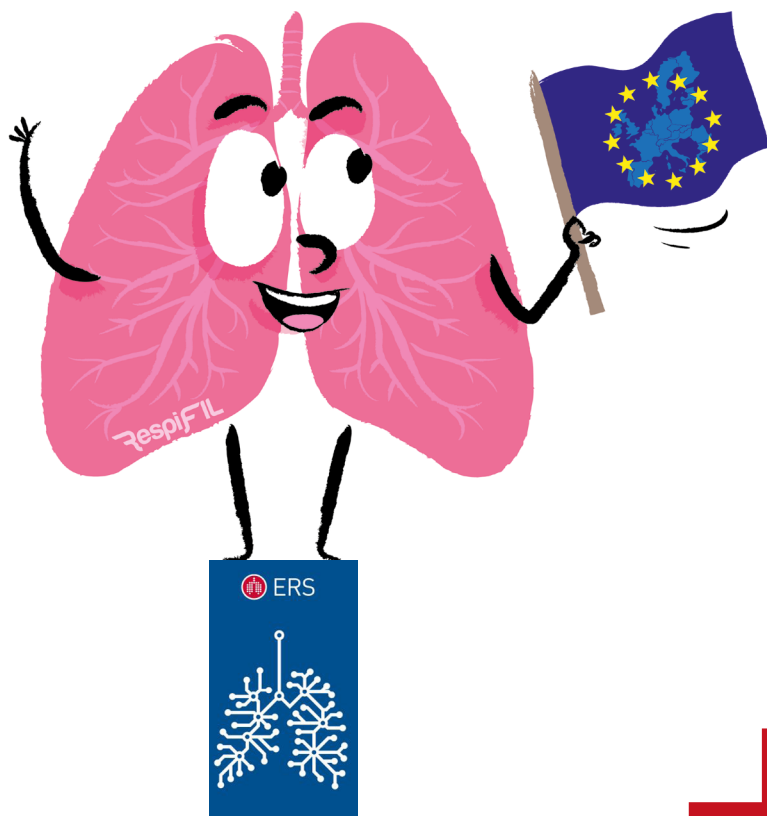


Bulletin de Recherche Filière RespiFIL



Spécial ERS // Octobre 2021



RespiFIL au congrès de l'ERS : le plus grand congrès de médecine respiratoire

RespiFIL a le plaisir de vous présenter le bulletin de recherche entièrement consacré au Congrès International de la Société Européenne de Pneumologie (ERS), un événement annuel incontournable de la recherche, de l'innovation et de la prévention dans les maladies respiratoires.

Cette année encore, le congrès s'est tenu virtuellement du 5 au 8 septembre 2021. Le 31^e congrès de l'ERS a démontré un réel dynamisme en présentant pas moins de 4 000 communications portant sur les avancées de la recherche épidémiologique, les progrès diagnostiques, thérapeutiques et le décryptage des mécanismes à l'origine des maladies respiratoires rares.

Pour la deuxième année consécutive, la filière a eu le plaisir de soutenir financièrement six lauréats dans le cadre de son appel à candidature spécial ERS 2021 « soutien à la formation et l'information ». Ces derniers ont eu ainsi l'opportunité d'assister aux conférences et nous livrent dans ce bulletin spécial ERS 2021 plusieurs résumés de communications présentées par les membres du réseau RespiFIL.

La prochaine édition du congrès aura lieu à Barcelone, **du 3 au 7 septembre 2022.**

Bonne lecture !

SOMMAIRE

1

RespiFIL au congrès de l'ERS

2 à 3

Édito par le Pr Marc Humbert, Président de l'ERS 2021

4 à 5

Paroles des Lauréats 2021

6 à 12

Recherche sur la Covid-19

13 à 41

Avancées de la recherche pour les maladies respiratoires rares

- Bronchiolite Oblitérante Chronique Idiopathique
- Dilatation Des Bronches (DDB) hors mucoviscidose
- Dyskinésie Ciliaire Primitive (DCP)
- Hypertension Pulmonaire (HTP)
- Maladies Pulmonaires Chroniques Kystiques
- Pneumopathies Interstitielles Diffuses (PID)
- Sarcoïdose
- Réhabilitation respiratoire

42

Lexique de la recherche clinique

43

Appels à projets

44

Save the date 2021 / 2022

Édito par le Pr Marc Humbert

Chef de service de pneumologie et des soins intensifs

(Hôpital Bicêtre - AP-HP Université Paris-Saclay)

Coordonnateur de la filière RespiFIL

et du Centre de Référence PulmoTension

Vice-Président du réseau européen de référence ERN-Lung



L'ERS au service de la santé respiratoire

La [Société Européenne de Pneumologie \(ERS\)](#) est l'une des plus grandes sociétés savantes médicales au monde et la première en pneumologie avec ses 30 000 membres représentant plus de 160 pays. Sa mission fondatrice est de promouvoir la santé pulmonaire afin d'atténuer les souffrances causées par les maladies respiratoires. Je suis très heureux d'assurer la [Présidence de l'ERS](#) après deux années dominées par la pandémie Covid-19, maladie infectieuse respiratoire majeure qui a bien mis en exergue l'importance de nos métiers dans la Société.

Promouvoir la santé respiratoire

L'ERS est une société savante très dynamique qui entreprend de nombreuses actions pour promouvoir la science (soutien à la recherche fondamentale, translationnelle et clinique) et améliorer la prise en charge en pneumologie par des approches rigoureuses d'évaluation des

connaissances actuelles afin d'établir des recommandations de bonnes pratiques et d'apporter aux professionnels une formation de qualité. L'ERS a aussi une mission plus politique qui consiste à sensibiliser les pouvoirs publics et toute la Société à l'importance de la santé respiratoire pour le bien-être et la bonne santé de nos concitoyens. L'ERS peut jouer un rôle de vigie pour alerter sur des sujets majeurs comme la qualité de l'air, le réchauffement climatique, les risques du tabagisme, la prévention et la lutte contre les maladies respiratoires chroniques et la gestion des crises liées aux agents infectieux. L'ERS a établi un lien privilégié avec les associations de patients, avec en particulier l'[European Lung Foundation \(ELF\)](#), et elle a construit une relation de confiance avec les autres sociétés savantes médicales comme la [Société Européenne de Cardiologie \(ESC\)](#) et avec le [Réseau Européen de Référence ERN-LUNG](#).

L'ERS finance des projets de recherche d'excellence et aide à la mobilité des jeunes en formation y compris dans le domaine des maladies rares respiratoires (bourses d'étude, collaboration en recherche clinique...).

Deux grandes activités : les publications scientifiques et le congrès annuel

L'ERS, société mondiale de premier ordre dans le domaine respiratoire, se distingue par différentes publications scientifiques de référence, dont la principale est l'European Respiratory Journal (ERJ) qui est aujourd'hui l'un des trois plus grands journaux au monde dans le domaine avec un facteur d'impact à plus de 16 et des perspectives de croissance très rapide. D'autres journaux sont publiés par l'ERS (l'European Respiratory Review, l'ERJ Open Research...) ainsi que régulièrement des monographies sur des thématiques prioritaires.

L'évènement annuel majeur pour l'ERS est son congrès, début septembre qui, en 2020 et 2021, Covid-19 oblige, s'est tenu en format digital. Même à distance, le congrès connaît un grand succès et reste interactif. Il a réuni cette année plus de 23 000 participants du monde entier. Les échanges ont pu se faire grâce à des réunions en studio pour animer les sessions scientifiques et éducatives. Et nos jeunes « *early career members* » après chaque symposium, animaient des sessions de discussion en ligne très dynamique qui permettaient de discuter avec les conférenciers. L'an prochain, notre volonté est de pouvoir organiser un

congrès en présentiel début septembre à Barcelone, dans des conditions de sécurité rigoureuses.

Une coalition internationale pour la santé respiratoire

La pandémie de Covid-19 contre laquelle nous nous sommes battus a bien mis en avant l'importance de la santé respiratoire. Or, force est de constater qu'actuellement, l'attention des pouvoirs publics pour les maladies respiratoires chroniques reste insuffisante. C'est ainsi que nous venons de mettre en place une coalition internationale pour la santé respiratoire qui va regrouper des sociétés savantes nationales européennes dans un premier temps, des professionnels de santé, et des industriels pour établir un plan d'actions à l'échelle européenne.

Un focus sur les maladies respiratoires rares

L'autre sujet majeur est celui des maladies respiratoires rares. Au cours de ma présidence, je souhaite favoriser les échanges entre l'ERS et le réseau européen de référence ERN-LUNG afin de soutenir un programme pour une meilleure prise en charge des maladies respiratoires rares à l'échelle européenne en lien étroit avec les professionnels de santé, les patients et leurs aidants. RespiFIL aura un rôle important à jouer dans cette dynamique.

Pr Marc HUMBERT,
Président de l'ERS 2021

PAROLES DES LAURÉATS 2021



“ Je voudrais féliciter l'ensemble des équipes ayant permis la qualité de ce congrès virtuel, et remercier RespiFIL pour m'avoir permis d'assister à mon premier congrès ERS personnel. C'est un plaisir d'avoir pu témoigner des progrès de la médecine européenne et des innovations malgré ce contexte difficile

Antoine Beauvais, Interne à l'hôpital Bicêtre AP-HP
CCMR coordonnateur [PulmoTension](#)

“ Je suis particulièrement reconnaissante du soutien que la filière RespiFIL nous offre ! Grâce à elle, j'ai pu, encore une fois, assister au congrès de l'ERS et approfondir mes connaissances.

N'hésitez pas à postuler si l'occasion se présente les prochaines années, je vous garantis que vous ne le regretterez pas.

”



Souad Bezzeghoud, ARC au CHU de St Etienne
CCMR [PulmoTension](#)



“ Je souhaite remercier chaleureusement RespiFIL pour m'avoir permis d'assister à ce congrès, d'excellente qualité comme chaque année. Nous commençons à nous habituer aux congrès virtuels, avec les avantages et les inconvénients. Encore merci pour votre soutien.

Dr Benoit Douvry, pneumologue au CHI Créteil
CCMR constitutif [RespiRare](#)

“ Comme chaque année, les communications étaient très intéressantes et le 100% en ligne nous permet de visionner toutes les présentations. Cependant, la possibilité d'échanger avec nos pairs est précieuse, surtout lorsque l'on est doctorant présentant une communication. Je remercie RespiFIL de nous accompagner dans la formation aux maladies respiratoires.

”



Yara EL-CHIKHANIE, Thèse CIFRE, Dr Samuel VERGES
du Laboratoire Hp2 de Grenoble

“ Des présentations passionnantes sur des thèmes variés avec les dernières avancées scientifiques dans chaque domaine de la pneumologie.

Des efforts à souligner pour l'interactivité, le rythme et le dynamisme. Un format intéressant qui permet en outre le rattrapage de centaines de sessions « à la demande ». Une très bonne expérience, merci à RespiFIL pour cette opportunité ! ”



Mohamed Zakaria LAHMAR, Interne M2 Biologie Santé,
Pr Arnaud BOURDIN, PhyMedEXP, INSERM U 1046 Montpellier



“ Pour la deuxième année de suite, l'ERS a relevé le défi de réaliser un congrès international virtuel réunissant les plus grandes avancées scientifiques et cliniques de l'année. Nous espérons pouvoir renouveler cette expérience, en personne cette fois, en 2022 à Barcelone. Merci à RespiFIL pour son engagement pour la formation dans le cadre des maladies respiratoires rares. ”



Dr Benoit LECHARTIER, Médecin à l'hôpital Bicêtre AP-HP
CRMR coordonnateur PulmoTension

Focus sur l'équipe

Influenceurs RespiFIL



Thelma Arcelin, RespiFIL

Souad Bezzeghoud, Lauréat

Sabrina Bouatia, RespiFIL

Mohamed Zakaria Lahmar, Lauréat

Flore Mathurin, RespiFIL

Meryem Sari Hassoun, RespiFIL

Bravo à eux !

The influencers of #ers2021

	ERS @EuroRespSoc	100
	RespiFIL @RespiFIL	55
	carlvanloey @carlvanloey	46
	BTS @BTSrespiratory	42
	Global Init. Asthma @ginasthma	40
	Vincent Cottin @OrphaLung	39
	David Diaz-Pérez @davidpaz	39
	James D Chalmers @ProfJDChalmers	38
	Rachel Tuffnell (she/her) @RachelTuffnell	37
	ERS_physios @ErsPhysios	37

Où en est-on dans la prise en charge de la Covid-19 en septembre 2021 ?

Par le Dr Antoine Beauvais

Hydroxychloroquine : la dernière méta-analyse publiée dans Cochrane conclut que ce traitement n'est pas associé à une réduction de la mortalité, ni à une amélioration des symptômes de la Covid-19.

Kaletra (lopinavir/ritonavir) : le traitement antiviral (utilisé contre le sida) n'a pas montré d'efficacité chez les patients hospitalisés pour la Covid-19 (étude RECOVERY).

Ivermectine : il est utilisé pour traiter les parasites tels que les parasites intestinaux chez les animaux et la gale chez l'homme. Plus récemment à la mode, ce médicament a fait l'objet d'une méta-analyse ne montrant aucun effet bénéfique dans le traitement ou la prévention de la Covid-19.

Remdesivir : habituellement prescrit pour soigner les patients atteints d'Ebola, ce médicament entraîne une légère baisse de la nécessité d'intubation. Il peut être utilisé chez certains patients bien sélectionnés.

Interféron bêta 1a : efficace in vitro, l'interféron bêta 1a a échoué en pratique clinique probablement en partie à cause d'une très mauvaise biodisponibilité en cas d'injection sous-cutanée (étude DISCOVERY). Il a notamment montré des résultats prometteurs sur une étude de phase 2 en inhalation (autres études en cours).

Tofacitinib : cet inhibiteur sélectif de la famille des Janus Kinases (JAK) est utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique. Il a été testé sur un petit nombre de personnes atteintes de Covid-19 et peut avoir un effet bénéfique après 10 jours de corticothérapie.

Plasma convalescent : c'est le plasma provenant de personnes ayant eu une infection de la Covid-19, dans lequel on retrouve des anticorps fabriqués par le patient et spécifiquement dirigés contre cette infection. L'étude RECOVERY a démontré l'absence d'effet bénéfique du plasma convalescent sur la mortalité des patients hospitalisés pour la Covid-19 (en dehors peut-être de cas de certains patients avec immunodépression).

Dexaméthasone :

ce corticoïde est le seul traitement ayant fait preuve de son efficacité chez les patients Covid-19 sous oxygène. Les autres corticoïdes n'ont pas été testés suffisamment pour garantir la même efficacité.

Concernant les autres thérapeutiques :

le **décubitus ventral** est une technique simple qui permet d'améliorer la respiration des patients en leur offrant une meilleure ventilation des poumons. Elle montre des effets bénéfiques dans des études non randomisées. En l'absence d'effets indésirables, elle peut être largement encouragée.

l'**anticoagulation** fait l'objet de nombreux débats sur la dose à administrer. L'étude publiée récemment dans NEJM ne parvient toujours pas à trancher la question, et montre une surmorbidity hémorragique chez les patients sous dose curative.

« Globalement peu de co-infections ont été constatées. Elles correspondent majoritairement à des surinfections bactériennes aspécifiques de réanimation.

Cependant, une attention doit être portée sur la survenue d'aspergillose, dont le diagnostic scannographique est très difficile dans la Covid-19.

Au total, l'avènement de la dexaméthasone nous impose de continuer à l'inclure rigoureusement dans les protocoles actuels, et surtout l'importance capitale de la vaccination pour le futur de la pandémie » rapporte le Pr Claire ANDERJAK.

Pr Claire ANDREJAK : Où en est-on dans la prise en charge de la Covid-19 en septembre 2021 ? / Management of COVID-19: where are we ? Congrès ERS, ID61.

Étude du centre de référence coordonnateur de l'hypertension pulmonaire (PulmoTension)

Par le Dr Antoine Beauvais

Étude Prospective

- 211 patients (CRMR PulmoTension)
- Février 2020 - Avril 2021

Des données publiées ces derniers mois, montrent que la Covid-19 était

associée à une dysfonction endothéliale. Cependant, il existe peu de données sur l'effet du virus chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire (HTP).

Objectif : depuis le début de l'épidémie Covid-19, le réseau français de l'hypertension pulmonaire (PulmoTension) a mis en place un registre recensant tous les cas de Covid-19 chez les patients HTP, afin de mieux déterminer les facteurs pronostiques et l'évolution de cette infection.

Résultats : entre janvier 2020 et avril 2021, 211 cas de Covid-19 ont été identifiés chez des patients porteurs d'hypertension pulmonaire pré-capillaire. 40,3 % de patients atteints du Covid-19 ont été pris en charge en ambulatoire – c'est-à-dire à leur domicile.

En revanche, 60 % d'entre eux ont dû être hospitalisés (30 % en réanimation ou en soins intensifs). Malheureusement, presque 25% des patients sont décédés, ce chiffre atteignant 41 % chez les hospitalisés souffrant de formes sévères de Covid-19, et ceci, quelle que soit la prise en charge thérapeutique.

Les facteurs de risque d'hospitalisation ou de décès dus à la Covid-19 sont similaires à ceux des autres patients à savoir : l'âge, le sexe, l'hypertension artérielle, les maladies cardio-vasculaires, les maladies respiratoires, le diabète, ainsi que la sévérité de l'HTP.

Par ailleurs, il n'a pas été constaté d'aggravation de l'hypertension pulmonaire à distance de l'infection, chez les personnes guéries de la Covid-19.

Les gestes barrières (masque, lavage des mains, solution hydro-alcoolique notamment) restent toujours un élément clé de la prévention.

D. Montani, M. Certain, L. Savale, X. Jaïs, M. Humbert, O. Sitbon. And The French P.H Network Pulmotension Investigators (PulmoTension, France). Late Breaking Abstract - COVID-19 in patients with pulmonary hypertension: a national prospective cohort study. Congrès ERS 2020, PA3606.

Impact de la pandémie sur la délivrance des traitements en France : des données rassurantes

Par Mohamad Zkaria Lahmar

Une étude rétrospective observationnelle s'est intéressée à l'impact de la pandémie de la Covid-19 en France sur la continuité des soins des malades chroniques des voies aériennes.

En utilisant une base de données de santé non médicalisée, anonyme, recensant les traitements réellement délivrés par les pharmacies de ville en France (pour environ 40 million de patients/an), une comparaison a été faite entre la période d'intérêt du premier confinement (semaines 12 à 19 de l'année 2020) et les mêmes semaines en 2019. L'étude s'est concentrée sur les traitements classiques des maladies chroniques des voies aériennes :

Des traitements de fond : combinaison de corticostéroïdes inhalés et bêta-2 agonistes de longue durée d'action inhalés (CSI/BDLA), biothérapies (benralizumab, mepolizumab, omalizumab).

Des traitements de secours : salbutamol, corticostéroïdes oraux (CSO).

Résultats : une diminution de l'initiation de biothérapies a été observée (386 patients en 2020 contre 518 en 2019, soit -25%) contrastant avec une hausse non significative de l'initiation de CSI/BDLA (72757 vs 61010).

Il n'y a pas eu d'impact observé sur le renouvellement de ces deux traitements de fond.

L'initiation d'un traitement de secours par salbutamol était stable (102135 vs 112639) alors que la délivrance de CSO (initiés ou renouvelés) a fortement diminué.

Conclusion : le renouvellement des traitements de fond de l'asthme et de la BPCO n'a pas été affecté par la pandémie de covid-19 en France, mais l'initiation des biologiques a chuté. Ceci pourrait témoigner d'un amoindrissement de l'accès au soin, ou alors d'un meilleur contrôle de l'asthme, suggéré par la baisse de la délivrance de CSO.

A. Bourdin, M. Maravic, L. Perray, N. Roche. Impact of COVID-19 on treatments' dispensations for chronic airways diseases in France. Congrès ERS, PA1835.

Utilisation des antifibrosants dans les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) post-Covid-19 ?

Par Thelma Arcelin, RespiFIL

Les cas de fibroses pulmonaires post-Covid-19 sont en constante augmentation, avec un nombre important de patients présentant des fibroses pulmonaires dans les mois suivant l'infection Covid-19.

La pneumonie à Covid-19 est un état profibrosant grave et de nombreuses études décrivent le développement de lésions fibrosantes progressives, qui peuvent conduire à la mort ou à la transplantation dans les semaines qui suivent la phase aiguë. La fibrose pulmonaire est en effet la principale cause de décès, représentant 20 % des décès dans les services de soins intensifs. Les autopsies et les cryobiopsies pulmonaire post-mortem mettent en évidence d'importants dépôts de collagène dans les poumons de patients décédés d'une pneumonie de type Covid-19.

Les études de tomodensitométries haute résolution (HRCT) montrent souvent des anomalies évocatrices de fibrose pulmonaire (bronchectasies de traction, des alvéoles et/ou des bandes parenchymateuses). Elles sont associées à une dégradation de

la fonction pulmonaire et une dyspnée.

Toutes les données tendent à montrer que ces lésions évoluent vers une réelle maladie pulmonaire, problématique pour l'avenir des patients.

Les facteurs de risque sont multiples : le sexe, l'âge, l'IMC, la sévérité de l'infection initiale, mais aussi des marqueurs sanguins tels que le niveau de KL-6, la longueur des télomères des leucocytes, le cocktail de cytokines, la signature des 50 gènes, le pourcentage de fibrocytes, etc. Ces facteurs de risque sont communs à ceux de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI).

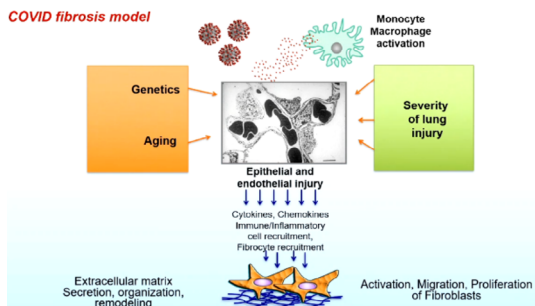
Plusieurs études suggèrent une origine génétique partagée entre la FPI et la Covid-19. Les études d'associations pangénomiques ont ainsi, identifié des signaux communs entre la sévérité de la Covid-19 et la FPI. Ainsi, 14 des 15 facteurs associés à la FPI sont également associés à la sévérité du Covid-19.

Le modèle des fibroses pulmonaires post-Covid-19 est très similaire à celui de la FPI.

Le virus cible les cellules épithéliales et endothéliales du poumon, provoquant des lésions. Ces lésions sont associées à la production de cytokines, de chimiokines, au recrutement de cellules immunitaires/inflammatoires, qui conduisent à l'accumulation de fibroblastes dans le poumon. La gravité de la lésion pulmonaire est plus importante avec le vieillissement et les prédispositions génétiques. Les traitements immunomodulateurs peuvent être efficaces sur la production de médiateurs comme les cytokines, mais les traitements antifibrosants (pirfénidone, nintédanib) visent le fibroblaste. Le nintédanib pourrait également s'avérer efficace pour limiter l'activation des macrophages et inhiber les effets des facteurs de croissance (VEGF, PDGF et FGF). Peu d'études sont pour l'instant disponibles sur les traitements antifibrosants pour les patients avec une infection Covid-19.

Pour conclure, il a été démontré que la pneumonie à Covid-19 est une condition profibrotique sévère, avec des altérations fonctionnelles persistantes, en particulier chez les patients atteints d'une forme sévère. La pathophysiologie est partagée entre les formes sévères de Covid-19 et la FPI avec l'activation de voies ciblées par les antifibrosants actuels. Ceci constitue une forte justification pour l'utilisation

des antifibrosants, bien que davantage de données cliniques soient nécessaires. Au 4 septembre 2021, 4 essais sont en cours, parmi lesquels celui coordonné par le Pr Crestani, [NINTECOR](#), qui étudie les effets du nintédanib pour la prise en charge des fibroses pulmonaires post-Covid.



Une épidémie de bronchiolite à Virus Respiratoire Syncytial (VRS) retardée chez les enfants

Par Mohamad Zkaria Lahmar

Les mesures de distanciation sociale imposées en France depuis le début de la pandémie de Covid-19 ont modifié profondément la cinétique « naturelle » des infections virales saisonnières. On observait traditionnellement une épidémie de bronchiolites à VRS (virus respiratoire syncytial) chez les enfants dès le mois d'octobre avec un pic au mois de décembre. Une comparaison entre la saison 2020-2021 et les deux précédentes (2018-2019 et 2019-2020) a été faite en s'appuyant sur 3 réseaux français répertoriant le nombre de visite aux urgences, chez les médecins traitants pour bronchiolite à VRS chez les enfants de moins de 2 ans, et sur le nombre de tests positifs dans les laboratoires.

Résultats : en Ile de France, l'épidémie a été décalée de 3 mois avec un démarrage en février (semaine 5), période de fin habituellement. Le pic a lui aussi été retardé de 10 à 12 semaines, et le nombre total de cas était plus bas que les saisons précédentes.

Fin mars 2021, le pourcentage de tests positifs à VRS en laboratoire est

passé de 3 à 11 % des semaines 4 à 13. Ce taux en semaine 13 était plus haut en 2021 qu'en 2019 et 2020 (1 et 0 % respectivement), mais plus bas que lors des pics précédents (21% en semaine 49 de 2019 et 27 % en semaine 50 de 2018).

Pour comparaison, les taux de tests positifs à rhinovirus sont passés d'un pic de 30 % en semaine 42 à 15 % en semaine 52 de 2020, puis un taux médian de 11 % (8-13 %) sur les 19 premières semaines de 2021.

Conclusion : le retard de l'épidémie de bronchiolite à VRS pourrait être attribué à l'application des mesures barrières et de distanciation sociale en France lors des précédentes vagues de Covid-19. Cette apparition tardive pourrait probablement être liée au maintien de l'ouverture des écoles lors du 2ème confinement, avec un port du masque appliqué uniquement aux enfants de plus de 6 ans. D'autres hypothèses pourraient expliquer ce retard avec une augmentation des déplacements lors des vacances de Noël, une baisse de vigilance globale et des gestes barrières.

R. Epaud, C. Delestrain, K. Danis, I. Hau, S. Behillil, M-N. Billard, L. Kragten, R. Cohen, B. Louis. Late Breaking Abstract - Impact of COVID-19 social distancing on viral infection in France: a delayed outbreak of RSV. Congrès ERS, OA2849.

**Avancées
de la recherche
dans les maladies
respiratoires rares**

Reconnaître et traiter la bronchiolite oblitérante chronique idiopathique (BO) de l'adulte

Par Thelma ARCELIN, RespiFIL

La bronchiolite oblitérante chronique idiopathique (BO) de l'adulte est une maladie très rare et peu décrite. Elle est caractérisée par une inflammation associée à une fibrose (remplacement de tissu sain par un tissu cicatriciel) de la paroi des bronchioles.

Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, le diamètre des bronchioles diminue, réduisant d'autant la ventilation pulmonaire. Elle est souvent confondue avec d'autres maladies telle que la pneumonie interstitielle idiopathique ou une bronchiolite oblitérante organisée.

Objectif : évaluer les caractéristiques cliniques, fonctionnelles, radiologiques et pathologiques des patients atteints de la BO et leur devenir avec ou sans traitement.

Résultats : grâce au centre de référence OrphaLung (France), un total de 68 patients ont été inclus. L'âge moyen au diagnostic est de 55 ans, avec une prédominance féminine (70 %). Seuls 26 patients avaient des antécédents de tabagisme (moyenne de 17 paquets-années). La capacité vitale forcée (CVF) moyenne était de $76 \% \pm 21$ de la valeur prédite. Le VEMS moyen était de $58 \% \pm 22 \%$ et la capacité de diffusion

pulmonaire (DLCO) était de $68 \% \pm 19 \%$. Une obstruction des flux d'air était présente malgré les bronchodilatateurs chez 47 patients (69 %). Des signes directs de bronchiolite étaient présents sur le scanner chez 55 patients (81 %). La pathologie pulmonaire disponible chez 24 patients a révélé une bronchiolite folliculaire (7 cas), granulomateuse (3), lymphocytaire (8) et constrictive (6), respectivement. La durée moyenne du suivi était de 5 ans (5-20 ans).

Conclusion : la bronchiolite oblitérante chronique idiopathique est une affection chronique rare associée à une obstruction fréquente et persistante des voies respiratoires et à divers schémas pathologiques. Les caractéristiques typiques du scanner peuvent être absentes. La présentation clinique est variable et les femmes sont davantage concernées par la maladie. Les macrolides peuvent être envisagés dans les cas progressifs avec des exacerbations fréquentes.

Des études prospectives sont nécessaires pour évaluer le bénéfice des traitements potentiels.

M. Nasser, Y. Uzunhan, S. Hirsch, S. Jouneau, F. Lebarry, A. Justet, C. Taillé, L. Wemeau, V. Valentin, R. Borie, B. Godbert, F. Gagnadoux, L. Guilleminault, H. Nunes, S. Marchand-Adam, V. Cottin. *Idiopathic chronic obliterative bronchiolitis: a multicentric retrospective cohort. Congrès ERS, OA4236.*

Nouveaux prédicteurs de détérioration de la bronchiectasie ou DDB

Par Meryem Sari Hassoun, RespiFIL

La bronchiectasie (ou DDB) est une maladie respiratoire chronique qui peut apparaître à tout âge. Cette maladie se caractérise par une modification de calibre (dilatation), généralement peu réversible, des bronches. Elle est marquée par une dégradation progressive de la fonction respiratoire, au cours de laquelle des exacerbations peuvent se produire. Les exacerbations correspondent à une augmentation des symptômes respiratoires (essoufflement, toux, expectoration). Dans le but de mieux comprendre et prendre en charge les DDB, le registre européen EMBARC (European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration) a été initié en 2015, soutenu par la société européenne de pneumologie (ERS). Il comporte les données de plus de 10 000 patients adultes atteints de DDB provenant de 32 pays.

Objectif : une étude a été menée à partir des données du registre EMBARC afin de déterminer les facteurs de risque de détérioration

des symptômes respiratoires chez les patients atteints de DDB au fil du temps. **Résultats :** les données de 10 922 patients atteints de DDB ont été analysées. La plupart, ont un état de santé stable au fil du temps. Cependant, environ 1/4 des patients présentent une détérioration cliniquement importante de leurs symptômes. Parmi les facteurs prédicteurs de la détérioration : le sexe féminin, les exacerbations fréquentes, la dépression et les maladies associées (cardiovasculaires).

Conclusion : prévenir l'exacerbation et traiter l'infection des voies respiratoires peut faire partie des solutions pour prévenir l'aggravation de la DDB. Cela doit être exploré dans les essais cliniques futurs.

S. Aliberti, R. Manendez, F. Blasi, F. Ringshausen, A. Desoyza, M. Vendrell, P. Goeminne, E. Polverino, W. Boersma, P. Burgel, K. Dimakou, C. Haworth, A. Shoemark, M. Crichton, A. Hill, M. Shteinberg, M. Loebinger, A. Torres, T. Welte, S. Elborn, J. Chalmers. Deteriorating health status in bronchiectasis : longitudinal data from the EMBARC registry. Congrès ERS, OA2853.

Étude PROMIS-I : l'intérêt de la Colimycine par voie nébulisée avec colonisation bactérienne

Par le Dr Benoît Douvry

Étude Phase 2

- 377 patients
- 12 pays
- Durée du suivi : 12 mois

À ce jour, aucun traitement n'a prouvé son intérêt dans la prise en charge des DDB (non liées à la mucoviscidose) avec colonisation chronique par *Pseudomonas aeruginosa*.

Objectif : évaluer l'intérêt de la Colimycine, un antibiotique en nébulisation pour prévenir les exacerbations chez les patients suivis pour une DDB avec colonisation chronique à *Pseudomonas*.

Résultats : selon les résultats de cette étude, la Colimycine inhalée a permis de réduire significativement la fréquence des exacerbations pulmonaires, ainsi que le délai jusqu'à la première exacerbation. Le taux d'exacerbations sévères était également réduit chez les patients

DDB traités par l'antibiotique nébulisé. Le pourcentage de patients présentant des effets indésirables était similaire entre les groupes traités par la Colimycine ou le placebo. Une résistance aux antibiotiques a été rarement observée.

Conclusion : il s'agit de la première étude prospective ayant montré l'intérêt d'une antibiothérapie nébulisée dans la prise en charge des patients suivis pour DDB (non liées à la mucoviscidose) infectieuse.

**Pseudomonas : bactérie également connue sous le nom de bacille pyocyanique.*

C. Haworth, M. Shteinberg, K. Winthrop, F. Blasi, K. Dimakou, L. Morgan, F. Ringshausen, O. Vidal, R. Thompson, K. Sharp, I. Vissers, D. Hull, United Kingdom, J. Chalmers. RCT Abstract - The efficacy and safety of colistimethate sodium delivered via the I-neb in bronchiectasis: the PROMIS-I randomized controlled trial. Congrès ERS, RCT4267.

Relation concentration/effet du Brensocatib, un médicament prometteur contre la DDB

Par le Dr Benoît Douvry

La dilatation des bronches (DDB) est une maladie parsemée de fréquentes exacerbations ayant un impact majeur sur la qualité de vie, la capacité respiratoire et la survie des patients.

Les sérine-protéases ont un rôle majeur dans la physiopathologie de cette maladie inflammatoire chronique. Le Brensocatib (médicament à prise orale) inhibe l'activité des sérines protéases et son efficacité a été prouvée dans l'étude WILLOW (phase 2). En effet, ce médicament prolongeait significativement le délai jusqu'à la première exacerbation, réduisait la fréquence des exacerbations et diminuait le taux des sérine-protéases dans les expectorations des patients avec DDB non liée à la mucoviscidose.

Objectifs : déterminer la relation entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamie (PK-PD) sur l'efficacité et la tolérance du Brensocatib chez le patient suivi pour DDB non liée à la mucoviscidose. La pharmacodynamie étudie les effets du Brensocatib sur l'organisme.

Elle est complémentaire de la pharmacocinétique qui explore les effets de l'organisme sur le Brensocatib. La pharmacodynamie s'intéresse aux effets bénéfiques mais aussi aux effets indésirables ou toxiques.

Résultats : 256 patients ont été randomisés pour recevoir soit un placebo, soit 10 mg ou 25 mg du Brensocatib une fois par jour pendant 24 semaines. Les résultats ont démontré qu'une plus grande exposition au Brensocatib augmente les chances de rendre les sérine-protéases indétectables, et ainsi allonge la période sans exacerbation. Par ailleurs, l'augmentation de l'exposition au Brensocatib n'est pas associée à une augmentation de l'incidence des effets indésirables (maladies parodontale, hyperkératose, infections).

Conclusion : une plus grande exposition au Brensocatib semble être associée à une meilleure efficacité, sans modifier la tolérance du traitement. Une étude de phase 3 est en cours.

C. Fernandez, C. Rubino, A. Teper, H. Usansky, J. Chalmers, K. Mange. *Exposure-response relationships of brensocatib in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (NCFBE).* Congrès ERS, OA4268.

DYSKINÉSIE CILIAIRE PRIMITIVE (DCP)

Consensus international sur la prévention et le contrôle des infections (IPC) destiné à la DCP avec la collaboration du réseau ERN-LUNG PCD et des associations de patients

Par Meryem Sari Hassoun, RespiFIL

Les dyskinésies ciliaires primitives (DCP) sont des maladies respiratoires rares d'origine génétique, principalement responsables d'infections précoces et récidivantes des voies aériennes. Elles se traduisent notamment par des infections chroniques et/ou récidivantes broncho-pulmonaires et oto-rhino-laryngées (ORL) (otites, rhinites, sinusites). Jusqu'à présent, il n'y a pas eu de consensus défini sur les mesures de prévention et de contrôle des infections (PCI) dans les centres prenant en charge les patients atteints de DCP alors que ces mesures sont essentielles **pour prévenir la transmission des infections aux patients, aux visiteurs et au personnel des établissements de santé.**

Au sein du réseau européen BEAT-PCD, les experts de 19 centres (à travers 15 pays) ont créé une déclaration de

consensus pour la prévention et le contrôle des infections (PCI) spécifiquement destinée à la DCP. Après un processus de deux ans, un consensus final a été atteint sur 20 déclarations PCI. Celles-ci incluent des actions suggérées pour une identification microbiologique précoce, un traitement intensif précoce contre *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* et les mycobactéries non tuberculeuses (MNT), ainsi que des mesures visant à minimiser la transmission des infections d'un patient à l'autre. La déclaration comprend également des mesures adaptées à la pandémie actuelle de la Covid-19.

J. Marthin, J. Lucas, M. Boon, S. Crowley, C. Casalta, D. Destouches, E. Eber, A. Escribano, E. Haarman, C. Hogg, B. Maitre, G. Marsh, V. Martinu, A. Moreno-Galdó, H. Mussaffi, H. Omran, P. Pohunek, B. Rindlisbacher, P. Robinson, D. Snijders, P. Yiallouras, W. Walker, H. Krogh Johansen, K. Nielsen. International BEAT-PCD Consensus Statement for infection prevention and control in Primary Ciliary Dyskinesia in collaboration with ERN-LUNG PCD Core Network and patient representatives. Congrès ERS, PA2061.

CiliaVar : première base de données internationale de variants génétiques dans les DCP

Par Meryem Sari Hassoun, RespiFIL

À ce jour, plus de 50 gènes sont impliqués dans les dyskinésies ciliaires primitives (DCP). Chez près de 60 % de patients (avec une cause génétique identifiée), les mutations retrouvées n'ont pas été rapportées au préalable chez un autre patient. Un nombre croissant de variants de signification inconnue (c'est-à-dire dont l'effet est inconnu) sont identifiés. Comme les tests génétiques sont de plus en plus utilisés pour le diagnostic de la DCP, il devient nécessaire de développer une base de données pour identifier si des variants ont déjà été signalés comme étant associés à cette maladie.

Objectif : établir une base de données ouverte en ligne recensant les mutations génétiques et les combinaisons spécifiques de variants à l'origine des DCP.

Résultats : la recherche bibliographique menée par les cliniciens et généticiens experts en DCP a permis d'identifier 624 articles.

Ainsi, 1214 mutations ont été incluses dans CiliaVar. La majorité des mutations (52%) portaient sur 4 gènes DNAH5, DNAH11, CCDC39, et CCDC40. Les variants les plus fréquemment rapportés sont CCDC40 : c.248del (n=41 patients) et DNAH11 : c.48+2dupT (n=49). 21 % des variants sont classés comme inconnus.

Conclusion : CiliaVar est la première base de données internationale recensant les variants génétiques à l'origine des DCP. Elle constitue une véritable prouesse pour améliorer le diagnostic de cette maladie respiratoire rare.

R. Mani, M. Gomes, A. González, C. Hogg, D. Morris-Rosendahl, B. Maitre, M. Fassad, M. Goutaki, J. Lucas, A. Shoemark, H. Mitchison, M. Legendre, S. Crowley. Development and first results of the BEAT-PCD international Primary Ciliary Dyskinesia gene variant database: CiliaVar. Congrès ERS, PA3458.

Étude PULSAR : de nouveaux résultats prometteurs pour le sotatercept dans le traitement de l'HTAP au long cours

Par le Dr Benoît Lechartier

Étude Phase 2

NCT03496207

- 106 patients
- 43 centres dans le monde
- Durée du traitement : 48 semaines

Après avoir rapporté les premiers résultats positifs du sotatercept dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) à 24 semaines, de nouveaux résultats intermédiaires de la phase d'extension de l'étude PULSAR, ont été présentés au congrès de l'ERS.

Le sotatercept fonctionne comme un « piège à ligands des récepteurs de type IIA de l'activine » et vise à rétablir l'homéostasie vasculaire pulmonaire, en empêchant l'activation excessive des voies de prolifération vasculaire. Les nouveaux résultats intermédiaires de la phase d'extension de l'étude PULSAR confirment une efficacité durable du traitement par sotatercept chez les patients atteints d'HTAP, après une durée de 48 semaines. En effet, les patients traités ont présenté une meilleure capacité à l'effort mesurée par

un test de marche de six minutes, ainsi qu'une amélioration de biomarqueurs de la fonction cardiaque (NT-proBNP) et de la classe fonctionnelle, avec une tolérance et une sécurité du traitement encourageantes. Ces résultats prometteurs doivent maintenant être confirmés dans plusieurs études multicentriques en phase 3. Le sotatercept constitue un espoir majeur pour les patients atteints d'HTAP.

OD. Badesch, S. Gibbs, M. Gomberg-Maitland, V. Mclaughlin, I. Preston, R. Souza, A. Waxman, S. Manimaran, J. Barnes, J. De Oliveira, M. Humbert, M. Hoeper. PULSAR open-label extension: interim results from a phase 2 study of the efficacy and safety of sotatercept when added to standard of care for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Congrès ERS, OA140.

Une nouvelle piste thérapeutique dans l'hypertension artérielle pulmonaire ? ELEVATE-2 évaluant le rodatristat éthyl

Par Souad Bezzeghoud

Étude Phase 2b NCT04712669

- 90 patients
- 18 pays

Améliorer le pronostic de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est

un objectif primordial pour nos experts travaillant sur cette maladie rare et grave.

Les recherches sur des traitements ciblés d'HTAP ne cessent d'être approfondies. De nombreux arguments sont à l'origine d'un rôle de la sérotonine dans le développement de l'HTAP.

Objectif : ELEVATE-2 est une étude internationale de phase 2b qui évalue l'efficacité et la sécurité d'une nouvelle molécule : le rodatristat éthyl, connu pour bloquer la production de la sérotonine. Testé sur un modèle animal, le rodatristat éthyl associé à l'ambrisentan s'est montré plus efficace, pour réduire le remodelage vasculaire et la pression dans l'artère pulmonaire, que l'association tadalafil et ambrisentan. Testé chez les patients sains pendant 14 jours, ce traitement a permis de réduire le taux de sérotonine d'environ 60 %.

Conclusion : le rodatristat éthyl constitue une nouvelle option thérapeutique contre l'HTAP, pouvant être associé aux autres médicaments spécifiques existants. L'objectif de l'étude ELEVATE-2 est à présent de sélectionner la dose appropriée permettant de réduire d'au moins 40 % le taux de sérotonine chez les malades déjà sous mono ou bithérapie contre l'HTAP. Ainsi, trois groupes seront formés : 2 groupes recevant le traitement par rodatristat éthyl aux doses de 300 ou 600 mg et 1 groupe placebo. Le critère de jugement principal sera la modification des résistances vasculaires pulmonaires à 24 semaines, déterminée lors du cathétérisme cardiaque droit.



H. Lazarus, J. Denning, W. Kamau-Kelley, S. Wring, M. Palacios, M. Humbert; ELEVATE 2: A multicenter study of rodatristat ethyl in patients with WHO Group 1 pulmonary arterial hypertension (PAH). Congrès ERS, PA1919.

Le léflunomide peut être un déclencheur secondaire de l'hypertension pulmonaire

Par le Dr Benoit Lechartier

Étude rétrospective

- 28 patients (Registre français d'HTAP)
- 1999 - 2019

Le léflunomide est un immunomodulateur, utilisé principalement dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Il fait partie des médicaments à risque « possible » dans le développement de l'hypertension pulmonaire, HTP [1].

Objectifs :

- évaluer le devenir des patients ayant été traités par le léflunomide de 1999 à 2019, issus du registre français d'HTAP.
- étudier l'effet du léflunomide sur des cellules endothéliales pulmonaires *in vitro*.

Résultats : 28 patients traités par le léflunomide ont été identifiés avec des critères d'hypertension pulmonaire (précapillaire) sévère. 82 % d'entre eux présentaient au moins un autre

facteur de risque de développer une HTP, alors que 5 patients n'avaient aucun autre facteur de risque d'HTP, hormis l'exposition au léflunomide. Les analyses de données de pharmacovigilance ont confirmé le risque potentiel du léflunomide. Les études *in vitro* ont renforcé cette hypothèse en démontrant une toxicité dépendant de la dose de cette molécule sur l'endothélium pulmonaire (la couche interne des plus petits vaisseaux pulmonaires).

Conclusion : l'hypertension pulmonaire liée à la prise de léflunomide est rare et est majoritairement associée à d'autres facteurs de risque. Cette étude confirme l'importance du réseau français pour identifier des molécules à risque potentiel de développer une hypertension pulmonaire afin d'augmenter la vigilance des professionnels de santé confrontés à l'HTAP. Elle a fait l'objet d'une publication récente [2].

1. Simonneau G, Montani D. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801913.

2. Palasset TL, Chaumais M-C, et al. Association between Leflunomide and Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18: 1306–1315.

T. Lacoste Palasset, M. Chaumais, J. Weatherald, L. Savale, X. Jaïs, L. Price, C. Khouri, S. Bulifon, A. Seferian, M. Jevnikar, A. Boucly, G. Manaud, S. Pancic, C. Chabanne, K. Ahmad, M. Volpato, N. Favrolt, A., D. Horeau-Langlard, G. Prévot, P. Fesler, L. Bertoletti, M. Reynaud-Gaubert, N. Lamblin, D. Launay, G. Simonneau, O. Sitbon, F. Perros, M. Humbert, D. Montani. Association between Leflunomide and Pulmonary Hypertension. Congrès ERS, OA 146.

Hypertension thrombo-embolique chronique après une embolie pulmonaire : les résultats de l'étude PADIS-PH

Par le Dr Benoit Lechartier

Étude observationnelle

- 371 patients
- Suivi (moyen) : 8,7 ans

L'hypertension pulmonaire thrombo- embolique chronique (HTP-TEC) est

une complication rare et sévère de la maladie thrombo-embolique, causée par la résolution incomplète d'un thrombus (caillot sanguin) au niveau des artères pulmonaires.

Les facteurs de risque et l'incidence de l'HTP-TEC sont peu connus.

Objectifs : l'étude PADIS-PH (NCT01894204), menée par le CHU de Brest vise à déterminer l'incidence et les facteurs de risque de développer une HTP-TEC après un épisode d'embolie pulmonaire (EP) non provoquée (c'est à dire, non liée à une chirurgie ou un cancer). Les patients inclus avaient tous participé à l'étude antérieure PADIS-PE, qui a évalué l'effet d'une prolongation de l'anticoagulation à 24 mois comparée à 6 mois après une EP.

Résultats : après 8,7 ans de suivi moyen, 9 cas d'HTP-TEC confirmés ou suspectés ont été identifiés parmi 371 patients, soit une incidence cumulée

de 2,8 % comprenant 4 cas incidents (nouveaux diagnostics) et 5 prévalents (diagnostic non daté). Il n'y avait pas de différence chez les patients anticoagulés durant 24 mois versus 6 mois. Au moment du diagnostic d'EP, une pression pulmonaire et un degré d'obstruction élevés (PAPs > 56 mmHg ; obstruction > 45 %) étaient associés à un risque augmenté de développer une HTP-TEC. De plus, après 6 mois d'anticoagulation, une obstruction résiduelle significative ainsi qu'une pression pulmonaire élevée (PAPs > 34 mmHg) étaient associées au développement d'une HTP-TEC.

Conclusion : cette étude démontre via le suivi sur plusieurs années que le diagnostic d'HTP-TEC demeure une complication rare après une EP aiguë. Une anticoagulation au-delà des recommandations ne semble pas réduire le risque de développer une obstruction vasculaire symptomatique. Il demeure important de revoir un patient à distance d'une EP pour exclure un essoufflement persistant pouvant révéler une hypertension pulmonaire.

A. Fauche, E. Presles, O. Sanchez, X. Jaïs and al. Frequency and risk factors for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after a first unprovoked Pulmonary Embolism: results from PADIS-studies. Congrès ERS, OA172.

Maladie de Whipple et hypertension pulmonaire : une étude de cas

Par le Dr Benoit Lechartier

La maladie de Whipple est une maladie rare touchant plusieurs organes, notamment le tube digestif.

Elle est causée par *Tropheryma whipplei*, une bactérie que nous sommes nombreux à rencontrer dans notre vie, mais qui affecte une très faible partie des individus : seule une personne sur un million développe les symptômes de la maladie. L'évolution de ce diagnostic est longue et marquée par des épisodes de rémission et rechutes, nécessitant une antibiothérapie spécifique et prolongée.

Objectifs : le lien entre la maladie de Whipple et la survenue d'une hypertension pulmonaire est décrit dans quelques cas de la littérature, cependant les mécanismes à l'origine de cette association, demeurent incompris.

Résultats : 2 patients (54 et 59 ans) atteints de maladie de Whipple et d'hypertension pulmonaire ont pu être identifiés au Centre de référence coordonnateur de l'hypertension pulmonaire au CHU de Bicêtre (Le Kremlin-Bicêtre, AP-HP). Le premier patient (54 ans) a été hospitalisé pour une insuffisance cardiaque droite. Le cathétérisme

cardiaque droit a confirmé une hypertension pulmonaire précapillaire sévère (non liée au cœur). Le diagnostic de la maladie de Whipple a été confirmé par des biopsies intestinales et une PCR salivaire positive à *T. whipplei*. Ce patient a été traité avec succès par une antibiothérapie (doxycycline, hydroxychloroquine) ainsi qu'un traitement spécifique de l'HTAP (bosentan et tadalafil). Cette description de cas a été publiée en 2020 [1]. Il représente le premier cas de maladie de Whipple avec hypertension pulmonaire réversible sous traitement. Le deuxième patient avec un diagnostic de maladie de Whipple (confirmé par PCR dans le sang et les selles), est décédé après son admission des suites d'une insuffisance cardiaque droite terminale, malgré le traitement.

Conclusion : la maladie de Whipple est une cause rare et encore peu connue d'hypertension pulmonaire. Un diagnostic précoce est essentiel afin de limiter les risques de complications et de décès.

1. Camboulive A, Jutant E-M, Savale L, Jais X, Sitbon O, Mussini C, Bénichou J, Lagier J-C, Humbert M, Montani D. Reversible pulmonary hypertension associated with multivisceral Whipple's disease. *Eur Respir J* 2020; :2003132. E-M. Jutant, A. Roche, A. Boucly, A. Camboulive, M. Jevnikar, X. Jais, O. Sitbon, M. Humbert, L. Savale, D. Montani. Whipple's disease: a rare and life-threatening cause of pulmonary hypertension. Congrès ERS, PA3599.

L'hypertension pulmonaire dans la maladie de Still de l'adulte

Par le Dr Antoine Beauvais

La maladie de Still est une maladie auto-immune rare et sévère, provoquant des symptômes nombreux et variés, et pouvant menacer le pronostic vital en raison des complications qu'elle engendre notamment cardiaques et respiratoires comme l'hypertension pulmonaire (HTP). Cependant, les mécanismes responsables de la survenue d'HTP ne sont pas encore élucidés.

Objectif : décrire la plus grande série de cas connus de patients adultes atteints de la maladie de Still associée à l'HTP. Les données étaient collectées grâce à des questionnaires standardisés envoyés aux patients du registre national français de l'hypertension pulmonaire.

Résultats : 13 patients ont ainsi été sélectionnés, exclusivement des femmes. Le diagnostic d'HTP par cathétérisme cardiaque a été à chaque fois ultérieur au diagnostic de la maladie de Still, et a porté dans 85 % des cas à l'occasion d'une aggravation clinique. Ces formes

d'HTP étaient majoritairement sévères (85 % des classe NYHA III ou IV, des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) en moyenne à 7 UW et une distance parcourue au test de marche en moyenne à 289 m). Parmi ces patientes, 77 % ont reçu au moins un traitement spécifique d'HTP, associé aux traitements spécifiques de la maladie de Still (corticoïdes, immunosupresseurs : anti-IL1, anti-IL6). À la première réévaluation (4 mois après le diagnostic), toutes les patientes montraient une amélioration clinique et hémodynamique avec une baisse de la classe NYHA (plus aucun en NYHA IV) et des résistances vasculaires pulmonaires. Durant la durée de suivi de 5 ans, 5 patientes sont malheureusement décédées dont 3 malgré une amélioration hémodynamique observée au cathétérisme cardiaque droit. La mortalité semble ainsi plutôt associée à l'évolution de la maladie de Still.

Conclusion : dans l'HTP associée à la maladie de Still, l'objectif principal du traitement doit porter sur la rémission de la maladie sous-jacente.

A. Boucly, S. Mitrovic, L. Savale, X. Jaïs, D. Montani, E. Lazaro, N. Schleinitz, C. Bloch-Queyrat, C. Christides, J. Pouchot, M. Humbert, B. Fautrel, O. Sitbon. Pulmonary arterial hypertension in Adult-Onset Still's Disease. Congrès ERS, OA145.

HYPERTENSION PULMONAIRE (HTP)

Les effets des traitements vasodilatateurs sur la survie ?

Par Souad Bezzeghoud

Étude observationnelle

- 183 patients
- Durée du suivi : entre 2000 et 2020

La prescription d'un traitement permettant de dilater les vaisseaux sanguins

(vasodilatateur) dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est largement soutenue par de multiples études cliniques.



En revanche, il n'existe aucune recommandation pour l'utilisation de ce type de traitement chez les patients

atteints d'hypertension pulmonaire (HTP) associée à une maladie respiratoire (aussi appelé HTP de groupe 3). La priorité est de traiter la maladie respiratoire sous-jacente. L'oxygénothérapie de longue durée est d'ailleurs la première thérapeutique instaurée chez ces patients.

Objectif : évaluer l'effet d'un traitement vasodilatateur chez les patients atteints d'HTP de groupe 3 sur la survie.

Résultats : 67 % des patients avaient pour maladie respiratoire sous-jacente, une maladie pulmonaire interstitielle, 19 %, une bronchopneumopathie, 11% un syndrome combiné de fibrose

pulmonaire et d'emphysème, et le reste souffraient d'une autre maladie respiratoire. Parmi eux, 82 patients étaient traités par vasodilatateurs. Le suivi moyen était de 1,6 ans et 157 (86 %) sont décédés. Parmi les patients sous sildénafil (un inhibiteur de la phosphodiesterase 5), il a été observé une survie améliorée uniquement chez ceux atteints d'une maladie pulmonaire interstitielle. Sous bosentan (un antagoniste des récepteurs de l'endothéline), il n'est apparu aucune différence sur la survie ou l'hémodynamique, et ce quelle que soit la maladie respiratoire sous-jacente.

Conclusion : la prescription des traitements de l'HTAP pour des indications hors AMM ne peut être réalisée qu'au cas par cas et qu'après avis du centre de référence ou de compétence. Ces experts évalueront le rapport bénéfice/risque pour chacun des patients. Concernant l'HTP associée à une maladie pulmonaire interstitielle, il est nécessaire de réaliser une étude contrôlée randomisée sur les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 pour mieux évaluer leur impact à long terme.

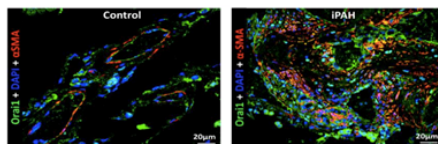
TJW. Dawes, K. Dimopoulos, C. McCabe, S. Bax, A. Kempny, P. Molyneaux, P. George, V. Kouranos, F. Chua, E. Renzoni, M. Kokosi, A.U Wells, S.J. Wort, L. C Price. Survival effects of pulmonary vasodilators in group 3 pulmonary hypertension. Congrès ERS, OA177.

Orai1, une nouvelle cible thérapeutique dans l'hypertension artérielle pulmonaire ?

Par Mohamed Zakaria Lahmar

L'hypertension artérielle pulmonaire survient lorsque la pression artérielle pulmonaire augmente progressivement, provoquant des lésions dans le cœur droit. Le mécanisme d'entrée capacitive de calcium (ECC) impliquant la protéine Orai1 est un phénomène physiologique, participant à l'homéostasie calcique, notamment dans le muscle lisse artériolaire pulmonaire. Le signal calcique intracellulaire contribue à la dysfonction des cellules musculaires lisses artériolaires pulmonaires, responsable du remodelage vasculaire avec une prolifération cellulaire aberrante, une résistance à l'apoptose et *in fine* une vasoconstriction. Au sein de l'UMR_S999 Inserm/Paris-Saclay, Fabrice Antigny et ses collaborateurs ont étudié le rôle de l'ECC et d'Orai1 dans l'HTAP. Ils ont mis en évidence une augmentation anormale de l'expression d'Orai1 et du mécanisme d'ECC dans les cellules musculaires lisses artériolaires humaines de patients souffrant d'HTAP idiopathique.

L'inhibition d'Orai1 sur les modèles de cellules humaines *in vitro*, a entraîné une baisse de l'ECC, de la prolifération cellulaire (augmentation de p21), de la résistance à l'apoptose (augmentation de caspase9 et p-P38), et de la migration cellulaire (baisse des calcineurines). L'inhibition pharmacologique a également montré une baisse de la capacité de vasoconstriction. La protéine a été retrouvée en excès dans les artères pulmonaires de rats rendus malades (par exposition à la monocrotaline ou à l'hypoxie chronique). L'inhibition pharmacologique *in vivo* par 3 bloqueurs différents de la protéine Orai1 (BTP2, JPII, 5J4) a diminué le phénotype d'HTAP induit chez les rats exposés. En conclusion, Orai1 pourrait être considérée comme une nouvelle cible thérapeutique dans l'HTAP.



Coupes d'échantillons de poumons humains en paraffine de témoin à gauche et HTAP à droite avec expression d'Orai1 en immunofluorescence.

B. Masson, H. Le Ribeuz, J. Sabourin, E. Woodhouse, R. Foster, Y. Ruchon, M. Dutheil, A. Boët, M. Ghigna, O. Mercier, D. Beech, J. Benitah, M. Bailey, M. Humbert, D. Montani, V. Capuano, F. Antigny. Late Breaking Abstract - Involvement of Orai1 Ca²⁺ channel in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. Orai1 as a new potential therapeutic target? Congrès ERS, PA599.

HYPERTENSION PULMONAIRE (HTP)

L'échographie doppler rénale, un outil pertinent dans l'évaluation de l'hypertension pulmonaire avec décompensation aiguë

Par Souad Bezzeghoud

• 46 patients (centre de référence coordonnateur de l'hypertension pulmonaire – Le Kremlin-Bicêtre)

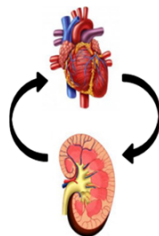
• Inclus entre déc. 2019 et oct. 2020

Chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire (HTP), le

cœur droit se fatigue rapidement étant donné qu'il doit pomper davantage pour amener du sang au poumon. Se développe ainsi une insuffisance cardiaque droite. Le syndrome cardio-rénal a été identifié comme un facteur pronostique majeur de l'insuffisance cardiaque droite. Bien que l'échographie doppler rénale soit fréquemment utilisée chez les patients ayant un syndrome cardio-rénal, elle n'a jamais été évaluée dans l'HTP.

Objectif : analyser l'utilité d'une échographie doppler rénale, chez les patients atteints d'HTP admis en unité de soins intensifs pour décompensation ventriculaire droite aiguë. L'examen est réalisé à l'entrée d'hospitalisation et 3 jours après. Le critère d'évaluation principal était composite incluant le décès, la nécessité d'une assistance circulatoire,

la transplantation urgente et la ré-hospitalisation pour insuffisance ventriculaire droite aiguë dans les 90 jours suivant l'inclusion du patient.



Résultats : parmi les 46 malades (67 % de femmes, âge 60 ± 15 ans),

12 ont présenté un des critères d'évaluation cités ci-dessus. Ces événements étaient significativement plus élevés chez les patients ayant eu à l'admission, un index artériel de résistance rénale supérieur à 0,75. Au jour 3, une diminution à la fois de l'index artériel de résistance rénale et l'index de stase veineuse était associée à un meilleur pronostic.

Conclusion : chez les patients HTP ayant une décompensation cardiaque droite aiguë, une échographie doppler rénale semble être un outil très pertinent dans l'évaluation du pronostic de la maladie.

J. Pichon, C. Fauvel, A. Roche, A. Boucly, X. Jais, M. Jevnikar, N. Ebstein, O. Sitbon, D. Montani, M. Humbert, L. Savale. Prognostic value of renal doppler in acute decompensated precapillary pulmonary hypertension Congrès ERS, PA 1925.

La classification du risque dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients candidats à la transplantation

Par le Dr Antoine Beauvais

Étude observationnelle

• 208 patients patients inscrits sur liste de greffe, issus du registre national de l'hypertension pulmonaire

Dans l'HTAP, des échelles de stratification du risque fournissent une aide au

choix du traitement et durant le suivi.

Lors du dernier Symposium mondial de l'HTP (2018), il a été décidé que ces échelles pouvaient être utilisées pour aider à la décision d'inscrire les patients sur la liste de transplantation pulmonaire ou cœur-poumon. Cependant, leur efficacité doit encore être précisée pour la prédiction des complications engendrées par la transplantation.

Objectif : évaluer les échelles de stratification du risque chez une cohorte de patients inscrits sur la liste de transplantation (pulmonaire ou cœur-poumons). Les échelles concernées sont celles répondant aux critères de l'ERS (méthode française et méthode COMPERA) ainsi que la méthode REVEAL 2.0.

Résultats : au total, 208 patients HTAP ont été inclus (43 % avaient une HTAP idiopathique/héritable). La survie globale après inscription était de 60 % à 5 ans. Elle était plus faible chez les patients « à haut risque » quelle que soit l'échelle

utilisée. Le taux de mortalité était plus élevé chez les patients à « haut risque » et la transplantation en urgence était plus fréquente. Les 3 échelles étaient efficaces dans la prédiction de la nécessité de la greffe en super-urgence, d'ECMO pré-greffe et la mortalité sur liste d'attente.

Enfin, les échelles françaises et COMPERA ont prédit une plus forte mortalité post-greffe, à 5 ans.

Le principal enseignement de cette étude est la morbi-mortalité importante d'une transplantation chez les patients à « haut-risque ».

Conclusion : l'inscription sur la liste d'attente devrait ainsi être considérée dès le stade du « risque modéré », et l'accès à la transplantation en « super urgence » doit être priorisé pour les patients à « haut risque » pour tenter de réduire la mortalité sur les listes d'attente et améliorer les résultats après la transplantation.

A noter également que les patients HTAP en attente de transplantation pulmonaire sont souvent plus âgés que dans les autres indications telles que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou les maladies fibrosantes, pouvant expliquer en partie la mortalité importante entourant le

H. Vicaire, J. Le Pavec, A. Boucly, X. Jais, O. Mercier, D. Montani, E. Fadel, M. Humbert, O. Sitbon, L. Savale. Risk stratification in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) and candidates for lung or heart-lung transplantation. Congrès ERS, OA141.

Grossesse et hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Par Souad Bezzeghoud

Étude rétrospective

- 25 grossesses (16 patientes)
- Durée : entre 2007 et 2019



Les recommandations internationales de l'ERS/ESC de 2015 contre-indiquent formellement la grossesse aux patientes atteintes d'hypertension pulmonaire, en raison du risque élevé de mortalité à la fois pour les patientes et leurs enfants à naître.

Objectif : à partir d'une base de données de patients atteints d'HTAP, une équipe allemande a mené une étude rétrospective en analysant les données de grossesse chez les femmes atteintes d'HTAP.

Résultats : 25 grossesses ont été suivies. 5 patientes ont eu un total de 8 avortements (5 spontanés et 3 induits pour cause d'aggravation de la maladie, dont une urgence pulmonaire nécessitant une transplantation). Les suivis s'effectuaient toutes les 2 à 4 semaines. 13 patientes ont accouché d'un total de 18 nourrissons en bonne santé. Toutefois, une patiente a nécessité une transplantation pulmonaire urgente en période post-partum.

6 patientes sur les 12 autres, ont montré une aggravation de leur maladie dans les 9-22 mois après l'accouchement, mais elles ont répondu favorablement à une escalade thérapeutique. Leurs nourrissons se portaient bien.

Conclusion : l'importance d'une contraception efficace doit être évoquée avec chaque patiente en âge de procréer. En cas de grossesse, il est impératif de réaliser un suivi minutieux avant et après la grossesse, auprès de plusieurs spécialistes qui pourront ainsi agir rapidement en cas d'urgence, à savoir, le centre de référence ou de compétence de l'HTAP, la maternité de niveau 3 et l'équipe de chirurgiens thoraciques en cas de défaillance ventriculaire droite pendant l'accouchement qui nécessiterait une assistance circulatoire.

J. Kamp, C. Von Kaisenberg, S. Greve, L. Winter, D. Park, J. Fuge, C. Kühn, M. Hoeper, K. Olsson. Pregnancy in pulmonary arterial hypertension: mid-term outcomes of mothers and offspring. Congrès ERS, OA177.

Maladie pulmonaire par dépôt de chaînes légères d'immunoglobulines (LCDD) : quoi de neuf ?

Par Meryem Sari Hassoun, RespiFIL

Étude observationnelle

- 31 patients
- 13 centres (France du réseau OrphaLung et Suisse)

La maladie pulmonaire par dépôt de chaînes

légères d'immunoglobulines (LCDD) est une maladie pulmonaire rare due au dépôt de chaînes légères d'immunoglobulines le long des membranes des parois alvéolaires, bronchiques et vasculaires. Ces dépôts altèrent la structure et le fonctionnement normal des poumons et expliquent les symptômes de la maladie. Cependant, les données sur les caractéristiques des patients atteints de LCDD, son évolution et le pronostic restent très limitées.

Objectif : évaluer les caractéristiques cliniques, biologiques, fonctionnelles et le pronostic des malades atteints de LCDD.

Résultats : 31 patients avec une confirmation histologique de LCDD ont été inclus dans l'étude. 68 % sont des femmes révélant ainsi une prédominance

féminine dans cette maladie. L'âge moyen au diagnostic est de 50 ans. L'exploration fonctionnelle respiratoire a montré un syndrome obstructif chez 45% de patients. Le scanner thoracique a révélé des kystes pulmonaires dans 92% des cas et une bronchiectasie kystique dans 69 % des cas. Une réduction de la DLCO (capacité de diffusion du monoxyde de carbone) était également observée. La baisse annuelle rapide du VEMS (Volume expiratoire maximal par seconde) était associée à un risque plus élevé de transplantation ou de décès. En effet, la moitié des patients ont reçu un traitement immunomodulateur ou une chimiothérapie ciblant la réduction du taux des chaînes légères dans le sang. Ainsi, le taux des chaînes légères Kappa sérique a diminué dans 9 cas, mais le VEMS a continué de baisser. Sur 31 patients, 15 ont subi une transplantation pulmonaire bilatérale.

Conclusion : à ce jour, cette étude est la plus grande menée chez les patients atteints de LCDD. Elle est d'une importance cruciale pour une prise en charge adaptée de cette maladie.

F. Lestelle, M. Nasser, A. Roux, S. Hirschi, L. Wemeau, G. Prévot, D. Rotzinger, S. Si-Mohamed, V. Bunel, E. Gome, L. Sohier, H. Morisse Pradier, M. Reynaud Gaubert, A. Gondouin, R. Lazor, Y. Uzunhan, P. Rigaud, M. Colombat, C. Beigelman, V. Cottin. Diffuse Pulmonary Non-Amyloid Light-Chain Deposition Disease: Phenotypes and Outcome. Congrès ERS, OA4235.

Exacerbation aiguë de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) : ce qu'il ne faut plus faire et ce qu'il reste à faire

Par Meryem Sari-Hassoun, RespiFIL

La FPI peut être émaillée d'événements redoutables que sont les exacerbations aiguës.

Ces événements correspondent à une aggravation importante des symptômes respiratoires (essoufflement majoré) depuis moins d'un mois chez le patient, pour une raison inconnue ou déclenchés (par une infection, un acte opératoire, une inhalation de substance ou de médicament). Elles surviennent dans 5 à 10 % des cas tous les ans et représentent malheureusement, une cause de décès fréquente au cours de la FPI. Il n'y a pas de facteur prédictif d'exacerbation, néanmoins, plusieurs facteurs la favorisant sont connus, en particulier la progression de la maladie et le déclin de la fonction respiratoire. Le diagnostic des exacerbations aiguës est aujourd'hui simplifié. Il est porté après avoir éliminé une cause extra-parenchymateuse (embolie pulmonaire, pneumothorax), et en cas de cause parenchymateuse, une défaillance cardiaque ou une surcharge hémodynamique.

La prévention est essentielle pour améliorer le pronostic

Les mesures de prévention sont essentielles pour réduire l'incidence des

exacerbations. Ainsi, il est important que le patient soit informé et participe activement aux mesures à adopter :

- **vaccination** : contre la grippe, le pneumocoque, et la Covid-19
- **mesures d'hygiène** : lavage des mains, éviction des personnes malades, éviction des toxiques aériens et ventilation protectrice si nécessaire, traitement du reflux gastro-œsophagien si présent.
- **traitements antifibrosants** : de nombreuses études suggèrent le rôle positif préventif du nintédanib sur les exacerbations aiguës de FPI.

Qu'en est-il de la prise en charge ?

Le traitement des exacerbations aiguës de FPI repose aujourd'hui essentiellement sur l'administration de corticoïdes, d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre, de l'héparine à bas poids moléculaire (durant l'hospitalisation) et la prévention de la pneumocystose. Et les immunosuppresseurs ? L'intérêt du cyclophosphamide en complément de la corticothérapie a fait l'objet d'un essai français de phase 3 randomisé contrôlé en double aveugle contre placebo (EXAFIP).

Au vu des résultats de cette étude (voir à la page suivante), le cyclophosphamide ne doit plus être utilisé en traitement des exacerbations de FPI.

Ce qu'il faut faire :

FPI

- Prescription de traitements antifibrosants
- Éducation thérapeutique du patient concernant les mesures de prévention (infection, pollution, etc.)

Exacerbation aiguë de FPI

- Rechercher l'infection, la traiter, inclusion dans des essais thérapeutiques
- Utilisation des corticoïdes

Toutes les informations sur le diagnostic et la prise en charge de la FPI sont disponibles sur le [protocole national de diagnostic et de soins \(PNDS\)](#) élaboré par le centre de référence des maladies pulmonaires rares, **publié en juillet 2021.**

Pr Vincent COTTIN : Exacerbation aiguë de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) : ce qu'il ne faut plus faire et ce qu'il reste à faire. Congrès ERS, ID65.

Essai EXAFIP : le cyclophosphamide est inefficace dans le traitement des exacerbations aiguës de FPI

Par Mohamed Zakaria Lahmar

Étude de phase III

- 120 patients
- 35 centres en France
- Durée de traitement : 60 jours

Selon un sondage international, 20 % des pneumologues ont déclaré traiter les exacerbations aiguës de FPI avec du cyclophosphamide, un médicament cytotoxique et immunosuppresseur. Cependant, son utilité dans cette indication n'a jamais été prouvée.

Objectif : l'étude de phase 3 EXAFIP a évalué l'efficacité et la sécurité de l'adjonction du cyclophosphamide au traitement recommandé actuellement : une forte dose de corticostéroïdes.

Résultats : un total de 120 patients ont été aléatoirement répartis en deux groupes, en double-aveugle (ni le patient, ni le médecin ne savaient duquel il s'agissait), pour recevoir soit 600 mg/m² de cyclophosphamide intraveineux, soit du placebo, à J0, J15, J30 et J60 de l'épisode aigu, en plus de la corticothérapie. Le cyclophosphamide s'est avéré être

associé à une plus grande mortalité à 3 mois : 45 % contre 31 % dans le groupe placebo. Ce risque de mortalité semblait augmenter avec la sévérité de la maladie et diminuer si le patient était traité auparavant par des antifibrosants. Les effets secondaires, similaires en proportion dans les deux groupes, étaient principalement infectieux.

Conclusion : au vu des résultats de cette étude, le cyclophosphamide ne doit plus être utilisé dans le traitement des exacerbations de FPI. Présentées pour la première fois lors de la session « ALERT : ILDs », les résultats de cette étude ont nourri la discussion entre les Dr Jean-Marc Naccache (Paris, France), Dr Takashi Ogura (Japan) et le Pr Vincent Cottin (Lyon, France), où ce dernier a insisté sur la nécessité des essais thérapeutiques randomisés pour confirmer ou infirmer l'efficacité « pressentie » mais jamais prouvée de certains traitements pourtant utilisés en pratique.

J-M. Naccache, S. Jouneau, M. Didier, R. Borie and al. On Behalf Of The Orphalung Network. RCT Abstract - Cyclophosphamide added to glucocorticoids in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (EXAFIP): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Congrès ERS, RCT2903.

PINTA : étude de phase 2b analysant l'effet du GLPG1205 dans le traitement de la FPI

Par Yara Al Chikhani

Étude de phase 2b NCT03725852

- 68 patients
- 28 centres de 9 pays
- Durée de suivi : 26 semaines

À ce jour, le nintédanib et la pirfénidone sont les deux antifibrosants disponibles dans le traitement de la FPI, ralentissant la progression de la maladie.

Les recherches ne cessent dans ce domaine, la preuve, avec l'étude PINTA (randomisée, en double aveugle, versus placebo) évaluant l'effet du GLPG1205 (administré par voie orale) dans le traitement de la FPI. Le GLPG1205 cible les récepteurs couplés aux protéines G 84 (GPR84) fortement impliqués dans le processus fibrosant.

Résultats : 68 patients ont été inclus, dont la moitié recevaient déjà un traitement antifibrosant soit la pirfénidone, soit le nintédanib. Les patients traités par GLPG1205 présentaient un moindre déclin de la capacité vitale forcée (CVF) à 26 semaines par rapport

au groupe placebo : -34 mL versus 76 mL. La tendance était similaire chez les patients traités ou non par les antifibrosants. De surcroît, le déclin du test de marche de 6 minutes était 2 fois moins important chez le groupe traité par rapport au groupe placebo. Enfin, le déclin de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone était 15 fois moins important chez les patients recevant le GLPG1205 versus placebo (-0,2 versus -3,1 %). Concernant la tolérance, les effets secondaires rapportés étaient principalement gastro-intestinaux (en particulier les nausées), plus importants chez les patients traités par le GLPG1205, et principalement rapportés en association avec le nintédanib.

Conclusion : ces résultats prometteurs seront à confirmer dans une étude de phase 3.

V. Cottin, C. Seemayer, L. Fagard, P. Ford, T. Van Der Aa, A. De Haas-Amatsaleh, E. Santermanns, E. Sondag, T. Maher, U. Costabel, I. Strambu. Results of a phase 2 study of GLPG1205 for idiopathic pulmonary fibrosis (PINTA). Congrès ERS, RCT2904.

Transplantation pulmonaire dans la (PID) associée aux maladies génétiques du métabolisme du surfactant : quelle indication ?

Par Yara Al Chikhani

Étude rétrospective

- 20 patients
- Plusieurs centres en France
- Porteurs de mutations SFTPA1 (n=5), SFTPA2 (n=7) et SFTPC (n=8)

La PID associée aux maladies génétiques du métabolisme du surfactant est une entité rare chez l'adulte qui peut conduire à une insuffisance respiratoire chronique, et potentiellement à une transplantation pulmonaire.

Objectif : décrire l'évolution des patients atteints d'une PID associée aux maladies génétiques du métabolisme du surfactant après une transplantation pulmonaire.

Résultats : cette étude a démontré que la transplantation pulmonaire est une bonne option thérapeutique pour les patients présentant une PID associée aux maladies génétiques du métabolisme du surfactant. En effet, la survie post-transplantation est en moyenne plus longue que pour les autres PID. De plus, il n'y a pas eu de complications spécifiques, notamment hématologiques. Les facteurs associés à une meilleure survie sont : la mutation du gène

SFTPA1, le sexe féminin, et l'indice de masse corporelle < 25 kg/m². En revanche, la greffe faite en urgence est associée à un mauvais pronostic. Les patients doivent recevoir le même protocole immunosuppresseur que chez les autres.

Conclusion : les résultats de la transplantation se sont améliorés de façon continue au cours du temps avec une augmentation de la survie à court et à long terme. Des études plus larges sont nécessaires pour valider ces résultats.

J. Bermudez, N. Nathan, B. Coiffard, A. Roux, S. Hirschi, T. Degot, V. Bunel, J. Le Pavec, J. Macey, A. Leborgne-Krams, V. Cottin, R. Borie, M. Reynaud-Gaubert. Late Breaking Abstract - Good outcome for lung transplantation for adults with interstitial lung disease associated with genetic disorders of surfactant metabolism. Congrès ERS, OA2918.

Nintédanib dans le traitement des PID chroniques fibrosantes progressives non FPI

Par Meryem Sari Hassoun, RespiFIL

Étude INBUILD-ON

- 434 patients
- Durée du traitement : 15,4 mois (n=8)

Après avoir rapporté les résultats bénéfiques du nintédanib dans le traitement de PID chroniques fibrosantes progressives non FPI à 52 semaines, de nouveaux résultats intermédiaires de la phase d'extension de l'étude INBUILD-ON, ont été présentés au congrès de l'ERS.

Résultats : 434 patients (212 dans le groupe initial nintédanib et 222 dans le groupe initial placebo, recevant le traitement par nintédanib à la dose de 150mg×2/j, lors de la phase d'extension) ont été inclus. La durée du traitement par le nintédanib était de 15,4 mois. Les patients nouvellement traités par le nintédanib (INBUILD-ON) ont présenté un déclin de la capacité vitale forcée (CVF) similaire à celui observé dans l'étude INBUILD.

De plus, le profil de tolérance était similaire à celui rapporté dans l'étude INBUILD, avec des effets indésirables principalement gastro-intestinaux (diarrhée). Ces derniers ont conduit à l'arrêt du traitement chez 9 % des patients traités par nintédanib depuis le début de l'étude INBUILD et chez environ 20% des 222 patients nouvellement traités (groupe placebo initial).

Conclusion : ces résultats intermédiaires confirment les données de l'étude INBUILD. Son profil d'innocuité semble permettre son utilisation continue chez les patients PID chroniques fibrosantes progressives non FPI.

W. Wuyts, F. Bonella, N. Chaudhuri, F. Varone, D. Antin-Ozerkis, H. Mueller, C. Coeck, K. Rohr, V. Cottin. Continued nintedanib treatment in patients with progressive fibrosing ILDs: interim analysis of INBUILD-ON. Congrès ERS, PA2538.

Pneumopathies infiltrantes diffuses (PID) survenant sous immunothérapie

Par Meryem Sari Hassoun, RespiFIL

Le développement de l'immunothérapie est la dernière grande avancée en oncologie.

Tandis que la chimiothérapie ou les thérapies ciblées affectent directement la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses, l'immunothérapie exploite la réponse immunitaire anticancéreuse naturelle du corps pour attaquer et détruire le cancer. La manipulation des points de contrôle immunitaire (immune checkpoint) est à la pointe de la technologie dans le domaine de l'immuno-oncologie :

- **Les points de contrôle immunitaire** sont conçus pour bloquer la réponse immunitaire afin d'éviter l'auto-immunité et le dommage aux cellules saines. Toutefois, le cancer détourne l'action de ces mécanismes en « désactivant » les lymphocytes T une fois qu'ils ont reconnu le cancer, en empêchant ainsi qu'ils attaquent et détruisent la cellule cancéreuse.

- **Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire** comme les anti-CTLA-4 et les anti-PD-1 ou les anti-PD-L1 empêchent cette désactivation et augmentent la réponse immunitaire anti-tumorale de l'organisme. L'immunothérapie est utilisée dans un grand nombre de cancer et particulièrement dans le cancer du poumon (à petites cellules, non à petites cellules, etc.), en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie, ou autres thérapies.

Effets secondaires pulmonaires liés à l'immunothérapie

Les effets secondaires liés à l'immunité (parfois appelés effets indésirables liés à l'immunité ou irAE) survenant à la suite de traitement à l'aide d'inhibiteurs de points de contrôle peuvent toucher tout type d'organe. Ils sont classés en fonction de leur degré de sévérité croissante, sur une échelle de 1 à 4. Les effets secondaires du 1er grade sont considérés comme légers, ceux du 2e grade modérés, du 3e grade graves et du 4e degré très graves.

Les effets secondaires pulmonaires sont rares de survenue parfois plus tardive que les autres toxicités (cutanées, gastro-intestinales, etc.). D'après la méta-analyse menée en 2018 par le **Pr Jacques CADRANEL** et son équipe (parue dans l'European Respiratory Review), l'incidence de la toxicité pulmonaire (tous grades confondus) liée aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire pendant le traitement du cancer se situait entre 2,6 et 4,8% des cas. Elle est plus souvent observée chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules que chez ceux atteints d'autres cancers. De même, elle est plus fréquente chez ceux qui reçoivent des inhibiteurs anti-PD-1 plutôt que l'anti-CTLA-4 seul.

De surcroît, la fréquence de la toxicité pulmonaire est plus élevée lorsque l'anti-PD-1 et l'anti-CTLA-4 sont administrés de manière concomitante.

Comment les effets secondaires pulmonaires liés à l'immunothérapie sont-ils pris en charge ?

La stratégie la plus importante et la plus efficace pour la prise en charge des effets secondaires liés au traitement par inhibiteurs de points de contrôle consiste à les identifier rapidement ; il est par conséquent important que le patient signale à son équipe soignante tout nouveau symptôme ou toute aggravation de symptôme. En cas de toxicité pulmonaire,

l'essoufflement est le principal symptôme observé. La fièvre et la toux sont moins fréquentes. La prise en charge de la toxicité pulmonaire dépend de la sévérité de l'atteinte. L'immunothérapie peut être interrompue temporairement ou définitivement. Plusieurs études sont encore nécessaires pour optimiser la prise en charge (dose et durée des corticoïdes, place des immunosuppresseurs, etc.).

Therapeutic strategy of Ir-pneumonitis – international recommendations			
	ASCO	ESMO	SITC
Grade 1	ICI management: hold ICI Treatment: no specific treatment Drug rechallenge: Yes, if radiographic evidence of improvement	ICI management: consider delay of treatment Treatment: no specific treatment Drug rechallenge: unspecified	ICI management: hold ICI Treatment: no specific treatment Drug rechallenge: Yes, if chest imaging abnormalities resolve
	ICI management: hold ICI Treatment: prednisolone 1-2 mg/kg/d orally and taper over 4-6 weeks Drug rechallenge: Yes, if resolution to G1 or less.	ICI management: hold ICI Treatment: prednisolone 1 mg/kg/d orally and taper over at least 6 weeks Drug rechallenge: unspecified	ICI management: hold ICI Treatment: methylprednisolone 1 mg/kg/d (IV or oral equivalent) and taper at least 4 weeks Drug rechallenge: Yes, if symptoms and imaging abnormalities resolve
Grade 3/4	ICI management: stop ICI Treatment: empirical ATB / (methyl)prednisolone IV 1-2 mg/kg/d; taper corticosteroids over 4-6 weeks If no improvement after 48h, may add infliximab 5 mg/kg or MMF or IVIG or cyclophosphamide; Drug rechallenge: No	ICI management: stop ICI Treatment: empirical ATB / (methyl)prednisolone IV 2-4 mg/kg/d; taper corticosteroids at least 8 weeks If no improvement after 48h, add infliximab 5 mg/kg or MMF Drug rechallenge: unspecified	ICI management: stop ICI Treatment: methylprednisolone IV, 2 mg/kg/d; taper corticosteroids at least 8 weeks If no improvement, add infliximab or cyclophosphamide, or MMF or IVIG Drug rechallenge: Grade 4: No Grade 3: case-by-case ; only if symptoms and imaging abnormalities resolve

Brahmer J, J Clin Oncol 2018, 36:1714; Haanen J, Ann Oncol 2017, 28:iv119; Puzanov I, J Immunotherapy of Cancer 2017;5:95

Pr Jacques CADRANEL : Pneumopathies infiltrantes diffuses sous immunothérapie. Congrès ERS, ID64.

Sarcoïdose pédiatrique : implication de l'environnement ?

Par Meryem Sari Hassoun, RespiFIL

La sarcoïdose est une maladie très rare chez l'enfant. Les expositions environnementales et les prédispositions génétiques sont suspectées d'être impliquées dans la survenue de cette maladie, conduisant à une réponse granulomateuse aberrante.

Objectif : évaluer la relation entre l'exposition à la poussière d'origine minérale (poussières de métal, talc, etc.) et la sarcoïdose pédiatrique.

Résultats : un questionnaire environnemental a été soumis aux patients et aux témoins, évaluant les scores d'exposition directe (le patient lui-même) et indirecte (les co-résidents) ainsi que le score d'exposition au logement. L'exposition environnementale des enfants due aux professions de leurs co-résidents semble associée à un risque élevé de sarcoïdose. Les expositions environnementales concernaient particulièrement la construction, les tâches exposant à la poussière de métal, au talc ou aux

réactifs abrasifs et au nettoyage.

Le chauffage domestique avec des énergies fossiles ou le chauffage au bois étaient également associés à la sarcoïdose chez les enfants.

Conclusion : l'exposition indirecte des enfants aux activités professionnelles des adultes en cohabitation semble associée à la survenue de la sarcoïdose chez ces derniers. Ces résultats confirment ainsi, le rôle de l'exposome (c'est-à-dire l'ensemble des expositions) environnemental dans les mécanismes à l'origine de la sarcoïdose pédiatrique.

N. Nathan, M. Montagne, O. Macchi, P. Rosental, S. Chauveau, F. Jeny, L. Sesé, R. Abou Taam, J. Brouard, M. Catonin, C. Chapelon-Abrie, F. Cohen Aubart, C. Delacourt, C. Delestrain A. Deschilde, A. Dossier, R. Epaud, J. Haroche, V. Houdouin, D. Israel-Biet, K. Juvin, S. Le Jeune, F. Lionnet, U. Meinzer, M. Mittaine, H. Nunes, S. Mattioni, J. Naccache, M. Odièvre, M. Vincent, A. Clement, D. Valeyre, C. Cavalin. Mineral exposures in pediatric sarcoidosis. Congrès ERS, OA3977.

Par Meryem Sari Hassoun, RespiFIL

La réhabilitation respiratoire tient une place importante dans la prise en charge non médicamenteuse des maladies respiratoires chroniques.

Encadrée par les professionnels médicaux et paramédicaux, elle apporte des solutions pour mieux gérer sa maladie et ses symptômes au quotidien. Elle est axée sur les grands piliers que sont :

- **Le réentraînement à l'exercice** avec des activités physiques adaptées : bicyclette ergonomique, marche, etc.
- **L'éducation thérapeutique**, qui doit aider le patient à comprendre sa maladie et son traitement.
- **Le soutien psycho-social et nutritionnel**, dans le but d'aider le patient à modifier son mode de vie et à lutter contre une éventuelle anxiété/dépression.

La santé connectée au bénéfice de la réhabilitation respiratoire



Jean-Michel Fourier,
*président de l'Association
Pierre ENJALRAN Fibrose
Pulmonaire Idiopathique
(A.P.E.F.P.I.) nous a livré*

son témoignage sur les bienfaits de la réhabilitation respiratoire notamment l'activité physique quotidienne dans la gestion de la fibrose pulmonaire idiopathique par l'utilisation des outils numériques : « Grâce à mon bracelet connecté, je mesure le nombre de pas effectués par jour. C'est un bon moyen de vérifier que l'on bouge suffisamment et se donner des objectifs. Les cours d'exercice physique à domicile, en ligne, sont très utiles puisqu'ils sont supervisés par un coach qui explique comment bien réaliser les exercices, et apporte la motivation nécessaire pour continuer. Le réapprentissage à pratiquer les gestes simples du quotidien sans être essoufflé (comme monter les escaliers) et le dépassement de soi sont autant de bienfaits qui améliorent la qualité de vie et l'estime de soi. Il faut proposer davantage le programme de réhabilitation respiratoire aux patients atteints de FPI » conclut Jean -Michel Fourier.

Jean-Michel. Fourier. Maintenance of the beneficial effects of pulmonary rehabilitation: the role of digital health. Patient's perspective. Congrès ERS, 2991.

♦ **Aveugle** (essai en double aveugle)

Essai dans lequel, ni le patient, ni le médecin ne connaissent la nature des produits administrés (produit expérimental ou placebo, par exemple).

♦ **Effet indésirable ou secondaire**

Toute réaction nocive et non désirée liée à la recherche ou au produit sur lequel porte la recherche.

♦ **Étude clinique (phase 2 ou 3)**

Toute investigation scientifique menée chez l'homme afin de déterminer ou de confirmer l'innocuité et l'efficacité d'un traitement.

♦ **Étude contrôlée**

Étude dans laquelle un médicament à tester est comparé à un traitement dont l'effet est connu. Par exemple, le groupe témoin est non traité ou reçoit le traitement standard ou un placebo.

♦ **Étude descriptive**

Elle cherche à décrire l'état de santé de la population (séries de cas, études transversales).

♦ **Étude d'extension**

Elle permet de continuer à administrer un produit expérimental, s'il est bien supporté ou s'il est efficace, à des patients qui participent à un essai qui arrive à son terme, en attendant sa commercialisation.

♦ **Étude multicentrique**

Essai clinique réalisé selon un même protocole mais sur des sites différents au niveau national ou international.

♦ **Étude ouverte**

Essai dans lequel les participants et l'équipe de

recherche connaissent la nature des produits administrés- contrairement à l'étude en double aveugle.

♦ **Étude prospective**

Elle comporte la récolte de données sur des événements à venir. Elle consiste généralement à suivre un groupe de sujets exposés à un facteur de risque particulier, afin d'étudier les phénomènes de santé qui affectent ce groupe au cours du temps.

♦ **Étude rétrospective**

Elle intéresse à la recherche de liens entre un état de santé présent et un événement antérieur. Elle se base sur l'acquisition de données présentes dans les dossiers médicaux des personnes ciblées ou dans un registre de données au moment de l'étude.

♦ **Inclusion**

Ce terme caractérise le fait d'inclure un sujet ou un patient dans un essai clinique, en respectant les critères d'inclusion et de non-inclusion.

♦ **Ouvert**

Essai dans lequel les participants et l'équipe de recherche connaissent la nature des produits administrés contrairement à l'étude en double aveugle.

♦ **Placebo**

C'est un produit qui a la même apparence que celui qui est testé, mais qui ne contient pas de substance active.

♦ **Randomisation** (ou tirage au sort)

Procédé selon lequel l'attribution d'un traitement à une personne se prêtant à la recherche est réalisée de façon aléatoire.



APPELS À PROJETS

La filière de santé des maladies respiratoires rares (RespiFIL)

propose une formation validante en ETP de 40 heures avec l'organisme EduSanté.

Session 2022 à venir

[Plus d'information](#)

Appel à projets « amorçage de jeunes équipes » de la Fondation pour la Recherche Médicale

Il est 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.

Date limite de candidature session 3 : 28 octobre 2021

[Plus d'information](#)

Appel à projets Recherche « Fibrose pulmonaire Idiopathique (FPI) 2021 »

La Fondation du Souffle (FdS) lance avec le concours de l'APEFPI – Association Pierre Enjalran Fibrose Pulmonaire Idiopathique – un appel d'offres thématique exceptionnel intitulé « FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE 2021 » - FPI2021-. Cet appel d'offres est doté d'une somme de 50 000 euros. Il est destiné à soutenir un ou plusieurs projets collaboratifs multicentriques d'envergure nationale entrant dans son champ d'application.

Fin de dépôt des candidatures : 1 novembre 2021 à minuit

[Plus d'information](#)

L'AFM-Téléthon et la Fondation lancent un appel à projets dédié aux Filières de Santé Maladies Rares

Son objectif : impulser des projets visant à faire la preuve de concepts thérapeutiques innovants pour des maladies rares sans traitement. Il sera financé par l'AFM-Téléthon et coordonné par la Fondation Maladies Rares.

Candidatures : Avant le 22 décembre 2021 à 17h

[Plus d'information](#)

Starting Grant - European Research Council (ERC)

Le prix Starting Grants permet de soutenir d'excellents chercheurs au cours de leur carrière, de 2 à 7 ans d'expérience depuis l'obtention du doctorat, qui commencent à constituer leur propre équipe ou à créer leur programme de recherche.

Date limite de candidature : 13 janvier 2022

[Plus d'information](#)

Appel à Projets Networking Support Scheme - European Joint Programme on Rare Diseases (EJP-RD)

L'objectif de ce programme est d'encourager le partage des connaissances sur les maladies rares et les cancers rares entre les professionnels de la santé, les chercheurs et les patients. Date limite de candidature : Toute l'année

[Plus d'information](#)



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

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



SAVE THE DATE*

18-20
Novembre

Congrès de Pneumologie & d'Allergologie Pédiatrique

Maison de la Chimie, Paris

[Programme](#)

03-04
Décembre

Téléthon

[En savoir +](#)

04
Décembre

La Marche des Maladies Rares

[En savoir +](#)

15 - 17
Décembre

Congrès de la Société Nationale Française de Médecine Interne

Paris, Cité des Sciences

[Programme](#)

29 - 31
Janvier

26e Congrès de Pneumologie de Langue Française (CPLF)

Lille, Grand Palais

[Programme](#)

01 - 04
Février

11e Assises de Génétique Humaine et Médicale

Rennes

[Programme](#)

28
Février

La Journée Internationale des Maladies Rares

24 - 26
Mars

15e Congrès de Médecine Générale, France

Palais des congrès, Paris

[Programme](#)

** Dans le contexte du Covid-19, ces dates sont susceptibles d'être modifiées.*



 Suivez - nous sur les réseaux sociaux :



Contactez - nous :
respifil.france@aphp.fr

Retrouvez l'actualité de la Filière sur :



respifil.fr