies génétiques une transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète (une seule mutation suffit pour développer la maladie mais on peut être porteur « sain » de la mutation sans jamais développer d'HTAP).

Cette étude est née d'une demande forte des patients et de leur famille, le projet a d'ailleurs été soutenu par l'association de patients HTAPFrance.

L'objectif était de pouvoir trouver des **moyens de dépister précocement les sujets sains** qui allaient développer la maladie.

Pourquoi faire un dépistage précoce ? Quelles sont les personnes concernées par ce dépistage ?

Dans le centre de référence, il est proposé une recherche génétique à tous les patients avec une histoire familiale d'HTAP ou une forme isolée d'HTAP, afin d'identifier les patients porteurs de mutation.

En accord avec les recommandations européennes et les conclusions des congrès mondiaux de l'hypertension pulmonaire, nous avons la conviction qu'il fallait aussi dépister les sujets à risque dans ces familles.

Nous proposons donc un conseil génétique aux membres de la famille lorsqu'une mutation est identifiée chez un patient.

Cela permet d'identifier les sujets à risque et donc de les informer de consulter rapidement en cas d'apparition de symptômes.

Malheureusement, cette stratégie n'empêchait pas de découvrir des HTAP à un stade avancé chez des apparentés de nos patients. En effet, **la présence d'un essoufflement dans l'HTAP est déjà le témoin d'une inadaptation cardiaque droite, et donc d'une maladie qui a déjà évolué**.

Dans notre étude, **le dépistage était proposé à des sujets « sains » porteurs de mutation *BMPR2* et asymptomatiques**.

En l'absence de traitement préventif, l'objectif de cette étude était de dépister l'HTAP avant que les symptômes soient présents afin de **prendre en charge la maladie à un stade précoce, et donc d'espérer un meilleur pronostic**.

Quels sont les examens réalisés pour le dépistage et le suivi des patients ?

Actuellement, les recommandations internationales proposent de réaliser une échographie cardiaque annuelle chez ces sujets mais cela repose uniquement sur des avis d'experts car aucune étude n'avait été réalisée dans cette population à risque.

L'échographie cardiaque est un élément clé du dépistage de l'HTAP chez les patients présentant des symptômes mais son intérêt n'a jamais été démontré chez des sujets asymptomatiques. En effet, l'échographie cardiaque recherche des signes directs et indirects (dysfonction cardiaque droite) d'HTAP qui sont probablement absents à la phase initiale de la maladie.

Afin de dépister l'HTAP à un stade le plus précoce possible, l'étude prévoyait un programme de dépistage multimodal incluant une *série d'exams** dont :

- une échographie cardiaque
- des épreuves fonctionnelles respiratoires
- un test de marche de 6 minutes
- une épreuve fonctionnelle à l'exercice
- un électrocardiogramme
- une radiographie de thorax

des marqueurs biologiques, en particulier le BNP ou NT-proBNP

Ces examens étaient réalisés systématiquement tous les ans ou en urgence en cas d'apparition de symptômes. En cas de suspicion d'HTAP, un cathétérisme cardiaque droit était réalisé.

En plus de ces examens, un cathétérisme cardiaque droit au repos et à l'effort était proposé (optionnel) aux patients à l'inclusion dans l'étude afin de rechercher des anomalies hémodynamiques au repos ou à l'exercice, témoins d'une maladie débutante.

**En savoir + sur [les examens pulmonaires](#)*

Quels sont les résultats principaux de l'étude DELPHI-2 ?

L'étude DELPHI-2 a inclus 55 sujets porteurs de mutation *BMPR2* suivi pour une période minimale de 6 ans.

Pendant la durée de l'étude, 5 sujets porteurs de mutation *BMPR2* (soit 9,1% des sujets inclus) ont développé une HTAP. Nous avons pu, pour la première fois, avoir une **estimation de l'incidence de survenue de l'HTAP** dans cette population avec un risque de 2,3% par an, ce qui est loin d'être négligeable.

Cette étude a confirmé la prédominance féminine de l'HTAP avec un risque augmenté chez les femmes : 3,5% par an contre 0,99% par an chez les hommes.

Chez les patients asymptomatiques, les examens de dépistage habituels comme l'échographie cardiaque et les marqueurs biologiques (BNP ou NT-proBNP) ne permettraient pas de détecter des anomalies évocatrices d'HTAP.

Par contre, une combinaison d'examens (électrocardiogramme, épreuves fonctionnelles respiratoires, épreuve fonctionnelle à l'exercice) permettait de dépister ces formes débutantes d'HTAP.

Que souhaiteriez-vous mettre en évidence ?

Cette étude est importante car elle démontre l'intérêt du conseil génétique pour les patients présentant une HTAP et leur famille et elle répond à une demande des patients et de leurs familles.

Cela permet aussi à ces familles d'avoir une équipe référente et d'éviter l'errance diagnostique en cas d'apparition de symptômes, ce qui est malheureusement parfois observé dans l'HTAP comme dans toutes les maladies rares.



Cette étude démontre l'intérêt du conseil génétique pour les patients présentant une HTAP et leur famille.

Pr David MONTANI

Selon les résultats de cette étude, quel est l'impact de ce dépistage en terme de prise en charge ?



Ce programme de dépistage a permis de diagnostiquer des HTAP à un stade débutant et donc de les traiter précocement par des médicaments de l'HTAP administrés par voie orale. Cette prise en charge a permis d'obtenir une réponse clinique et hémodynamique qui s'est maintenue au long cours.

Ces résultats doivent être confirmés dans de futures études internationales mais vont probablement modifier les recommandations sur le dépistage des sujets présentant une prédisposition génétique à l'HTAP.

CONSEIL GÉNÉTIQUE

Vos contacts

Pr MONTANI David, pneumologue
@ david.montani@aphp.fr

Mme GIRERD Barbara,
conseillère en génétique
@ barbara.girerd@aphp.fr



Secrétariat : 01.45.21.79.76



RETOUR SUR ...

Le 25ème Congrès de Pneumologie de Langue Française (CPLF) 2021 : le rendez-vous incontournable des pneumologues

Avec une orientation résolument pratique, le CPLF s'est tenu le 29 janvier 2021 sous un format 100% virtuel. L'infectiologie était le thème phare de cette 25ème édition. Il a été fixé avant même l'arrivée de la Covid-19. En effet, les pneumologues ont toujours été en première ligne dans la prévention, la prise en charge et le suivi des patients atteints de maladies respiratoires infectieuses. Aujourd'hui, la pandémie de Covid-19 ne fait que le rappeler. Outre l'actualité autour du SARS-Cov-2, plusieurs sessions étaient consacrées aux maladies respiratoires rares.

Pneumopathies interstitielles : c'est dans l'air

Les liens étroits entre l'appareil respiratoire et l'environnement se reflètent aussi dans les maladies interstitielles pulmonaires.

Granulomatoses et exposition environnementale

Dans les granulomatoses, notamment la sarcoïdose, le Dr Lucile Sésé (Hôpital Avicenne, AP-HP) a démontré **les liens importants entre l'environnement et la sarcoïdose**. Cette maladie semble survenir chez des individus génétiquement prédisposés, exposés à des facteurs environnementaux déclenchant. « *Les expositions environnementales peuvent être à l'origine de 30% des sarcoïdoses. Certaines études ont montré une incidence et une prévalence variable de cette maladie avec une dimension spatio-temporelle (selon l'altitude ou la saisonnalité par exemple). À noter qu'une augmentation de l'incidence de la sarcoïdose a été observée dans les années qui ont suivi les attentats du World Trade Center (New York) en raison des poussières, particules fines de métaux et gaz inhalés. Les moisissures, les insecticides, les professions agricoles, la silice, les tatouages ont également été décrits pour induire une sarcoïdose* » explique la spécialiste.

L'étude française [PEDIASARC](#) menée par le Dr Nadia Nathan (Hôpital Trousseau, AP-HP) et ses collaborateurs s'intéresse à mesurer l'exposome (c'est-à-dire l'ensemble des expositions) environnementale de patients pédiatriques présentant une sarcoïdose pulmonaire. **Un questionnaire environnemental approfondi** leur a été soumis, ainsi qu'à leurs parents. « *Les parents des patients ont déclaré une exposition professionnelle : bâtiment travaux publics, ménage (produits en poudre abrasifs), utilisation de talc, métiers dégageant de la fumée et poussières de métaux. Aussi, dans le logement des patients, a été observé l'utilisation de chauffage au bois, au gaz ou au charbon* » souligne la spécialiste.

Fibroses pulmonaires et expositions particulières

Dans les fibroses pulmonaires, « certaines données de la littérature suggèrent qu'il y a un lien épidémiologique entre le développement d'une fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et les expositions particulières (ex. particules métalliques, bois, environnement agricole, coiffure, etc.).

L'exposition aux vapeurs, à la fumée de tabac, à la poussière, à l'amiante peuvent également être associées au développement de la maladie.

Non seulement, il existe des liens entre l'exposition environnementale et la survenue de la FPI, mais ces derniers semblent liés également au pronostic même de la maladie. Par exemple, les patients exposés à un empoussiérage professionnel ont un pronostic moins bon que ceux exerçant des les bureaux » souligne le **Pr Bruno Crestani** (Hôpital Bichat, AP-HP). Certains travaux notamment celui du **Dr Lucile Sésé et al.** ont également fait le lien entre l'exposition à la pollution atmosphérique (pics de pollution, PM10, PM2.5, ozone) et l'évolution de la FPI : hausse de la mortalité et de l'incidence, déclin de la fonction respiratoire et la survenue d'exacerbations. « Le fait que la fibrose pulmonaire soit idiopathique ne signifie pas qu'il n'y a pas de facteurs de risque. **Les expositions environnementales et professionnelles contribuent au risque de fibrose pulmonaire. Diminuer l'exposition particulière pourrait permettre de diminuer l'incidence et la mortalité par FPI** » conclut l'expert.

Pneumopathies interstitielles diffuses (PID) associées au tabac

Le **Pr Philippe Bonniaud** (CHU Dijon) a dressé un panorama des PID associées au tabac. Les PID regroupent des maladies très variées tant sur leur cause, leur traitement ou leur pronostic. « Certaines PID sont plus fréquentes chez les fumeurs. Pour certaines maladies (FPI, PID associée à la polyarthrite rhumatoïde, RA-ILD, syndrome emphysème-fibrose, SEF), lorsque le tabagisme est arrêté, elles continuent d'évoluer et s'aggraver. Il est essentiel de considérer l'exposition au tabac devant toute PID, qu'elle soit aiguë ou chronique ; cela a des conséquences pronostiques et thérapeutiques majeures dans la prise en charge des PID. Le cannabis, le vapotage, la e-cigarette, etc. peuvent également induire certaines PID » souligne le spécialiste.

Pneumopathies interstitielles associées au tabac

I) PID aiguës associées au tabac

- Pneumopathie aiguë à éosinophiles (AEP)
- E-cigarette ou Vaping Related Lung Injury (EVALI)

II) PID chroniques très liées au tabac

- PII
- Bronchiolite respiratoire avec ILD (RB-ILD),
- Pneumopathie interstitielle desquamative (DIP)
- Histiocytose langheransienne (PLCH)

III) PID à prévalence plus élevée chez le fumeur

- FPI & SEF (IPF, CPEF)
- Polyarthrite rhumatoïde (RA-ILD)



Philippe BONNIAUD



Pr Philippe Bonniaud – CPLF 2021

Communication A03 / Pneumopathies interstitielles : c'est dans l'air

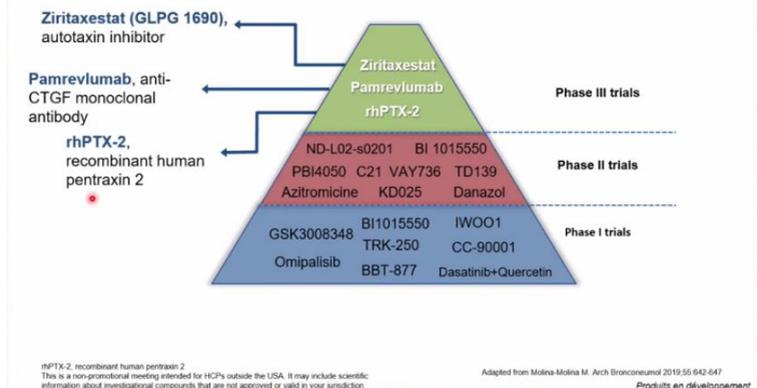
Actualités des avancées thérapeutiques dans les fibroses

(Symposium SI17 / ROCHE SAS - Actualités dans les fibroses pulmonaires)

À ce jour, le **nintedanib** et la **pirfenidone** sont les deux antifibrosants disponibles dans le traitement de la FPI, ralentissant le déclin de la fonction respiratoire (CVF). « Les bénéfices de ces médicaments (sur le nombre d'hospitalisation, les exacerbations, et la mortalité) ont été démontrés à travers l'analyse de plusieurs registres, cohortes, mais aussi d'essais cliniques. Pourtant, ces traitements ne sont pas proposés à tous les patients atteints de FPI. Une enquête française a été réalisée afin de décrire au travers d'une perception croisée - pneumologues, patients et aidants - un état des lieux des ressentis et attentes de chacun concernant la prise en charge thérapeutique de la FPI. L'amélioration de la qualité et de la durée de vie sont les principales attentes des patients, alors que les médecins ont tendance à croire que les patients s'intéressent uniquement à la qualité de vie. Les patients sont d'ailleurs plus enclins à prendre les traitements antifibrosants et cela, malgré leurs effets indésirables. Ces résultats (Cottin et al. in press dans Respir Med Reacherch 2021) sont très importants à considérer dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de FPI » indique le **Pr Vincent Cottin** (Hospices civils de Lyon, HCL).

Aujourd'hui, de nombreuses molécules antifibrosantes sont en cours d'études cliniques. Il est suggéré que l'association des antifibrosants (nintedanib et la pirfenidone) plus un antifibrosant de nouvelle génération (selon la tolérance) pourrait être une stratégie privilégiée pour renforcer les effets bénéfiques contre la progression de la FPI. Le Pr Vincent Cottin a fait le point sur les trois molécules en phase III (qui correspondent à la dernière phase avant la mise sur le marché) : le **Ziritaxestat**, le **Pamrevlumab** et la **Pantraxine 2 (rhPTX-2)** (figure ci-dessous).

FPI : Principaux essais thérapeutiques actuels



Pr Vincent Cottin – CPLF 2021 – Symposium SI17
ROCHE SAS - Actualités dans les fibroses pulmonaires

- Le **Ziritaxestat (GLPG1690)** est un inhibiteur de l'autotaxine. Cette dernière joue un rôle pathogène dans les processus d'inflammation et de fibrose ce qui en fait une cible particulièrement intéressante.

- Le **Pamrevlumab** est un anticorps monoclonal entièrement humain qui inhibe l'activité du facteur de croissance du tissu conjonctif, ou CTGF, un médiateur essentiel dans la progression de la fibrose pulmonaire.

- La **pantraxine recombinante** (rhPTX-2) inhibe la différenciation des fibrocytes, contribuant ainsi à diminuer les phénomènes de fibrose. Elle bloque également l'activation de certains médiateurs pro-inflammatoires (macrophages) et l'action du TGF- β 1 (une cytokine centrale dans le développement de la FPI).

« *La participation des patients et des médecins aux études cliniques est plus utile que jamais* » conclut l'expert.

Nutrition et FPI

(Symposium SI17 / ROCHE SAS - Actualités dans les fibroses pulmonaires)

« *En cas de FPI, près d'1 patient sur 3 souffre de dénutrition* » rapporte le Pr Stéphane Jouneau (CHU Rennes). La dénutrition résulte d'un déséquilibre en énergie et/ou en protéines entre les apports et les besoins de l'organisme ([définition de la Haute autorité de Santé \(HAS\)](#)). Parmi les critères d'évaluation de la dénutrition : un Indice de Masse Corporelle (IMC) < 18,5 kg/m², une perte de poids \geq 5% du poids initial. Les résultats des [travaux de Jouneau S. et al](#) démontrent que chez les patients atteints de FPI, un IMC bas et une perte de poids peuvent être associés à un déclin majoré de la fonction respiratoire. En revanche, le nintedanib, réduit le déclin de la fonction respiratoire quelque soit l'IMC.

Selon le Pr Stéphane Jouneau « *les perspectives seraient de déterminer, si en améliorant la nutrition/prévenant la dénutrition des patients atteints de FPI, on observe (ou non) une amélioration du pronostic de ces patients* ».



Découvrez
l'ensemble des communications
orales & e-posters du CPLF 2021

OÙ EN EST LA RECHERCHE ?

ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT PULMONAIRE (ADP)

De nouvelles perspectives dans les malformations adénomatoïdes kystiques pulmonaires (MAKP) 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. C'est dans ce cadre que l'équipe de l'hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP) a mené une étude pour caractériser les mécanismes moléculaires impliqués dans la genèse des MAKP.

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 analysant les échantillons de tissu pulmonaire MAPK et le tissu pulmonaire sain, les analyses ont révélé une **perturbation de la voie de signalisation du TGF β** qui joue un rôle indispensable dans la croissance des cellules, la différenciation et le développement des tissus.

Ces résultats sont cohérents avec des études antérieures démontrant l'implication de la signalisation du TGF β dans le développement de l'appareil respiratoire et **identifient ainsi un rôle possible de cette voie de signalisation dans la survenue de la MAKP.**



+ d'infos

Guillaume Lezmi, Shamila Vibhushan, Claudia Bevilaqua, Nicolas Crapart, Nicolas Cagnard, Naziha Khen-Dunlop, Christine Boyle-Freyssaut, Alice Hadchouel & Christophe Delacourt Congenital cystic adenomatoid malformations of the lung: an epithelial transcriptomic approach. *Respir Res* 21, 43 (2020). (<https://doi.org/10.1186/s12931-020-1306-5>)

DYSKINESIES CILIAIRES PRIMITIVES (DCP)

L'analyse des données topologiques révèle des corrélations génotype-phénotype* dans la DCP

La DCP est une maladie respiratoire rare d'origine génétique, due à un défaut de mouvement des cils vibratiles présents à la surface des cellules tapissant les voies aériennes. À ce jour, près d'une cinquantaine de gènes ont été impliqués dans cette maladie. Récemment, **une étude internationale a été menée pour déterminer la corrélation entre les mutations génétiques/génotype*** et leur effet sur les phénotypes cliniques (notamment le FEV1 - *volume expiratoire forcé durant la première seconde*). Les chercheurs ont appliqué une approche d'analyse topologique des données (TDA) pour étudier ces corrélations. Ainsi, 396 patients ayant un diagnostic de DCP confirmé par analyse génétique ont été inclus dans cette étude.

Les résultats de cette étude menée à grande échelle (c'est-à-dire sur un échantillon important de patients) ont montré que la fonction pulmonaire (FEV1) mesurée au moment du diagnostic était :

- faible chez les patients porteurs de mutations *CCDC39* par rapport aux autres mutations génétiques impliquées dans la DCP ;
- meilleure chez ceux porteurs de mutations *DNAH11*, chez lesquels, a été notée une détresse respiratoire néonatale moindre.

De surcroît, les patients sans détresse respiratoire néonatale avaient une fonction pulmonaire mieux préservée au moment du diagnostic. Par ailleurs, les caractéristiques phénotypiques des patients porteurs de mutations *DNAH5* étaient de nature très diverses.

Enfin, les anomalies d'ultrastructure et de battement ciliaire étaient étroitement corrélées à des groupes de gènes causatifs spécifiques, confirmant l'intérêt de l'analyse de l'ultrastructure et du battement ciliaire pour soutenir un diagnostic génétique. **Ainsi, la TDA a confirmé les corrélations entre le phénotype et le génotype des patients atteints de la DCP, telles que rapportées dans les études précédentes (menées à petite échelle) et a surtout permis d'identifier de nouvelles corrélations, notamment le maintien de la fonction pulmonaire avec des mutations *DNAH11* et la diversité de la sévérité de la maladie avec des mutations *DNAH5*.**

**Les études de corrélations génotype/phénotype recherchent l'existence de liens entre les caractéristiques génétiques, « le génotype » et ceux s'exprimant de façon apparente « le phénotype » (telles que les manifestations de la maladie).*



+ d'infos

Amelia Shoemark, Bruna Rubbo, Marie Legendre, Mahmood R. Fassad, Eric G. Haarman, Sunayna Best, Irma C.M. Bon, Joost Brandsma, Pierre-Regis Burgel, Gunnar Carlsson, Siobhan B. Carr, Mary Carroll, Matt Edwards, Estelle Escudier, Isabelle Honoré, David Hunt, Gregory Jouvion, Michel R. Loebinger, Bernard Maitre, Deborah Morris-Rosendahl, Jean-Francois Papon, Camille M. Parsons, Mitali P. Patel, Simon N Thomas, Guillaume Thouvenin, Woolf T. Walker, Robert Wilson, Claire Hogg, Hannah M. Mitchison, Jane S. Lucas
European Respiratory Journal 2021; DOI: 10.1183/13993003.02359-2020

FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE (FPI)

Étude EME-TIPAC : le co-trimoxazole oral n'améliore pas les résultats des critères d'évaluation chez les patients atteints de FPI modérée à sévère

Le co-trimoxazole (triméthoprime-sulfaméthoxazole) oral est un antibiotique à large spectre. Des études antérieures ont suggéré son bénéfice chez les patients atteints de FPI en raison de l'altération de leur microbiote pulmonaire (caractérisé par une augmentation de la charge bactérienne dans les poumons).

Un essai clinique randomisé en double aveugle, versus placebo a été mené auprès de 342 patients atteints de FPI modérée à sévère (capacité vitale forcée [CVF] inférieure ou égale à 75 % de la valeur prédite) dans 39 centres spécialisés au Royaume-Uni (entre 2015 et 2019). La durée de suivi médiane était de 1,02 an.

Selon les résultats de cette étude, le traitement par co-trimoxazole oral, comparé au placebo n'améliore pas la durée de vie, ni les résultats cliniques concernant la transplantation pulmonaire ou l'hospitalisation chez ces patients.

De même, aucune différence n'a été constatée entre les 2 groupes pour aucun des critères d'évaluation secondaires (notamment ceux évaluant la fonction pulmonaire ainsi que les résultats rapportés par les patients).



+ d'infos

Wilson AM, Clark AB, Cahn T, et EME-TIPAC team. Effect of Co-trimoxazole (Trimethoprim-Sulfamethoxazole) vs Placebo on Death, Lung Transplant, or Hospital Admission in Patients With Moderate and Severe Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The EME-TIPAC Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324(22):2282-2291.(doi: 10.1001/jama.2020.22960)

FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE (FPI)

La FPI est entraînée par une activation « chaotique » des voies de signalisation du développement pulmonaire

La fibrose est parfois définie comme une réparation tissulaire qui aurait dépassé son but. La réparation tissulaire est un phénomène biologique essentiel qui permet le remplacement des tissus lésés, un mécanisme fondamental pour la survie. La réparation comporte toujours une phase d'organisation au cours de laquelle des fibroblastes s'accumulent dans les tissus, organisent la matrice extracellulaire puis disparaissent. Dans certaines circonstances le mécanisme de réparation se poursuit sans contrôle et entraîne un remodelage tissulaire, comme dans le cas de la FPI (caractérisée par un remodelage important du tissu pulmonaire). Les preuves actuelles indiquent que **la maladie est déclenchée suite au dysfonctionnement de l'épithélium alvéolaire après une lésion pulmonaire chronique, entraînant une activation aberrante et persistante des cellules épithéliales alvéolaires**. Ces cellules anormalement activées, présenteraient alors un phénotype profibrosant. Ces altérations épithéliales entraîneraient le recrutement et l'accumulation de cellules mésenchymateuses dans les régions alvéolaires du poumon aboutissant à un dépôt secondaire de matrice extracellulaire.

L'équipe du **Pr Bruno Crestani** (Coordonnateur du centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares, Hôpital Bichat, AP-HP) a montré que la réactivation anormale des voies de signalisation du développement pulmonaire fœtal était impliquée dans ce processus pathologique. **Ainsi, l'accumulation de composants dans l'interstitium et les espaces alvéolaires aboutit à une destruction progressive de l'architecture pulmonaire et une perte de fonction des poumons**. La réparation épithéliale anarchique observée dans la FPI s'accompagne de la réactivation de voies de signalisation impliquées dans le développement pulmonaire fœtal. Dans cette revue, les auteurs rapportent que dans la FPI, l'intégration transcriptionnelle aberrante des voies de signalisation du développement pulmonaire pourrait être sous le contrôle d'une dynamique « chaotique », par rapport à l'**ontogenèse*** pulmonaire précoce normale. Ce système « chaotique » a déjà été proposé dans d'autres maladies telles les cancers, car leur imprévisibilité menace les traitements personnalisés.

Selon les auteurs, d'un point de vue thérapeutique, certaines cibles constituent des opportunités potentielles de traitement : soit en supprimant les mécanismes délétères, soit en augmentant l'expression des voies impliquées dans la réparation

**L'ontogenèse est le développement d'un individu depuis sa conception (fécondation) jusqu'à sa forme adulte définitive.*



+ d'infos

Antoine Froidure, Emmeline Marchal-Duval, Meline Homps-Legrand, Mada Ghanem, Aurélien Justet, Bruno Crestani, Arnaud Mailleux
European Respiratory Review 2020 29: 190140; DOI: 10.1183/16000617.0140-2019

FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE (FPI)

Parcours de vie des patients/aidants dans la FPI, à travers une étude ethnographique

Si les étapes du parcours de soins des patients atteints de FPI sont aujourd'hui bien identifiées, les connaissances sur le vécu des patients restent à approfondir.

L'équipe du **Pr Vincent Cottin** (Coordonnateur du centre de référence coordonnateur des maladies pulmonaires rares, HCL) a mené **une étude ethnographique** (entre décembre 2019 et janvier 2020), dans 4 régions françaises, au moyen d'observations et d'entretiens avec 20 personnes (12 patients et 8 aidants). Durant ces entretiens ont été abordés : **le vécu de la maladie, le parcours de soins et le quotidien**.

L'analyse des données a permis d'identifier plusieurs éléments bloquants dont l'**errance diagnostique** avant l'entrée dans le parcours de soins, l'annonce du diagnostic d'une maladie grave (avec des symptômes peu évocateurs d'une FPI), une gestion des conséquences de la maladie en complète autonomie.

Cette analyse a également révélé les attentes de la part des patients et des aidants mêlant à la fois les besoins de connaissance sur la progression de maladie et les précautions quotidiennes, le soutien psychologique et la prise en charge précoce. Ces résultats sont d'une importance cruciale pour la mise en place d'actions permettant l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de FPI et de leurs aidants.



+ d'infos

D'après la communication N°410 de Ahmed L, Bergot E, Prévot G, Cottin V. Exploration du parcours de vie des patients/aidants dans la Fibrose Pulmonaire Idiopathique, à travers une étude ethnographique. CPLF 2021.

HYPERTENSION PULMONAIRE (HTP)

Implication de la dysfonction de **KCNK3** dans le développement de l'hypertension pulmonaire (HTP) associée à une cardiopathie gauche

L'hypertension pulmonaire (HTP) est une maladie rare résultant d'un rétrécissement (ou une obstruction) des artères pulmonaires, via un remodelage de la paroi vasculaire, entraînant une insuffisance ventriculaire droite.

Plusieurs mutations dans le gène *KCNK3* (codant pour un canal potassique) ont été identifiées chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Chaque mutation identifiée induit une perte de fonction du canal. Au sein de l'UMR_S999 Inserm/Université Paris-Saclay, l'équipe de **Fabrice Antigny** a pu démontrer que la perte de *KCNK3* est commune à toutes les formes d'HTAP : idiopathique et héritable (groupe 1) ainsi qu'expérimentale. Cependant, le rôle de *KCNK3* dans la physiopathologie de l'HTP due à une cardiopathie gauche (groupe 2) est inconnu.

Dans cette étude, les chercheurs ont démontré que le développement d'une HTP due à une insuffisance cardiaque gauche (via une constriction de l'aorte ascendante) est facilitée chez les rats mutés pour *KCNK3*.

En effet, chez ces derniers, il a été observé un remodelage vasculaire pulmonaire sévère avec une inflammation périvasculaire et péri-bronchique, un œdème périvasculaire, un épaississement de la paroi alvéolaire et une prolifération exagérée des cellules vasculaires du poumon.

Enfin, dans le poumon, le ventricule droit, le ventricule gauche et l'oreillette gauche des rats mutés, les chercheurs ont mis en évidence une forte augmentation de l'expression de IL-6 et de la périostine (marqueurs de l'inflammation) et une réduction de l'ARNm de *Ctnnd1* (codant pour la caténine p120) contribuant ainsi au remodelage pulmonaire et cardiaque « exagéré » et à un œdème pulmonaire chez les rats mutés.

Ces résultats suggèrent que le dysfonctionnement du canal *KCNK3* pourrait jouer un rôle potentiel dans le développement de l'HTP associée à une insuffisance cardiaque gauche.



+ d'infos

Mélanie Lambert, Pedro Mendes-Ferreira, Maria-Rosa Ghigna, Hélène LeRibeux, Rui Adão, Angèle Boet, Véronique Capuano, Catherine Rucker-Martin, Carmen Brás-Silva, Rozenn Quarck, Valérie Domergue, Jean-Luc Vachiéry, Marc Humbert, Frédéric Perros, David Montani, Fabrice Antigny
Kcnk3 Dysfunction Exaggerates The Development Of Pulmonary Hypertension Induced By Left Ventricular Pressure Overload. *Cardiovascular Research* (2021). (<https://doi.org/10.1093/cvr/cvab016>)

HYPERTENSION PULMONAIRE (HTP)

Le Tréprostinil inhalé dans l'hypertension pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle

À ce jour, aucun médicament n'est approuvé pour le traitement de l'hypertension pulmonaire chez les patients atteints de pneumopathie interstitielle. Selon les résultats d'une étude américaine publiée récemment dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM), le tréprostinil* inhalé améliore la capacité fonctionnelle à l'effort (évaluée à l'aide du test de marche de 6 minutes) versus placebo, chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle, après 16 semaines de traitement. De plus, une diminution des taux de NT-proBNP était également observée chez les patients sous tréprostinil par rapport au placebo.

Le tréprostinil inhalé est le premier médicament à démontrer son efficacité dans l'hypertension pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle et constitue ainsi un nouvel espoir dans la prise en charge de ces maladies.

*prostacycline - utilisé dans traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire



+ d'infos

Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Ravichandran A, Engel P, Bajwa A, Allen R, Feldman J, Argula R, Smith P, Rollins K, Deng C, Peterson L, Bell H, Tapson V, Nathan SD. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* (2021). (doi: 10.1056/NEJMoa2008470) - (NCT02630316).

Le Riociguat chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire (HTP) : données finales sur son innocuité provenant du registre EXPERT

Le riociguat est un médicament approuvé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) inopérable ou persistante/récurrente après chirurgie, à la suite d'études cliniques randomisées de phase III.

Le registre EXPERT (*EXPosurE Registry Riociguat in patients with PH*, [NCT02092818](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02092818)), a été conçu pour surveiller l'innocuité à long terme du riociguat chez les patients atteints d'HTP-TEC et ceux atteints d'HTAP, dans 28 pays, pendant 1 à 4 ans.

1. HTP-TEC : l'analyse a porté sur 956 patients
2. HTAP : l'analyse a porté sur 326 patients

En analysant les données du registre, le riociguat confirme son innocuité à long terme chez les patients atteints d'HTP-TEC et d'HTAP et aucun nouveau effet indésirable n'a été identifié. Ces résultats rejoignent ceux obtenus précédemment dans les études de phase III. Ces données sont d'une importance cruciale à la fois pour les patients et les professionnels de santé.



+ d'infos

1. Hoepfer MM, Gomez Sanchez M-A, Humbert M, Pittrow D, Simonneau G et al. Riociguat treatment in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Final safety data from the EXPERT registry. *Respir Med.* (Nov 2020), in press (<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106220>)
2. Hoepfer MM, Gomez Sanchez M-A, Humbert M, Pittrow D, Simonneau G et al. Riociguat treatment in patients with pulmonary arterial hypertension: Final safety data from the EXPERT registry. *Respir Med.* (Dec 2020) 3;177:106241. (<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106241>)

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.

Maladies concernées	Intitulé	Investigateur principal (et/ou promoteur)	Statut, N° clinicaltrials.gov
Anomalies du développement pulmonaire	VENTIPSIE : Conséquences cognitives d'une activation de la pulsion corticale à la respiration	Dr Jessica Taytard , Hôpital Armand Trousseau, Paris	Étude observationnelle Recrutement en cours NCT03095729
	HTR : HypoThalamus et Respiration – Cartographie des régions hypothalamiques impliquées dans le contrôle respiratoire	Pr Ha Trang, B Piallat Hôpital Robert Debré, Paris (CCHS Foundation)	Début 2020, durée 1 an
Anomalies du développement pulmonaire	3DLP : Les modèles 3D flexibles préopératoires peuvent-ils faciliter la résection thoracoscopique dans la prise en charge des malformations pulmonaires	Dr Frederic Hameury CHU Lyon (PHRC)	En cours de préparation NCT03913416
Dyskinésie ciliaire primitive	SINCLAR : Suivi longitudinal sur 3 ans de l'index de clairance pulmonaire dans une cohorte d'enfants atteints de dyskinésie ciliaire primitive	CHU Lyon et Paris (Necker)	Recrutement en cours
Maladies interstitielles pulmonaires	Étude de phénotype des PID associé à une mutation de SFTBC ou ABCA3	Pr Vincent Cottin CHU Lyon	Recrutement en cours
	Étude PALIF : soins palliatifs et FPI	Dr Boris Duchemann Hôpital Avicenne, Bobigny	Recrutement en cours
	Amylose pulmonaire et analyse protéomique	Pr Yurdagül Uzunhan Hôpital Avicenne, Bobigny	Recrutement en cours

Études Cliniques

Maladies concernées	Intitulé	Investigateur principal (et/ou promoteur)	Statut, N° clinicaltrials.gov
Maladies interstitielles pulmonaires	Aspergillus et fibrose pulmonaire (idiopathique et non idiopathique)	Pr Bruno Crestani Hôpital Bichat, Paris	Recrutement en cours
	Étude PAREO : Pneumopathies Réfractaires ou récidivantes à Eosinophiles ((M. Groh & CEREO & OrphaLung)	Pr Vincent Cottin , CHU Lyon Dr Yannis Lombardi Kewin Panel ou Fabienne Juster , ARCs, Hôpital Foch	Recrutement en cours
	EXCHANGE IPF : échanges plasmatiques et exacerbations de FPI	Pr Bruno Crestani Hôpital Bichat, Paris	Recrutement en cours
	Essai NINTECOR : Nintédanib pour le traitement de la fibrose pulmonaire induite par le coronavirus SARS-CoV-2	Pr Bruno Crestani Hôpital Bichat, Paris	Recrutement en cours
	ANDROTELO : 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	Pr Raphaël Borie Hôpital Bichat, Paris (PHRC)	Étude interventionnelle Recrutement en cours NCT03710356
	PET-Fibrosis : Évolution de l'absorption pulmonaire du 18FDG chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique et recevant de la pirfénidone	Pr Bruno Crestani Hôpital Bichat, Paris (PHRC)	Étude interventionnelle Recrutement en cours NCT03692481
	MEDICO-LIBS : L'imagerie élémentaire par spectroscopie LIBS sur des tissus de patients atteints de pneumopathies interstitielles	M. Benoit Busser CHU Grenoble	Étude observationnelle Recrutement en cours NCT03901196
	COVID-19 et maladies pulmonaires préexistantes	Pr Vincent Cottin CHU Lyon	Recrutement en cours

Études Cliniques

Maladie(s) concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal (et/ou promoteur)	Statut, N° clinicaltrials.gov
Hypertension pulmonaire (HTP)	ProPULS : Étude pronostique de biomarqueurs dans la décompensation aiguë d'hypertension pulmonaire	Dr Laurent Savale Hôpital Bicêtre Kremlin Bicêtre (PHRC)	Étude interventionnelle Recrutement en cours NCT03926572
	RIALTO : 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	Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre CHU Besançon CHU Brest CHU Lille (Bayer)	Étude internationale ouverte, multicentrique Recrutement en cours NCT02759419
	Rehab-HTP : Effets de la réadaptation cardiorespiratoire sur le ventricule droit dans l'hypertension artérielle pulmonaire	Dr Pamela Mocerì CHU de Nice (PHRC)	Étude interventionnelle Recrutement en cours NCT03404492
	Étude hémodynamique pour évaluer la relation dose-réponse et la sécurité du LIQ861 inhalé (Tréprostinil) dans l'hypertension artérielle pulmonaire	Hôpital Bicêtre, Kremlin Bicêtre CHRU de Nancy (Liquidia Technologies, Inc., FGK Clinical Research GmbH)	Étude de phase 2, ouverte, multicentrique Recrutement en cours NCT03884465
	UMBRELLA : 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	Pr Olivier Sitbon Hôpital Bicêtre Kremlin-Bicêtre (Actelion)	Étude multicentrique, en ouvert avec bras unique de traitement Inscription sur invitation NCT03422328
	TOMORROW : Évolution de l'effet du Macitentan sur la progression de la maladie chez les enfants atteints d'hypertension artérielle pulmonaire	Dr Caroline Ovaert, CHU Marseille Pr Damien Bonnet, Hôpital Necker-enfants malades, Paris Dr Xavier Iriart, CHU Bordeaux Dr Dulac, CHU Toulouse (Actelion)	Étude interventionnelle Recrutement débuté NCT03902353

Études Cliniques

Maladie(s) concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal (et/ou promoteur)	Statut, N° clinicaltrials.gov
Hypertension pulmonaire (HTP)	SERAPHIN OL : 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	Pr Olivier Sitbon Hôpital Bicêtre Kremlin-Bicêtre (Actelion)	Étude internationale ouverte, à un seul bras, multicentrique Active, pas de sélection NCT00667823
	Preva-HTPEC : Prévalence de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique après embolie pulmonaire aiguë	Dr Nicolas Meneveau CHU Besançon Dr Francis Couturaud, CHU Brest Pr Olivier Sanchez, Hôpital européen Georges-Pompidou Pr Laurent Bertolletti, CHU Saint-Étienne (APHP, Merck Sharp & Dohme Corp.)	Étude Interventionnelle Recrutement en cours NCT03719027
	PULSAR : 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	Pr Marc Humbert Hôpital Bicêtre Kremlin Bicêtre (Accelaron pharma)	Étude de phase 2, en double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo Active, pas de sélection NCT03496207
	ItinerAir : Observatoire de l'hypertension artérielle pulmonaire liée à la cardiopathie congénitale	Pr Damien Bonnet Hôpital Necker Enfants Malades, Paris (Société française de cardiologie)	Étude observationnelle Active, pas de sélection NCT02260362
	MERIT-2 : 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	Dr Xavier Jais Hôpital Bicêtre Kremlin Bicêtre (Actelion)	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	Dr Marie-France Seronde, CHU Besançon Pr Martine Reynaud-Gaubert, Hôpital Nord, Marseille Pr Eric Hachulla, CHU Lille (United Therapeutics)	Étude internationale de phase 3, ouverte, multicentrique Recrutement en cours NCT01560637



APPELS À PROJETS | ÉCHÉANCES



26
fév.

Région PACA : Appel à projets « Recherche » 2021 - Cet appel à projets pluridisciplinaire, lancé annuellement entre 2020 et 2022, comporte 3 volets (hors thématique cancer).

-> Plus d'informations : <https://www.maregionsud.fr/aides-et-appels-a-projets/detail/recherche>



2
mar.

Appel à projets « Montage de Réseaux Scientifiques Européens ou Internationaux (MRSEI) », Edition 2021 – Sont attendues dans le cadre de cet appel, des propositions ayant pour objet de constituer un réseau scientifique, couvrant des sujets de toutes les disciplines. Ces demandes doivent répondre à des programmes européens ou internationaux de grande ampleur, ayant un impact majeur au niveau scientifique, technologique et/ou sociétal.

-> Plus d'informations : <https://anr.fr/fr/detail/call/appel-a-projets-montage-de-reseaux-scientifiques-europeens-ou-internationaux-mrsei-edition-1/>



4
mar.

Appel à projets transnational ERA PerMed (médecine personnalisée) L'ANR s'associe à 21 pays pour lancer un appel à projets transnational pour le développement d'outils de soutien clinique pour la mise en œuvre de la médecine personnalisée, dans le cadre de l'ERA-NET en médecine personnalisée.

-> Plus d'informations : <https://www.erapermed.eu/pre-announcement-jtc-2021/>



9
avr.

Appel à Propositions de Recherche pour 2022

Chaque année, le CNES fait appel aux laboratoires scientifiques pour faire des propositions de recherche scientifique pour l'année suivante. Une fois acceptées, ces propositions sont intégrées dans le plan à moyen terme des années suivantes.

-> Plus d'informations : <https://apr.cnes.fr/>



14
avr.

Programme «Espoirs de la recherche 2020» par la Fondation de la Recherche Médicale

AMORÇAGE DE JEUNES EQUIPES. Cet appel à projets destiné à de jeunes chercheurs de haut niveau, français ou étrangers, désireux de rejoindre une structure de recherche française pour mettre en place et animer une nouvelle équipe de recherche.

-> Plus d'informations : https://www.frm.org/upload/chercheurs/pdf/ao_amorçage2021.pdf

APPELS À PROJETS | ÉCHÉANCES



22
avr.

Appel à manifestations d'intérêt (AMI) – Maladies rares et bases de données

L'objectif principal de cet AMI est de sélectionner les meilleurs projets de recherche et d'innovation sur les maladies rares s'appuyant sur la mise en place de bases de données de qualité, accessibles, interopérables et réutilisables pour les maladies rares.

-> Plus d'informations : <https://anr.fr/fr/detail/call/accelerer-la-recherche-et-linnovation-sur-les-maladies-rares-grace-aux-bases-de-donnees-appel-a-m/>



12
mai

Fondation de France : Soigner, soulager, accompagner

Recherche en sciences humaines et sociales et recherche clinique sur la maladie grave, la fin de vie, la douleur afin de fournir des données nouvelles permettant d'améliorer les pratiques.

-> Plus d'informations : <https://www.fondationdefrance.org/fr/soigner-soulager-accompagner-projets-de-recherche>



31
mai

À l'occasion de l'International Congress ERS 2021, RespiFIL lance un appel à candidatures à soutenir financièrement des professionnels de santé, chercheurs et paramédicaux de moins de 40 ans dans leur formation aux maladies respiratoires rares.

-> Plus d'information

<https://respifil.fr/actualites/appel-a-candidatures-pour-ers-2021/>



En savoir +

Retrouvez l'ensemble des appels à projets, rendez-vous sur la [page dédiée](#) du site internet de la filière.



ENQUÊTE DE SATISFACTION

Votre avis nous intéresse !

Afin de répondre au mieux à vos attentes, nous souhaiterions recueillir votre avis sur le bulletin de recherche via une enquête de satisfaction qui vous prendra au maximum 2 min.



Je participe à l'enquête

Nous vous remercions pour votre contribution !



SAVE THE DATE



👉 Suivez - nous sur les réseaux sociaux :



Vous souhaitez participer ?

Envoyez-nous vos actualités de recherche à :
respifil.france@aphp.fr

Retrouvez l'actualité de la Filière sur :

 respifil.fr