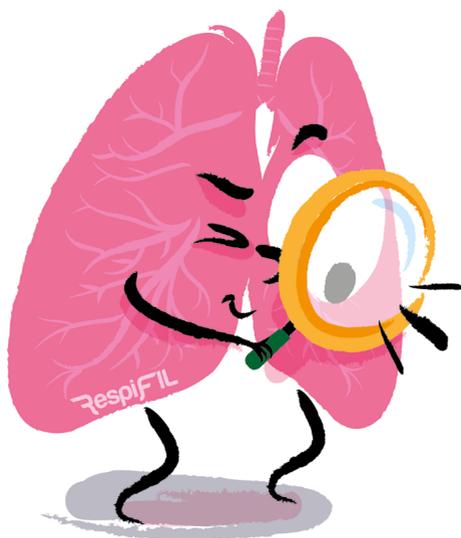


Bulletin de Recherche

Filière RespiFIL



N°4 // Février 2022



respifil.fr

ÉDITO

L'équipe projet de la filière de santé RespiFIL a le plaisir de vous présenter son quatrième bulletin de recherche semestriel. Dans ce numéro, nous faisons un focus sur l'étude évaluant l'impact de la mise en place des centres de référence (CRMR) sur le parcours de soins des patients atteints de dyskinésies ciliaires primitives (DCP), à travers l'interview du coordonnateur du CRMR constitutif, le Pr Ralph EPAUD.

Nous revenons également sur le Congrès de Pneumologie de Langue Française (CPLF) 2022, qui a fait place à plusieurs sessions consacrées aux maladies respiratoires rares.

Le bulletin présente également 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 maladies respiratoires rares.

Vous souhaitez participer ? Envoyez-nous vos actualités de recherche à : respifil.france@aphp.fr

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](#)** !

SOMMAIRE

1 à 2

Focus sur ...

3
à 22

Retour sur le 26^{ème} CPLF

23
à 35

Où en est la recherche ?

36
à 42

Études cliniques

43

Cohortes & registres

44
à 55

Publications scientifiques

56
à 58

Appels à projets

59

Enquête de satisfaction | Save the date

L'IMPACT DE LA MISE EN PLACE DES CENTRES DE RÉFÉRENCE SUR LE PARCOURS DE SOINS DES PATIENTS ATTEINTS DE DYSKINÉSIES CILIAIRES PRIMITIVES (DCP)

Étude rétrospective

- 90 patients atteints de DCP
- Données collectées de 2010 à 2018

Cette étude démontre l'intérêt de la création des centres de référence des maladies respiratoires rares sur le parcours de soins des patients atteints de DCP avec une augmentation des consultations de kinésithérapie et de pneumologie pédiatrique, et une diminution des visites aux urgences.

INTERVIEW | Pr Ralph EPAUD

Pneumopédiatre



Responsable du centre de référence constitutif des maladies respiratoires rares (RespiRare)
Chef de service de pédiatrie générale
Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil
Université Paris Est Créteil, INSERM, IMRB,
F-94010 Créteil, France

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

Ce projet est né d'une collaboration avec l'équipe de Kaduceo, spécialiste en science des données appliquée au secteur de la santé et de l'hospitalier (<https://kaduceo.com>). Dans le cadre de la mise en place d'un CRMR des maladies respiratoires rares au centre Hospitalier Intercommunal de Créteil (CHIC), unique géographiquement, réunissant à la fois, la pédiatrie, la pneumologie et l'otorhinolaryngologie (ORL), nous avons souhaité évaluer l'impact de la création d'un tel centre sur le parcours de soin des patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive (DCP) et ce que nous pouvions obtenir (professionnels comme patients) avec une telle mise en place.

Quelles étaient les données collectées (ou analysées) ?

Cette étude de cohorte rétrospective a inclus tous les patients adultes et pédiatriques avec un diagnostic confirmé de DCP, suivis entre 2010 et 2018 au CHIC. Les données collectées et analysées sont issues du système d'information patient (Orbis) du CHIC, de la base de données du centre de référence des maladies respiratoires rares (e-RespiRare), de la cohorte nationale sur les DCP ([RaDiCo DCP](#)) et du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Nous avons eu accès à ces données grâce à la collaboration du centre de référence coordonnateur des maladies respiratoires rares (RespiRare, hôpital Trousseau, AP-HP), de la filière de santé RespiFIL et du CHIC.

Selon les résultats de cette étude, quel est l'impact de la création des centres de référence des maladies respiratoires rares en termes de prise en charge des patients DCP ?

Avec la mise en place du CRMR des maladies respiratoires rares au CHIC, nous nous attendions à un **impact sur le nombre et la fréquence des consultations** des patients DCP dans les différentes spécialités (pneumologie, ORL) et la kinésithérapie respiratoire, un constat que nous avons effectivement dressé. Plus surprenant, nous avons observé une **réduction du nombre de passages aux urgences** pour ces patients. Or, la majorité des patients DCP pris en charge dans le CRMR au CHIC habitent à distance de Créteil et que cet impact sur les passages aux urgences est probablement sous-évalué, et donc certainement plus important. Par ailleurs, une **amélioration des fonctions respiratoires notamment une réduction du taux de déclin du VEMS chez les patients DCP** a été observée, depuis la mise en place du CRMR.

Pour ces patients, quels sont les bénéfices ressentis ?

Le bénéfice ressenti et rapporté par les patients de DCP est très important. En effet, ils sont passés d'une prise en charge classique à une prise en charge similaire à celle réalisée pour les patients atteints de mucoviscidose dans les CRCM. La possibilité de voir un kinésithérapeute à chaque consultation, des infirmières,

un psychologue, une assistante sociale disponible pour discuter de la maladie, une secrétaire dédiée, des consultations avec les différents spécialistes le même jour « c'est le jour et la nuit ! » m'ont rapporté certains parents ou patients.

Que souhaiteriez-vous mettre en évidence ? en perspective ? (Qu'en est-il pour les autres maladies respiratoires rares ?)

Le diagnostic de la DCP est difficile, en particulier pour les enfants, ce qui peut entraîner un retard dans leur prise en charge. Ainsi, il est crucial d'assurer un suivi rigoureux et de prévenir les infections récurrentes des voies respiratoires en raison d'une altération de la clairance mucociliaire entraînant une destruction progressive des poumons.

Peu d'études ont évalué l'impact de la création des CRMR qui est une particularité française. Ces centres ont parfois pour les maladies rares, modifié de façon spectaculaire le diagnostic et la prise en charge des patients. Cependant, leur mise en place à un coût significatif et il est essentiel que des études viennent appuyer le ressenti des équipes soignantes et des patients afin que leur financement perdure.

Cette étude souligne également l'importance de la collaboration entre les différents acteurs du centre, de l'administration et des acteurs privés, chacun mettant son expertise au service de l'autre. C'est gratifiant, source d'enrichissement et de progrès commun. La perspective serait d'analyser **l'expérience vécue par les patients et mesurer leur qualité de vie** depuis la création des CRMR.

[Impact of a rare respiratory diseases reference centre set-up on primary ciliary dyskinesia care pathway](#)

Epaud S, Epaud R, Salaün-Penquer N, Belozertseva E, Remus N, Douvry B, Bequignon E, Coste A, Prulière-Escabasse V, Schlemmer F, Jung C, Ortala M, Maitre B, Delestrain C. Eur Respir J. 2022 Jan 13;59(1):2102413.

LE 26^{ÈME} CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE (CPLF) 2022 : LE RENDEZ-VOUS INCONTOURNABLE DES PNEUMOLOGUES

Malgré la 5^{ème} vague de la Covid-19, le CPLF a su trouver son public à Lille – Grand Palais du 21 au 23 janvier 2022 avec un format hybride (à la fois en présentiel et distanciel). L'oncologie thoracique et les maladies liées au sommeil ont été mises à l'honneur dans cette 26^{ème} édition. Outre l'actualité autour de ces pathologies, plusieurs sessions étaient consacrées aux maladies respiratoires rares, dont une session de recommandations françaises inédites sur le déficit en alpha-1-antitrypsine.

L'équipe de la filière était présente et a accueilli sur son stand de nombreux professionnels venus de la France entière. Le congrès fut un moment privilégié pour présenter nos missions et les outils mis en place au profit des patients et de la communauté médicale. Nous avons pu suivre plusieurs communications des membres de la filière pour lesquelles vous trouverez le résumé ci-dessous.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES POUR LA PRISE EN CHARGE DU DÉFICIT EN ALPHA-1-ANTITRYPSINE (DAAT)

Cette session a été introduite par le Pr Jean-François Mornex (centre de référence des maladies pulmonaires rares OrphaLung, Hospices Civils de Lyon), qui a souligné que les recommandations sont élaborées par les membres du conseil scientifique de la cohorte nationale et du réseau des maladies pulmonaires rares (OrphaLung), sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF). Elles résultent du travail d'un groupe de coordination, d'un groupe de rédaction, et deux comités de lecture constitués à cette occasion. Ces recommandations françaises ont pour objectif de proposer aux praticiens les modalités de diagnostic et de prise en charge du DAAT à la lumière de l'évolution récente des connaissances. Elles seront publiées dans la Revue des Maladies Respiratoires.

Généralités sur le DAAT

Le déficit en alpha-1-antitrypsine (DAAT) est une maladie génétique rare, de transmission autosomique récessive. Il est dû à la présence à l'état homozygote du variant Z du gène *SERPINA1* qui contrôle la production de la protéine appelée alpha-1-antitrypsine (A1AT). La maladie se manifeste par un déficit sévère en A1AT dans le sang (inférieure à 0,57 g/L – la valeur normale est supérieure à 1,1 g/L), une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), ou emphysème, une fibrose hépatique, et très rarement, une panniculite (affection inflammatoire des tissus adipeux sous-cutanés).

L'A1AT est une glycoprotéine plasmatique produite par le foie. Sa concentration peut être augmentée en cas d'inflammation (en phase aiguë). Elle est codée par le gène *SERPINA1* qui comporte actuellement plus de 600 variants dont 150 sont pathogènes.

Les principaux variants connus sont : M, le plus répondu (91 % de la population) ; S : déficit modéré (peu fréquent), Z déficit sévère (rare) ; M_{Malton} déficit sévère (très rare) ; Q0 ou Null pas de protéine (très très rare) (voir tableau ci-dessous).

M	> 91%		
S	peu fréquent	p.Glu264Val	réretention modérée
Z	rare	p.Glu342Lys	réretention@RER
M _{Malton}	très rare	p.Phe52del	Idem PIZ
Q0 ou Null	très très rare	plusieurs	pas de protéine

Pr Jean-François Mornex (CPLF 2022) - principaux variants du DAAT

Le Pr Mornex précise que toutes les recommandations concernant les homozygotes ou hétérozygotes Z s'appliquent aux homozygotes ou hétérozygotes M_{Malton}. Le tableau ci-dessous résume pour chaque génotype, le nombre estimé d'individus, la concentration en A1AT et le risque pour le foie et le poumon.

génotype	nombre estimé	g/l	foie	poumon
MM	55 10 ⁶	1,4	normal	normal
MS	8,9 10 ⁶	1,1	normal	normal
SS	375 000	0,8	normal	normal
MZ	1,5 10 ⁶	0,8	augmenté	augmenté
SZ	100 000	0,6	augmenté	augmenté
ZZ	10 000	0,25	très élevé	très élevé
Q0Z	très rare	<0,2	augmenté	très élevé
Q0Q0	exceptionnel		normal	très élevé



Pr Jean-François Mornex (CPLF 2022) – génotype-phénotype dans le DAAT

Diagnostic du DAAT

Le Dr Malika Balduyck (CHU Lille) présente les recommandations quant au diagnostic biologique du DAAT, qui s'articule en plusieurs étapes : en premier lieu, le dosage de la concentration dans le sang de l'A1AT, qui doit être effectué à distance d'un syndrome inflammatoire et en prenant en compte d'autres paramètres qui peuvent augmenter sa concentration notamment la contraception orale et la grossesse. Si la concentration sérique en A1AT est inférieure à 1,1 g/L, l'identification des variants du gène *SERPINA1* par isoélectrofocalisation (phénotypage) ou par PCR avec des amorces spécifiques de certains variants (génotypage) est recommandée. En cas de discordance entre dosage sérique et phénotypage ou génotypage, un séquençage du gène *SERPINA1* est réalisé. Sur les aspects cliniques, le Pr Hervé Mal (Hôpital Bichat – Claude Bernard, AP-HP) rappelle que le déficit sévère est clairement associé au développement d'une BPCO dont les symptômes sont principalement : un essoufflement (dyspnée), une toux, des expectorations, des sifflements et des exacerbations. Les explorations fonctionnelles révèlent un trouble ventilatoire obstructif (TVO), parfois réversible, et un trouble de la diffusion du monoxyde de carbone.

L'emphysème prédomine sur l'imagerie avec fréquemment des dilatations des bronches associées. Parmi les facteurs de risque de l'atteinte pulmonaire : le tabagisme, les expositions professionnelles aux irritants et aux poussières minérales, le chauffage au pétrole, le travail prolongé en environnement agricole, etc.

Ainsi, chez les personnes présentant un DAAT, arrêter de fumer s'avère absolument indispensable. Aussi, en cas d'exposition professionnelle à des gaz, des irritants ou des produits toxiques, les patients doivent s'assurer de la qualité des dispositifs de protection respiratoire.

Chez les enfants, les symptômes surviennent en premier lieu dans le foie, avec des symptômes tels que la jaunisse (ictère néonatal), une cirrhose ou une cytolysé hépatique (destruction des cellules du foie). Chez l'adulte, l'atteinte hépatique est d'autant plus précoce et sévère en cas d'une consommation excessive d'alcool ou d'obésité. En conséquence, les homozygotes ou hétérozygotes Z doivent prendre un avis spécialisé visant à détecter une atteinte hépatique, limiter la consommation d'alcool et d'éviter le surpoids.

Prise en charge thérapeutique du DAAT

La prise en charge de l'emphysème du DAAT est identique à celle de la BPCO. Elle repose sur les mesures hygiéno-diététiques (notamment l'arrêt du tabac s'il y a lieu, la vaccination), un traitement médical (bronchodilatateur, corticoïdes inhalés, macrolides au long court), l'oxygénothérapie, la ventilation mécanique à domicile, la réhabilitation respiratoire, la rééducation pulmonaire, la greffe pulmonaire, le suivi et la prise en charge des exacerbations.

A côté des traitements visant à soulager les symptômes respiratoires du DAAT, il existe aussi des possibilités de compenser le déficit en cette protéine par perfusion hebdomadaire de la protéine purifiée obtenue à partir de plasma de donneurs de sang. Le traitement de substitution permet d'augmenter les concentrations d'alpha-1-antitrypsine dans le sang et les poumons des patients. Des recommandations ont été émises quant à ses indications, notamment sa validation en réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP).

Dépistage et conséquences

Selon le Pr Jean-François Mornex, le DAAT est une maladie qui reste sous-diagnostiquée. Pourquoi faut-il la dépister ? En raison du risque pour le foie et le poumon chez le patient, pour les membres de sa famille qui peuvent être atteints ou porteurs de variants pathogènes et parce qu'ils existent des mesures préventives simples (arrêt du tabac, de l'alcool, etc.). En conséquence, les recommandations sont de rechercher un DAAT chez les patients présentant un emphysème ou une BPCO et pour ceux ayant un DAAT (homozygotes et hétérozygotes Z), d'informer les membres de leur famille de l'existence d'une susceptibilité génétique. Par ailleurs, il est proposé de rechercher un DAAT chez les parents, enfants, frères et sœurs d'une personne ayant un DAAT.

Al'appui de ces recommandations, un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) sur « l'atteinte pulmonaire associée à un déficit en alpha-1-antitrypsine » est en cours d'élaboration, coordonné par le Pr Jean-François Mornex.

Plus d'infos : [réunion de concertation pluridisciplinaire \(RCP\) nationale DAAT](#)

CPLF 2022 : Communication orale RD02 : Recommandations 1. Déficit en alpha-1-antitrypsine

FIBROSES PULMONAIRES DES CONNECTIVITES (PR ET SCLÉRODERMIE) : QUELLES PRISES EN CHARGE EN 2022 ?

Les connectivites regroupent un ensemble de maladies auto-immunes qui ont en commun une atteinte diffuse, inflammatoire et chronique du tissu chargé de protéger et soutenir la structure des organes (le tissu conjonctif). Ces maladies systémiques sont des maladies rares pouvant toucher plusieurs organes.

Dans un certain nombre de pneumopathies interstitielles diffuses (PID), l'atteinte pulmonaire survient au cours de l'évolution d'une maladie systémique, comme dans la sclérodermie ou la polyarthrite rhumatoïde (PR).

« *Actuellement, il existe un certain nombre de traitements pour ces maladies, ce qui n'était pas le cas il y a quelques années, avec des algorithmes thérapeutiques qui sont en cours d'élaboration* » indique le Pr Vincent Cottin, responsable du centre de référence coordonnateur national des maladies pulmonaires rares (OrphaLung).

PID associée à la PR : qu'en est-il du méthotrexate ?

Le méthotrexate est un traitement spécifique de la PR. Son mécanisme d'action repose sur une réduction de l'activité du système immunitaire et des réactions inflammatoires. De nombreuses études ont été menées, dont une française et récente ([Juge PA et al. Eur Respir J. 2021](#)) qui s'est intéressée au lien entre le méthotrexate et la survenue de PID chez les patients atteints de PR. Cette dernière a démontré l'absence d'effet délétère du méthotrexate et suggère une association entre un traitement par méthotrexate et une moindre dégradation de la fonction pulmonaire. Cependant, il existe un risque de pneumopathie d'hypersensibilité médicamenteuse induite par méthotrexate qui contre-indique son utilisation.

Les traitements des PID associées aux connectivites

Dans la PID associée à la sclérodermie, les premiers traitements testés ont été les immunosuppresseurs. Le cyclophosphamide évalué dans l'essai randomisé [SLS I](#), exerce un effet très modéré et seulement transitoire sur la fonction respiratoire par rapport au placebo. L'essai [SLS II](#) a ensuite démontré que le mycophénolate mofétil présente une meilleure tolérance et des améliorations plus durables que le cyclophosphamide, ce qui se traduit par moins d'arrêts de traitement.

Récemment, l'effet des biothérapies a été étudié dans ces maladies, notamment :

- Le tocilizumab, un anticorps anti-récepteur de l'interleukine-6, dont l'effet a été évalué dans [l'essai de phase III focuSSced](#), préserve la fonction pulmonaire chez les personnes atteintes d'une PID associée à la sclérodermie systémique active, alors que dans le groupe placebo, une détérioration très rapide de la fonction pulmonaire a été observée.
 - De façon similaire, le rituximab, un anticorps anti-CD20, a démontré une stabilité de la fonction respiratoire à 24 mois dans le groupe de patients atteints de sclérodermie systémique (dont 89 % avec PID) traité par rapport au placebo, dans [l'essai DESIRES](#).
- Concernant la PID associée à la PR, aucun immunosuppresseur n'a de bénéfice démontré.

Enfin, la véritable nouveauté est l'arrivée récente des traitements antifibrosants :

- L'[essai SENSISCIS](#) a évalué le nintédanib comparativement au placebo chez 576 patients atteints de sclérodémie systémique avec une PID étendue à plus de 10 % sur le scanner thoracique. Il a démontré que le nintédanib a réduit le taux de déclin de la CVF de 44 % par rapport au placebo sur 52 semaines. Cet effet est également observé chez les patients recevant ou non le mycophénolate mofétil à leur entrée dans l'essai. Par ailleurs, l'effet du nintédanib semble se maintenir dans le temps ([au delà de 52 semaines](#)).

- L'essai INBUILD a évalué le nintédanib chez les patients atteints de fibrose pulmonaire progressive. Ce dernier était associé à un ralentissement du déclin de la CVF. Dans cet essai, ¼ de patients avaient une maladie auto-immunes (PR, sclérodémie systémique), où une efficacité du nintédanib était également observée.

À la suite de ces études, le nintédanib a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'atteinte pulmonaire de la sclérodémie.

La pirféridone autorisée dans la FPI a été testée pour les autres PID fibrosantes. [L'étude RELIEF](#) qui incluait des patients atteints de PID associées aux connectives a démontré un moindre déclin de la CVF dans le groupe pirféridone par rapport au placebo.

L'effet de la pirféridone combinée au mycophénolate mofétil sur la CVF chez les patients atteints de sclérodémie avec PID est en cours d'évaluation dans l'étude Scleroderma Lung Study III ([SLS III](#)).

« Le choix thérapeutique est lié à plusieurs facteurs qui sont à considérer chez les patients atteints de PID associées aux connectivites : les manifestations extra-thoraciques, l'apparition de la fibrose, son étendue, son évolution et son pronostic. La séquence d'utilisation, les indications et les combinaisons spécifiques restent à préciser, avec des recommandations EULAR/ERS, qui sont en préparation » conclut le Pr Vincent Cottin.

LE TRAITEMENT DES EXACERBATIONS AIGUËS DE FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE (FPI)

La FPI est une pneumopathie interstitielle fibrosante chronique progressive, touchant uniquement le poumon et dont la cause est inconnue (d'où le terme idiopathique). 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 par exemple). Elles surviennent dans 5 à 10 % des cas tous les ans et représentent, malheureusement, une cause de décès fréquente au cours de la FPI.

La prévention pour prévenir les exacerbations de FPI

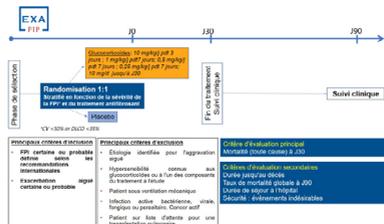
« Le traitement consiste en premier lieu à prévenir la survenue des exacerbations » insiste le Dr Jean-Marc Naccache (Hôpital Paris-Saint Joseph). Parmi les facteurs déclenchant des exacerbations :

- **Les infections** : afin de limiter leurs survenues, la vaccination contre la grippe, le pneumocoque, et la Covid-19 est essentielle
- **La pollution** : il faut éviter les expositions lors des pics de pollution
- **Le reflux gastro-œsophagien (RGO)** : un traitement par les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) peut être utilisé pour réduire la sécrétion d'acide gastrique
- **La chirurgie thoracique** (notamment pour cancers) : consignés à l'anesthésiste (durée de la chirurgie), au chirurgien (extension de la résection pulmonaire). A ce jour, il n'existe pas de traitement préventif avant chirurgie. Les facteurs favorisants (ou de risque) des exacerbations dépendent de la sévérité de la FPI (notamment une fonction respiratoire réduite, une hypertension artérielle pulmonaire associée, etc.). En outre, l'initiation d'un traitement antifibrosant dès le diagnostic de la FPI est importante puisqu'il ralentit la progression de la maladie. De plus, des études suggèrent le rôle préventif du nintédanib sur les exacerbations aiguës de FPI.

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

À ce jour, aucun traitement n'a fait preuve de son efficacité. L'essai français randomisé [EXAFIP](#) mené par le réseau OrphaLung a démontré que le cyclophosphamide (un immunosuppresseur, qui était utilisé par plus de 20 % des pneumologues à travers le monde) est inefficace dans le traitement des exacerbations aiguës de FPI.

Quelle est la place des autres immunosuppresseurs ? Quelle est la place de la corticothérapie ? Afin d'y répondre, un essai français randomisé [EXAFIP2](#) va débiter avec pour objectif d'évaluer l'efficacité des corticoïdes comparés au placebo dans le traitement des exacerbations de FPI (figure ci-dessous). Par ailleurs, une première évaluation des patients en centre de transplantation doit être envisagée avant l'aggravation de leur maladie.



Dr Jean-Marc Naccache (CPLF 2022) - Schéma de l'étude EXAFIP2

CPLF 2022 : Communication orale A39 : Actualités – Dr Jean-Marc Naccache (Traitement des exacerbations aiguës de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) : ce qu'il ne faut pas faire)

NINTÉDANIB CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE (FPI) : QU'EN EST-IL DE LA TOUX ?

L'un des symptômes les plus courants de la FPI est une toux fréquente, qui est souvent une cause de frustration pour les patients. Le questionnaire CASA-Q (Cough And Sputum Assessment-Questionnaire) a été spécifiquement développé pour évaluer la fréquence et l'impact de la toux sur les activités quotidiennes.

Les scores CASA-Q vont de 0 à 100, les plus faibles indiquant une toux plus sévère. Le nintédanib est un traitement autorisé de la FPI qui réduit le taux de déclin de la capacité vitale forcée (CVF), et ainsi, ralentit la progression de la maladie.

Qu'en est-il de son effet sur la fonction pulmonaire et les score de toux chez les patients FPI dans des sous-groupes constitués en fonction des scores de toux à l'entrée dans l'étude ?

Les données ont été groupées à partir de deux études INPULSIS, dans lesquelles les patients atteints de FPI ont été randomisés pour recevoir le nintédanib (n=634) ou un placebo (n=421) pendant 52 semaines. Les domaines de symptômes et d'impact de la toux du questionnaire CASA-Q ont été remplis à l'initiation du traitement et aux semaines 6, 12, 24 et 52.

Les résultats ont montré que les patients atteints de FPI qui avaient une toux plus sévère à l'entrée dans l'étude ont eu un déclin de la CVF plus rapide. Le nintédanib (versus placebo) a réduit le taux de déclin de la CVF dans tous les sous-groupes avec un effet plus prononcé pour les patients avec de faibles scores des symptômes de la toux à l'entrée dans l'étude. En revanche, d'après le questionnaire CASA-Q, le nintédanib n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur les variations des scores de toux.

Les auteurs suggèrent que les autres outils tels que les PROs (Patient reported outcomes ou résultat rapporté par les patients) des patients FPI peuvent donner davantage d'informations sur les effets de ce médicament sur la toux.

ÉTUDE [EVER-ILD](#) : L'ASSOCIATION RITUXIMAB ET MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL, UNE STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DE PREMIÈRE LIGNE POUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS AVEC UNE PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE NON SPÉCIFIQUE (PINS)

La PINS est une maladie pulmonaire rare caractérisée par une inflammation et une cicatrisation anormale du tissu pulmonaire (fibrose). L'analyse de séries de biopsies pulmonaires a révélé que certains cas de pneumopathie interstitielle ne pouvaient être valablement classés dans aucune catégorie connue. Ceci a conduit à créer un nouveau groupe appelé « pneumopathie interstitielle non spécifique ». La PINS peut être associée à des maladies rhumatismales (comme la sclérodermie, la connectivite, la polyarthrite rhumatoïde, etc.) ; elle peut aussi être due à une réaction allergique, à des particules inhalées, ou à l'effet indésirable d'un médicament. Si aucune cause n'est retrouvée, on parle alors de PINS idiopathique. La prise en charge de la PINS repose sur des immunosuppresseurs tels que le mycophénolate mofétile (MMF). Toutefois, l'infiltration lymphocytaire CD20 pulmonaire au cours des PINS suggère un intérêt du rituximab (immunothérapie).

L'essai Ever-Ild contrôlé, randomisé, mené dans 18 centres en France, a évalué l'efficacité de l'association rituximab + MMF comparativement à l'association placebo + MMF sur la fonction respiratoire à 6 mois des patients atteints de PINS (associée à une connectivite, avec manifestation auto-immune ou sans manifestation auto-immune) non répondeurs à une première ligne de traitement immunosuppresseur. Ainsi 122 patients ont été aléatoirement répartis en deux groupes, pour recevoir soit du rituximab + MMF (63 patients) soit le placebo + MMF (59 patients). Les résultats ont démontré que l'association rituximab + MMF est bien tolérée, s'accompagne d'une amélioration de la fonction respiratoire et de la survie. Elle pourrait être une stratégie thérapeutique pour la prise en charge de la PINS en première ligne.

Communication CPLF 2022 : [Association rituximab et mycophénolate mofétile chez les patients avec une pneumopathie interstitielle non spécifique: essai contrôlé randomisé en double aveugle, contre mycophénolate mofétile et placebo \(Ever-Ild\)](#).

J. Mankikian, A. Caille, M. Reynaud-Gaubert, J. Leger, P. Bonniaud, P. Y. Brillet, J. Cadranet, I. Court-Fortune, B. Crestani, M. P. Debray, E. Gomez, A. Gondouin, S. Hirschi-Santelmo, D. Israel-Biet, S. Jouneau, C. H. Marquette, J. M. Naccache, H. Nunes, L. Plantier, G. Prevot, S. Quetant, J. Traclet, L. Wemeau, T. Angoulvant, V. Cottin, S. Marchand-Adam. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* ; Volume 14, Issue 1, January 2022, Pages 27-28.

FIBROSE ET CANCER : LÉSIONS / LIAISONS DANGEREUSES

Fibrose pulmonaire et cancer bronchopulmonaire (CBP) : les chiffres et la surveillance

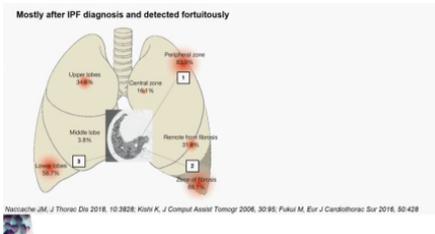
Le Pr Jacques Cadranel (coordonnateur du centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares – OrphaLung) rappelle que la survenue d'un cancer bronchopulmonaire (CBP) au cours d'une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) a surtout été décrite au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), avec des fréquences jusqu' à 30 % en Asie. La prévalence du CBP est plus faible dans les pays européens et aux États-Unis. De surcroît, elle semble encore plus importante en cas de fibrose pulmonaire combinée à l'emphysème. Cependant, il y a peu de données concernant les autres PID. Le risque de CBP semble augmenté au cours des pneumoconioses et des pneumopathies d'hypersensibilité chroniques, et en cas de PID associée à une connectivite (environ 5 %). Aucun sur-risque de cancer pulmonaire n'a été démontré au cours de la sarcoïdose.

Selon les résultats d'une [cohorte rétrospective de PID associées aux connectivites](#), environ 10 % de patients développent un CBP, et ce risque semble plus augmenté chez les hommes, les fumeurs, les personnes âgées et ceux atteints de polyarthrite rhumatoïde. Une [étude de cohorte coréenne](#) réalisée très récemment (incluant 25 241 patients atteints de FPI et 75 723 témoins appariés) ajustée pour l'âge, l'IMC, le tabagisme et les maladies associées démontre que le risque d'incidence de cancer était plus élevé dans le groupe FPI par rapport aux témoins. De plus, le CBP a montré le risque relatif le plus élevé. Selon [les résultats de la méta-analyse](#) menée à partir de 25 cohortes, la prévalence du CBP était de 13 %. Le risque relatif du CBP au cours de la FPI ajusté sur l'âge, le sexe et le tabagisme par rapport à la population générale a été estimé à 6,42.

« Ainsi, l'âge, le sexe masculin et le tabagisme sont des facteurs de risque de survenue d'un CBP au cours d'une FPI. En outre, la FPI constitue un facteur de risque à part entière de survenue d'un CBP, indépendant notamment du tabagisme, de l'âge et du sexe » insiste l'expert.

Y'a-t-il un risque génétique de cancer et de fibrose ? « *Des variants pathogènes dans les gènes des surfactants SFTPA1 et SFTPA2 ont été identifiés dans des familles atteintes de FPI et de cancer du poumon* » indique-t-il.

Le diagnostic de CBP est le plus souvent fait au cours du suivi d'une PID fibrosante, à un plus stade précoce (stade I-II), que dans la population générale.



Pr Jacques Cadranel (CPLF 2022) : présentation radiologique de CBP au cours d'une fibrose

L'approche thérapeutique du CBP au cours d'une PID doit permettre d'anticiper d'emblée les questions du pronostic du CBP, et celui de la PID. Le pronostic des FPI et des PID fibrosantes a été amélioré par l'utilisation des antifibrosants (nintédanib et pirféridone), qui ralentissent le déclin respiratoire, et la progression de la maladie. Une étude menée chez 261 patients atteints de FPI traités ou non avec la pirféridone a analysé rétrospectivement l'incidence du cancer du poumon dans cette population. Ainsi, la pirféridone pourrait être corrélée à la diminution du risque de survenue d'un CBP chez les patients atteints de FPI.

« Une nouvelle réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale CAPID : cancer du poumon et pneumopathies interstitielles diffuses vient d'être mise en place au sein de RespiFIL afin de discuter de la gestion des bénéfices/risques des traitements oncologiques proposés aux patients avec PID » conclut l'expert.

Cette RCP est coordonnée par le Pr Jacques Cadranel et le Dr Boris Duchemann.

Plus d'infos sur : <https://respifil.fr/professionnels/rcp-nationales/>

LES BASES MOLÉCULAIRES, GÉNÉTIQUES ET ENVIRONNEMENTALES : DEUX MALADIES DISTINCTES ?

Après un rappel de la physiopathologie de la FPI, le Pr Aurélie CAZES (Hôpital Bichat - Claude-Bernard) revient sur les facteurs de risque partagés entre la FPI et le cancer du poumon, tels que l'âge, le tabagisme et les expositions environnementales. De plus, parmi les mutations prédisposant au risque de fibrose, certaines prédisposent également au risque de cancer du poumon comme les mutations des gènes des protéines du surfactant *SFTPA1* et *SFTPA2*. Cela ne semble pas être le cas pour les gènes du complexe télomérase.

Y'a-t-il des modifications épigénétiques communes entre la FPI et le cancer ?

L'épigénétique correspond à l'étude des changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN. On sait aujourd'hui que les gènes peuvent être « allumés » ou « éteints » par plusieurs types de modifications chimiques qui ne changent pas la séquence de l'ADN comme des méthylations de l'ADN et des modifications des histones, ces protéines sur lesquelles s'enroule l'ADN pour former la chromatine.

La comparaison du profil de méthylation de tissus FPI à ceux de témoins ou de cancer pulmonaire, a mis en évidence que dans la FPI, il existe un profil de méthylation « intermédiaire » entre tissu témoin (normal) et tissu tumoral. Il a également été mis en évidence une surexpression des histones désacétylases (HDAC) dans les fibroblastes et épithélium anormal de zones de FPI, en sachant que la surexpression des HDAC est impliquée dans le développement de cancer par la modulation des gènes impliqués dans la prolifération et la résistance à la mort cellulaire (apoptose). Ainsi, ces modifications épigénétiques dans la FPI pourraient contribuer à l'activation aberrante de gènes de prolifération et de résistance à l'apoptose.

Il a été démontré l'importance du phénomène de sénescence cellulaire à l'origine du développement de la FPI. La sénescence est un état cellulaire caractérisé par un arrêt irréversible du cycle cellulaire, en réponse au raccourcissement des télomères ou autres stress importants (dommages oxydatifs, dommage ADN, activation des oncogènes, etc.). Dans la FPI, le raccourcissement des télomères, le stress du réticulum endoplasmique et les dommages de l'ADN entraînent une sénescence des cellules épithéliales, qui va empêcher la régénération alvéolaire et activer les fibroblastes. En outre, l'excès de cellules sénescents pourrait contribuer au développement d'un micro-environnement pro-tumoral dans la FPI.

Par ailleurs, il a été observé que la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) pourrait contribuer au développement tumoral dans la FPI. La TEM désigne le passage d'un groupe de cellules épithéliales à une forme mésenchymateuse. C'est un phénomène physiologique lors de la cicatrisation, mais, qui a été également impliqué dans le développement tumoral.

FPI et cancer : un microenvironnement favorable ?

Dans la FPI, les voies de signalisation (Wnt/ β -caténine, Hedgehog, Notch) mises en jeu au cours du développement embryonnaire sont réactivées d'une manière anarchique en synergie avec l'activation du TGF- β (une cytokine clé du processus de transformation cellulaire impliqué dans la fibrose pulmonaire) contribuant notamment à l'activation des fibroblastes et le remodelage tissulaire. Dans les cancers, ces voies lorsqu'elles sont activées sont considérées en général comme oncogénique.

Le fibroblaste est la cellule clé du micro-environnement de la FPI et son interaction pathologique avec les cellules épithéliales rappelle les interactions entre les cellules tumorales et les fibroblastes associées au cancer. Plus récemment, quelques études suggèrent l'activation de la voie des points de contrôle immunitaire PD1-PD-L1 dans la FPI.

« La FPI n'est pas une maladie cancéreuse mais présente des similarités physiopathologiques avec le cancer. Il semblerait que les cancers développés sur FPI aient quelques particularités phénotypiques et génotypiques, mais il n'a pas été mis en évidence d'oncogène précis. Cela souligne la nécessité de poursuivre les analyses moléculaires pour identifier des voies oncogéniques mineures » conclut l'expert.

Prise en charge thérapeutique et effets secondaires : quelles priorités ?

« En oncologie, le choix d'une intervention thérapeutique repose sur sa balance bénéfice-risque, en l'occurrence administrer le traitement aux patients qui vont en bénéficier (prédire le pronostic de la PID versus le pronostic du cancer) et éviter d'exposer les patients à des toxicités (prédire le risque de toxicité pulmonaire et l'état respiratoire post-thérapeutique) » indique le Dr Boris Duchemann (centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares - OrphaLung, hôpital Avicenne, AP-HP).

Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) localisés

La chirurgie est le traitement standard des CBNPC localisés. Qu'en est-il du pronostic des patients avec FPI opérés ? De très nombreuses études de cohortes japonaises ont montré que la survie globale était plus faible chez les patients FPI que dans la population générale, en raison d'une cause respiratoire et d'un risque de rechute (second cancer dans plus d'un tiers des cas en présence de FPI). Le risque de mortalité est directement lié au type de résection. Parmi les facteurs de risque d'exacerbation aiguë de PID en cas de chirurgie : l'âge, le sexe masculin, le rayon de miel au scanner, et la procédure chirurgicale (étendue). Des données issues de cohortes rétrospectives suggèrent que les traitements antifibrosants (pirfénidone) en prévention pourraient réduire le risque d'exacerbation postopératoire.

«Concernant les thérapeutiques ablatives, la stéréotaxie paraît possible chez les patients non opérables, mais avec une toxicité majorée chez les patients FPI. Un essai thérapeutique, [ASPIRE-ILD](#), est en cours pour mieux individualiser les risques » rapporte l'expert.

Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) localement avancés

Le Dr Ducheman souligne que « selon l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), la radiothérapie thoracique conventionnelle doit être évitée si possible dans le traitement des CBNPC localement étendus, du fait du risque très important de pneumopathie radique ou d'exacerbation sévère de la PID, en particulier en cas de FPI. Ainsi, le traitement est discuté au cas par cas (sinon, un traitement comme celui des formes métastatiques est proposé) ».

Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) avancés

Il indique que la chimiothérapie est proposée si les patients sont éligibles. Pour les chimiothérapies, on retrouve : les sels de platine, comme le carboplatine et le paclitaxel (de manière hebdomadaire), possiblement en association avec le bevacizumab (s'il n'y a pas de contre-indication). Parmi les molécules utilisées en deuxième ligne : la vinorelbine et le pémétréxed. L'association des antifibrosants, notamment du nintédanib, est évalué dans un essai de phase 3.

« La sélection des patients, la pluridisciplinarité ainsi que le suivi des patients en binôme (pneumologue/oncologue) pourraient améliorer considérablement la prise en charge des patients PID et cancer ainsi que leur pronostic » conclut l'expert.

EXEMPLE DES PROTÉINOSES ALVÉOLAIRES

Le Pr Bruno Crestani (coordonnateur du centre de référence constitutif des maladies pulmonaire rares – OrphaLung, hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP) a présenté des exemples de cas de protéinoses alvéolaires pulmonaires (PAPs). Elles recouvrent un ensemble de maladies rares dont les mécanismes sont de mieux en mieux connus. La forme la plus fréquente chez l'adulte est consécutive à la présence d'anticorps anti-GM-CSF, provoquant une diminution de la clairance du surfactant par les macrophages alvéolaires.

En effet, selon la cause, on distingue :

- La PAP auto-immune caractérisée par la présence dans le sang d'anticorps dirigés contre le GM-CSF (facteur de stimulation de colonies de macrophages - granulocytes). C'est la forme la plus fréquente chez l'adulte, provoquant une diminution de la clairance du surfactant par les macrophages alvéolaires.
- La PAP liée à une dysfonction du macrophage : elle peut être secondaire à une maladie sous-jacente, le plus souvent hématologique mais aussi à l'inhalation de toxiques à des infections ou à certains traitements immunosuppresseurs.
- La PAP liée à une anomalie génétique dans les gènes permettant la fabrication du récepteur au GM-CSF ou plus rarement dans les gènes du surfactant ou dans les autres gènes (*GATA-2*, etc.). Selon le Pr Bruno Crestani, la démarche diagnostique des PAPs s'est simplifiée. Selon, l'algorithme décisionnel de diagnostic proposé dans une revue récente ([Ataya et al. Front. Immunol., 2021](#)), les patients suspectés d'avoir une PAP sur la base des antécédents cliniques et des résultats d'imagerie doivent subir un dépistage des auto-anticorps anti-GM-CSF dans le sang. Des niveaux élevés d'auto-anticorps confirment un diagnostic de PAP auto-immune. Les patients présentant une affection connue (HIV, CMV, etc.) ou une exposition à des toxiques inhalés (silice, aluminium, poussières de bois, hydrocarbures, etc.) ou une maladie hématologique (comme la myodysplasie, les syndromes myéloprolifératifs, la LAM, le myélome, le lymphome, etc.) associée à la PAP secondaire et qui n'ont pas d'auto-anticorps anti-GM-CSF accrus sont diagnostiqués en conséquence. Sinon, les patients doivent faire l'objet d'un dépistage des taux sériques de GM-CSF et de la fonction du GM-CSF par cytométrie en flux, ainsi que d'une analyse génomique des mutations affectant les gènes des récepteurs du GM-CSF et celles liées à la production de surfactant (*SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3*, *NKX2-1*), afin de confirmer un diagnostic de PAP héréditaire, congénitale ou non classée, qui sont toutes extrêmement rares chez l'adulte.

Quels sont les traitements actuels ?

Le traitement de référence de la PAP est un lavage thérapeutique qui consiste à laver les poumons avec de grands volumes de sérum physiologique afin d'éliminer le surfactant accumulé. Un traitement par GM-CSF est une alternative thérapeutique. L'essai clinique de phase 3 [IMPALA-2](#) est en cours de recrutement (CHU Lyon, CHU Rennes). L'objectif étant d'évaluer l'efficacité du molgramostim (un facteur de stimulation des colonies de macrophages granulocytaires recombinant) inhalé dans la PAP auto-immune. Il existe également d'autres alternatives thérapeutiques (statines, pioglitazone) qui sont en cours d'étude pour cette maladie.

« Les options thérapeutiques restent encore limitées. La participation des patients et des médecins aux études cliniques est plus utile que jamais » conclut l'expert.

CPLF 2022 - Communication orale : Symposium SANOFI GENZYME - PID : Et si c'était (encore) une maladie rare ? – Pr Bruno Crestani (Exemple des protéinoses alvéolaires)

L'ÉTUDE METPAP DÉMONTRE L'EFFICACITÉ DE LA MÉTHIONINE DANS LES PROTÉINOSES ALVÉOLAIRES LIÉES À DES MUTATIONS DU GÈNE CODANT L'ARNt SYNTHÉTASE DE LA MÉTHIONINE (*MARS1*)

La protéinose alvéolaire pulmonaire liée à des mutations du gène codant l'ARNt synthétase de la méthionine (*MARS1*) est une maladie rare d'apparition précoce, en général dans les 3 premiers mois de vie. Elle est associée à un défaut d'aminocyclation par cette enzyme, une atteinte hépatique, un retard de croissance et une inflammation systémique. Comme la supplémentation en méthionine dans des modèles de levures mutées restaure une activité enzymatique normale, le Pr Alice Hadchouel (centre de référence constitutif des maladies respiratoires rares – Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP) et ses collaborateurs ont étudié l'efficacité d'une telle supplémentation par voie orale chez 4 patients atteints de protéinose alvéolaire pulmonaire par mutations du gène *MARS1*. Les résultats ont été spectaculaires puisque la supplémentation en méthionine a été associée à une amélioration importante de l'état respiratoire et une disparition du matériel lipoprotéinéacé dans le lavage bronchoalvéolaire (LBA). Ce traitement a permis un arrêt des lavages thérapeutiques. Les 3 patients qui avaient initialement besoin d'oxygène ou d'une ventilation non invasive ont pu être sevrés dans les 60 jours. L'atteinte hépatique, l'inflammation et le retard de croissance se sont également améliorés ou ont disparu. Depuis cette étude, 5 autres patients ont été traités depuis le diagnostic avec des résultats comparables. Cette étude marque une révolution car elle ouvre la voie à des stratégies similaires pour des déficits touchant d'autres ARNt synthétases.

Communication orale CPLF 2022 : [Efficacité d'une supplémentation orale en méthionine chez les patients atteints de protéinose alvéolaire primitive par mutations du gène MARS](#) : Hadchouel, D. Drummond, C. Pontoizeau, M. Hurtado-Nedelec, J. El Benna, E. Gachelin, C. Perisson, C. Vigier, M. Schiff, F. Lacaille, T. J. Molina, L. Berteloot, S. Renolleau, C. Ottolenghi, J. M. Tréluyer, J. De Blic, C. Delacourt. Revue des Maladies Respiratoires Actualités ; Volume 14, Issue 1, January 2022, Page 46.

LA MALADIE DU SURFACTANT CHEZ LES ENFANTS PORTEURS D'UNE MUTATION *SFTPC*

Les maladies du surfactant pulmonaire font partie de la famille des pneumopathies interstitielles diffuses (PID). Le surfactant est une substance tensioactive qui empêche les alvéoles pulmonaires de s'effondrer sur elles-mêmes et facilite la respiration. Les quatre principales protéines du surfactant sont SP-A, -B, -C et -D, codées par les gènes *SFTPA, B, C et D*. Les mutations du gène *SFTPC* représentent la plus fréquente des maladies du surfactant chez l'enfant. Dans le but de mieux comprendre et prendre en charge les maladies du surfactant liées à la mutation *SFTPC*, une étude rétrospective multicentrique a été menée à partir des données de la base e-Respirare incluant les enfants porteurs d'une mutation du gène *SFTPC* et suivis en France depuis 30 ans.

Les données de 43 enfants ont été analysées. Les symptômes respiratoires et digestifs causés par une maladie du surfactant liée aux mutations du gène *SFTPC* apparaissent dans la grande majorité des cas avant l'âge de 2 ans et souvent au décours d'un épisode infectieux. Après une prise en charge basée sur la corticothérapie, l'évolution après l'âge de 2 ans est le plus souvent favorable par rapport aux autres maladies du surfactant.

Cette étude souligne l'utilité de mettre en place des thérapeutiques anti-inflammatoires précocement pour une meilleure prise en charge des patients atteints d'une maladie du surfactant liée à la mutation du gène *SFTPC*.

CPLF 2022 - Communication orale : [Pathologie du surfactant : diagnostic, présentation initiale, évolution et prise en charge des enfants porteurs d'une mutation SFTPC](#) : E. Sarfati, L. Berthelot, C. Sileo, R. Abou Taam, N. Nathan, P. Reix, C. Thumerelle, L. Giovannini-Chami, J. C. Dubus, M. C. Renoux, F. Bremont, E. Hullo, C. Marguet, A. Hadchouel, A. De Becdelièvre, P. Fanen, M. Legendre, C. Delacourt, A. Clement, R. Epaud, C. Delestrain. Revue des Maladies Respiratoires Actualités ; Volume 14, Issue 1, January 2022, Pages 28-29.

SARCOÏDOSES « DANGEREUSES »

Cette session a débuté par une présentation des sarcoïdoses dites « dangereuses » par le Pr Hilario Nunes (coordonnateur du centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares Orphalung, Hôpital Avicenne AP-HP). La sarcoïdose est une maladie dite « inflammatoire » de cause inconnue qui peut toucher les poumons (chez 9 patients sur 10), mais également d'autres organes.

« De manière générale, la sarcoïdose a un pronostic très variable : une moitié des patients guérit de la maladie dans les 2 ans qui suivent le diagnostic, l'autre moitié a besoin d'un traitement. Certains patients évoluent vers une forme chronique de la maladie, c'est-à-dire qu'elle perdure sur une durée de 3 à 5 ans. Pour ces patients, le risque de développement d'une fibrose dans les organes atteints, notamment une fibrose pulmonaire, est élevé » souligne l'expert.

Il rappelle qu'il n'existe aucun critère consensuel sur ce qu'est le « danger au cours d'une sarcoïdose ». Elle est considérée comme « dangereuse » lorsqu'elle engage le pronostic vital, met en jeu le pronostic fonctionnel à plus ou moins long terme, si elle est associée à d'autres maladies (telles que l'insuffisance respiratoire chronique, la fibrose pulmonaire, l'hypertension pulmonaire (HTP), et les maladies cardiovasculaires chroniques) ou si elle justifie une transplantation d'organe. L'identification des facteurs pronostiques précoces d'une évolution défavorable, permettent d'envisager une prise en charge mieux adaptée.

La sarcoïdose pulmonaire fibrosante

Dans la sarcoïdose, la complication la plus sévère est la fibrose pulmonaire, qui se caractérise par la formation de « cicatrices » au niveau des poumons. *« Une fibrose pulmonaire de stade IV est notée chez 5,4 % des patients au moment du diagnostic et concerne 20 % de patients au cours de leur suivi. La survie des patients est de 84 % à 10 ans. Environ un tiers des patients vont s'améliorer sous traitement »* rapporte l'expert. De nombreuses interrogations subsistent quant à l'utilisation des médicaments antifibrosants, en raison de l'origine de la fibrose pulmonaire sarcoïdienne non connue et s'il existe réellement des fibroses pulmonaires progressives dans ce contexte.

L'hypertension pulmonaire & sarcoïdose

L'hypertension pulmonaire touche environ 3 % des cas de sarcoïdose. Les mécanismes sont multifactoriels et complexes : elle peut être causée par une cardiopathie gauche, une maladie thromboembolique veineuse ou une vasculopathie. A l'heure actuelle, il existe quelques données sur le traitement de l'HTAP associée à la sarcoïdose, qui relèvent globalement une bonne tolérance aux traitements (Bosentan, Riociguat) et une amélioration hémodynamique, qui n'est cependant pas toujours associée à une amélioration du test de marche de 6 minutes, de l'essoufflement ou de la qualité de vie.

Sarcoïdose et infections

La sarcoïdose favorise les infections sévères. L'infection par un champignon (du genre *Aspergillus*) concerne entre 3 et 12 % des patients ayant un stade IV et un lien a pu être établi avec l'exposition professionnelle (puisque 30 % des patients sont exposés à des moisissures). Selon le Pr Nunes **« les dangers au cours de la sarcoïdose sont de causes variées, bien qu'ils ne concernent qu'un profil particulier de patients »**.

RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES DE PRISE EN CHARGE DE LA SARCOÏDOSE : DÉCRYPTAGE

Le Dr Jean-Marc Naccache (Hôpital Paris-Saint-Joseph) a présenté les dernières recommandations internationales de prise en charge de la sarcoïdose. « *De nombreuses mises au point et revues bibliographiques étaient publiées depuis de nombreuses années, mais de réelles recommandations ont été formulées pour la première fois ces deux dernières années : en 2020 concernant le diagnostic, et 2021 relatives au traitement* » rapporte l'expert.

Comment sont-elles élaborées ?

Deux panels d'experts se sont regroupés pour les recommandations diagnostiques et thérapeutiques, avec la particularité d'avoir 3 représentants de patients dans chaque panel. Ces experts ont entamé une revue de la littérature systématique. Une méthodologie stricte a été appliquée afin d'évaluer la qualité de l'évidence de chaque étude (en fonction du type d'étude notamment). Plusieurs niveaux de qualité de l'évidence ont été définis : élevée, modérée, faible ou très faible.

Dans un second temps, les experts se sont réunis et ont fait des recommandations en fonction de la qualité de l'évidence. Les recommandations sont dites « fortes » quand la plupart des malades devraient être pris en charge selon les recommandations (une petite minorité pourrait ne pas l'avoir selon certains critères) ou « conditionnelles » lorsque la majorité des malades doit être pris en charge selon les recommandations.

Les recommandations diagnostiques

Le diagnostic de la sarcoïdose repose sur les signes cliniques compatibles : le syndrome de Löfgren, les atteintes cutanées (érythème noueux, lupus pernio), les atteintes ophtalmiques (uvéïte, névrite optique), une hypercalcémie (biologie), une inflammation granulomateuse non nécrosante sur un ou plusieurs prélèvements d'organe et l'absence de cause retrouvée. Plusieurs questions ont été posées :

1 / Faut-il réaliser des prélèvements de tissu (biopsie) des ganglions chez tous les patients qui ont des adénopathies pulmonaires ? Chez les patients pour lesquels il existe une forte suspicion clinique de sarcoïdose (par exemple, le syndrome de Löfgren, le lupus pernio ou le syndrome de Heerfort), il est proposé de ne pas prélever les ganglions pour confirmer le diagnostic de sarcoïdose (conditionnelle, évidence très faible). En revanche, pour les patients asymptomatiques, aucune recommandation pour ou contre l'obtention d'un échantillon de ganglions lymphatiques n'a été formulée. Dans ce cas, une surveillance du patient est importante.

2 / Faut-il faire une écho-endoscopie ou une médiastinoscopie pour les prélèvements ganglionnaires médiastinaux et hilaires ? Il n'existe aucune étude comparant les 2 examens. L'écho-endoscopie est moins rentable avec un rendement diagnostic de 87 % vs 98 %, mais elle reste plus facile à réaliser. Les complications sont moindres avec une meilleure tolérance, le coût est moindre et elle ne nécessite pas d'anesthésie générale. L'écho-endoscopie est donc le premier abord diagnostique des adénopathies médiastinales et hilaires bilatérales (conditionnelle, évidence très faible).

3 / Quelles localisations extra-thoraciques dépiste-t-on et comment faire leur diagnostic positif ? Les experts se sont intéressés à l'œil, au rein, au foie, à la calcémie et aux anomalies hématologiques. Aucune étude ne compare les patients asymptomatiques avec ou sans examen de dépistage.

Pour le rein, avec 7 % d'atteinte, il est recommandé la réalisation d'une créatininémie systématique. Avec 12 % d'atteinte pour le foie, il est conseillé de faire des phosphatases alcalines, mais il n'y a pas de recommandation sur les transaminases. Du fait de la gravité potentielle de la calcémie et de l'atteinte rénale, il faut faire une calcémie à tous les patients. Pour l'hématologie, les articles étudiés montrent que l'anémie a le plus grand impact dans la prise en charge du patient, il est donc recommandé de faire une numération de la formule sanguine chez les malades au diagnostic de sarcoïdose. Toutes les recommandations sur le dépistage des localisations extra-thoraciques sont conditionnelles, à l'exception de la calcémie qui est forte, avec une évidence très faible.

4 / Pour la sarcoïdose cardiaque : en l'absence de symptôme évocateur, doit-on réaliser un ECG, une échographie cardiaque et/ou un holter ECG ? Aucune étude n'a comparé ces stratégies. L'ECG est anormal dans 7 % des cas et est très prédictif du risque d'évènement cardiaque et de mortalité, mais avec une sensibilité à 9 %. Avec l'échographie cardiaque et le Holter, on augmente la sensibilité mais ces derniers n'ont pas été évalués dans le caractère prédictif de faire un évènement. On recommande donc, devant tout malade qui a une sarcoïdose, de faire un ECG (conditionnelle, évidence très faible). La sarcoïdose cardiaque asymptomatique sans anomalie ECG a un bon pronostic.

5 / En cas de suspicion de sarcoïdose cardiaque (symptômes, ECG), doit-on réaliser, à visée diagnostique, une échographie cardiaque, une IRM cardiaque ou un PET scanner ? En première intention, l'IRM cardiaque est recommandée : dans 27 % des cas il est retrouvé un rehaussement tardif. L'IRM cardiaque est aussi prédictive du risque d'évènement cardiaque et de la mortalité. Le PET scanner est réalisé uniquement en deuxième intention, dans le cas où l'IRM n'est pas disponible ou non conclusive (conditionnelle, très faible).

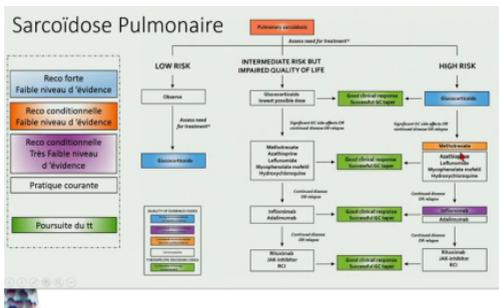
6 / Les patients qui ont une suspicion d'hypertension pulmonaire (HTP) doivent-ils avoir une échographie cardiaque ? Si l'HTP est suspectée une échographie cardiaque de dépistage est réalisée. Le cathétérisme cardiaque droit permet de confirmer le diagnostic (conditionnelle, très faible évidence).

Les recommandations sur les traitements

Le traitement de la sarcoïdose a pour premier objectif de diminuer les risques de décès et d'invalidité chez les patients à risque (fibrose pulmonaire, hypertension pulmonaire).

La décision thérapeutique dépend de la balance entre les risques liés à l'aggravation de la maladie et ceux associés aux traitements. « *On observe souvent un diabète, une HTA, une prise de poids en début de traitement, de l'ostéoporose et des troubles du sommeil* » souligne le Dr Naccache.

Ainsi, les patients (non traités) ayant une atteinte majeure et qui présentent un risque vital ou un risque d'invalidité liée à la sarcoïdose pulmonaire sont traités par corticoïdes afin d'améliorer et/ou préserver la fonction pulmonaire et la qualité de vie. L'ajout du méthotrexate (immunosuppresseur) est proposé en cas de sarcoïdose pulmonaire symptomatique avec un risque de mortalité ou d'invalidité malgré une corticothérapie et des effets indésirables importants. L'ajout de l'infliximab peut être proposé lorsque la maladie ne répond pas aux traitements de première ligne, ou bien lorsque ces médicaments sont mal tolérés.



Dr Jean-Marc Naccache - algorithme de prise en charge thérapeutique de la sarcoïdose

En France, aucun traitement n'est « approuvé » pour traiter la sarcoïdose. Selon les récentes recommandations internationales de l'ERS, la posologie des corticoïdes est diminuée avec une prise de 20 mg/jour, une dose d'entretien (assure le maintien de l'effet souhaité) entre 5 et 10 mg/jour et une réévaluation tous les 1 à 2 ans.

Le Dr Naccache conclut en rappelant que ces recommandations internationales, reposant sur une méthodologie stricte, doivent permettre une pratique basée sur l'évidence. Elles mettent en exergue la nécessité de mener des études de qualité pour répondre aux multiples questions posées. Les recommandations incomplètes imposent de suivre l'avis des experts sur de nombreux sujets et de les réévaluer périodiquement.

Plus d'infos : [ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis](#)

LES TROUBLES RESPIRATOIRES DU SOMMEIL ET L'HYPERTENSION PULMONAIRE : QUEL LIEN ?

La session sur troubles respiratoires du sommeil et hypertension pulmonaire a décrit le lien bidirectionnel qui existe entre les troubles respiratoires du sommeil et l'hypertension pulmonaire [1].

En effet, d'une part, le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) (plus communément appelé syndrome d'apnées du sommeil), est considéré comme une cause d'hypertension pulmonaire (HTP), classée dans le groupe 3, c'est-à-dire associée aux maladies respiratoires chroniques et/ou à l'hypoxémie chronique.

Le SAHOS est fréquent et touche 4 % des hommes et 2 % des femmes. Il est dû à des obstructions répétées des voies aériennes supérieures durant le sommeil conduisant à une hypoxémie intermittente, c'est-à-dire une baisse d'oxygène de façon répétée dans le sang, après chaque apnée, et à un sommeil fragmenté par des micro-éveils. L'HTP associée au SAHOS est en général peu sévère et est souvent associée à la présence de maladies respiratoires associées (bronchopneumopathie chronique obstructive BPCO, etc.), bien que certains patients développent une HTP en l'absence de comorbidités. Le SAHOS étant fréquent, il n'est pas recommandé de rechercher une HTP chez tous les patients mais une échographie cardiaque transthoracique (ETT) doit être proposée aux patients avec SAHOS qui présentent un essoufflement inexplicé ou qui ont aussi des maladies respiratoires associées comme une BPCO. S'il y a des signes échographiques d'HTP, le traitement est d'abord celui du SAHOS, par ventilation nocturne en pression positive continue (PPC), avant de réévaluer par nouvelle ETT à 4 mois et de discuter de la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit s'il n'y a pas eu d'amélioration des signes échographiques.

D'autre part, l'HTP précapillaire, principalement l'HTAP (groupe 1) et l'HTP thromboembolique chronique (groupe 4) entraînent fréquemment des troubles respiratoires du sommeil, principalement une hypoxémie du sommeil, des apnées centrales chez des patients avec une hémodynamique sévère et des apnées obstructives chez des patients plus âgés avec IMC plus élevé. Ils sont difficiles à repérer car les troubles respiratoires du sommeil ne sont généralement pas associés à la présence des signes cliniques du SAHOS dans l'HTAP, comme la somnolence ou la fatigue diurne. De plus leurs conséquences sur l'HTAP restent méconnues. Dans une revue générale sur cette problématique publiée récemment dans l'European Respiratory Journal, les auteurs proposaient de réaliser un examen du sommeil chez tous les patients avec HTAP et en cas de SAHOS, de traiter les patients par ventilation nocturne en PPC fixe. Des études prospectives sont nécessaires pour déterminer l'impact des troubles respiratoires du sommeil dans l'HTAP et l'importance de les traiter ou non.

Les troubles respiratoires du sommeil, notamment le SAHOS sont une cause potentielle d'HTP et l'HTAP en elle-même peut entraîner des troubles respiratoires du sommeil. Des recherches sont nécessaires pour mieux comprendre le lien bidirectionnel entre ces deux pathologies et les conséquences thérapeutiques.

1. Esnaud R, Gagnadoux F, Beurnier A, Berrehare A, Trzepizur W, Humbert M, Montani D, Jutant E-M. The association between sleep-related breathing disorders and pre-capillary pulmonary hypertension: A chicken and egg question. *Respir Med Res* 2021; 80: 100835.

Communication orale CPLF 2022 : A31 « Mon sommeil, mon cœur, mes vaisseaux » session organisée par le GT CP2 par le Dr Etienne-Marie Jutant (CHU de Poitiers)

ÉVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION PULMONAIRE THROMBOEMBOLIQUE (HTP-TEC)

L'HTP-TEC est une forme d'hypertension pulmonaire due à des séquelles d'embolie pulmonaire. Elle bénéficie d'une prise en charge spécialisée comportant différentes possibilités de traitements complémentaires. Elle représente probablement la pathologie pour laquelle les plus grands progrès en termes de diagnostic et de traitement ont été faits ces dernières années.

L'équipe du centre de compétence de l'hypertension pulmonaire de Lyon a mené une étude rétrospective en analysant les données de 98 patients atteints d'HTP-TEC entre 2011 et 2020. Leurs caractéristiques cliniques, hémodynamiques, les modalités de leurs prises en charge (par chirurgie, angioplastie pulmonaire, traitement médical) ont été comparées en regroupant les patients sur deux périodes : 2011–2015 et 2016–2020. L'âge, les sévérités cliniques (NYHA 3-4) et hémodynamiques lors du diagnostic n'étaient pas différents entre les deux groupes. Toutefois, le développement d'une stratégie thérapeutique multimodale associant successivement l'angioplastie pulmonaire et le traitement médical a permis une amélioration du pronostic des patients HTP-TEC au cours des 5 dernières années.

CPLF 2022 - Communication orale : [Évolution de la prise en charge de l'hypertension pulmonaire thromboembolique. Expérience du centre de compétence de Lyon \(2011–2020\)](#)

M. Provost, J. F. Mornex, S. Zeghmar, J. Traclet, K. Ahmad, F. Lestelle, M. Nasser, S. Turquie.
Revue des Maladies Respiratoires Actualités ; Volume 14, Issue 1, January 2022, Page 14.

LE CVR, UN NOUVEAU MARQUEUR PRÉDICTIF DU RISQUE DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE CHEZ LES NOUVEAU-NÉS ATTEINTS DE MALFORMATIONS PULMONAIRES CONGÉNITALES (MPC)

Les MPC constituent la majorité des malformations congénitales thoraciques (hors cardiopathies) et sont généralement découvertes lors de l'échographie systématique de dépistage au deuxième, ou au troisième trimestre de la grossesse. La plupart des enfants atteints de MPC diagnostiquées avant la naissance sont asymptomatiques à l'accouchement.

Le Pr Christophe Delacourt (coordonnateur du centre de référence constitutif des maladies respiratoires rares – RespiRare à l'hôpital Necker-Enfants Malades – AP-HP) et son équipe ont cherché à développer un modèle pronostique pour prédire le risque de détresse respiratoire néonatale chez les prématurés et les nourrissons nés à terme atteints de MPC, sur la base des caractéristiques prénatales de la malformation.

A partir de la cohorte prospective multicentrique française MALFPULM, incluant 436 femmes (dont le fœtus avait un diagnostic de MPC) en 3 ans, l'équipe a démontré qu'un CVR (CPAM Volume Ratio ou Index volumique de la MPC) inférieur à $0,4 \text{ cm}^2$ au moment du diagnostic rendait très peu probable la survenue de tout phénomène compressif chez le fœtus. En effet, le risque de détresse respiratoire sévère à la naissance est principalement lié au volume maximal de la malformation avant la naissance.

Elle a également permis de valider un modèle prédictif sur une large population d'enfants nés à terme. Le risque de détresse respiratoire néonatale augmente très progressivement avec les valeurs croissantes de CVR, attestant bien de l'absence d'effet-seuil de la valeur du CVR.

Les résultats de cette étude pourraient contribuer à l'évaluation du risque de détresse respiratoire néonatale individualisé et aider ainsi à la décision du lieu de l'accouchement.

Pour + d'infos : [Predicting the risk of respiratory distress in newborns with congenital pulmonary malformations.](#)

Delacourt C, Bertille N, Salomon LJ, Rashesnas M, Benachi A, Bonnard A, Choupeaux L, Fouquet V, Goua V, Hameury F, Hervieux E, Jouannic JM, Khen-Dunlop N, Le Bouar G, Massardier J, Roditis L, Rosenblatt J, Sartor A, Thong-Vanh C, Lelong N, Khoshnood B; MALFPULM study group. Eur Respir J. 2021 Jul 15:2100949.

CHIRURGIE DES MALFORMATIONS PULMONAIRES CONGÉNITALES : UNE INFECTION ANTÉRIEURE EST-ELLE VRAIMENT IMPORTANTE ?

La chirurgie électorive des malformations pulmonaires congénitales (MPC) est encore aujourd'hui discutable. Les deux principaux risques sont la transformation maligne et les infections pulmonaires récurrentes. Une étude rétrospective menée par une équipe de l'hôpital Necker-Enfants Malades en collaboration avec la Mansoura University Children's Hospital (Egypte) a démontré qu'une chirurgie précoce par thoracoscopie des MPC avant la survenue d'une infection pulmonaire comporte de meilleures chances de succès avec un temps opératoire plus court et des suites post-opératoires plus simples.

Plus d'infos : [Thoracoscopic surgery for congenital lung malformations: Does previous infection really matter?](#)

Elhattab A, Elsaied A, Wafa T, Jugie M, Delacourt C, Sarnacki S, Aly K, Khen-Dunlop N. J Pediatr Surg. 2021 Nov;56(11):1982-1987.

L'IMPLICATION DU CFTR DANS LE DÉVELOPPEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE (HTAP)

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare caractérisée par une obstruction vasculaire à l'origine de l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires. Le mécanisme de survenue de l'HTAP est complexe et implique une réduction du relâchement (on parle de relaxation) de l'artère pulmonaire. En effet, les fonctions des cellules vasculaires pulmonaires et des cellules ventriculaires cardiaques droites sont régulées par de nombreux canaux ioniques.

Parmi eux, CFTR (pour cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), un canal permettant le transport des ions chlorures à travers les membranes épithéliales pulmonaires, dont le dysfonctionnement ou l'absence est responsable de la fibrose kystique (ou mucoviscidose). Le CFTR est également exprimé dans les artères pulmonaires et il a été démontré qu'il contrôle la relaxation de manière indépendante de l'endothélium.

Au sein de l'UMR_S999 Inserm/Université Paris-Saclay, l'équipe de Fabrice Antigny a récemment étudié le rôle du CFTR dans la pathogenèse de l'HTAP en utilisant des modèles de tissus humains et animaux. Ils ont démontré que l'expression de CFTR est fortement diminuée dans les cellules musculaires lisses et endothéliales de l'artère pulmonaire, à la fois chez les patients atteints d'HTAP idiopathique et les rats atteints d'hypertension pulmonaire induite par la monocrotaline. Par ailleurs, le blocage à long terme du CFTR a augmenté de manière significative la pression systolique ventriculaire droite, ce qui était lié à une prolifération importante des cellules vasculaires pulmonaires et a réduit fortement la relaxation de l'artère pulmonaire.

Les relations entre CFTR et HTAP révèlent ainsi des corrélations jusqu'alors ignorées.

Une meilleure compréhension de l'implication des canaux ioniques dans le développement de l'HTAP, pourrait ouvrir la voie à de nouvelles approches thérapeutiques dans cette maladie rare.

Pour + d'infos : [Involvement of CFTR in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension](#)

Le Ribeuz H, To L, Ghigna MR, Martin C, Nagaraj C, Dreano E, Rucker-Martin C, Girerd B, Bouligand J, Pechoux C, Lambert M, Boet A, Issard J, Mercier O, Hoetzenecker K, Manoury B, Becq F, Burgel PR, Cottart CH, Olschewski A, Sermet-Gaudelus I, Perros F, Humbert M, Montani D, Antigny F. Eur Respir J. 2021 Nov 25;58(5):2000653.

L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE TOUCHE DAVANTAGE LES FEMMES QUE LES HOMMES : IMPLICATION DES ŒSTROGÈNES ?

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est caractérisée une pression pulmonaire élevée (supérieure à 20 millimètres de mercure (mmHg)). Cette pression impose également un effort au cœur droit qui doit pomper davantage pour amener du sang dans les poumons. Après un certain temps, le cœur droit devient moins performant et se dilate : c'est l'insuffisance cardiaque droite.

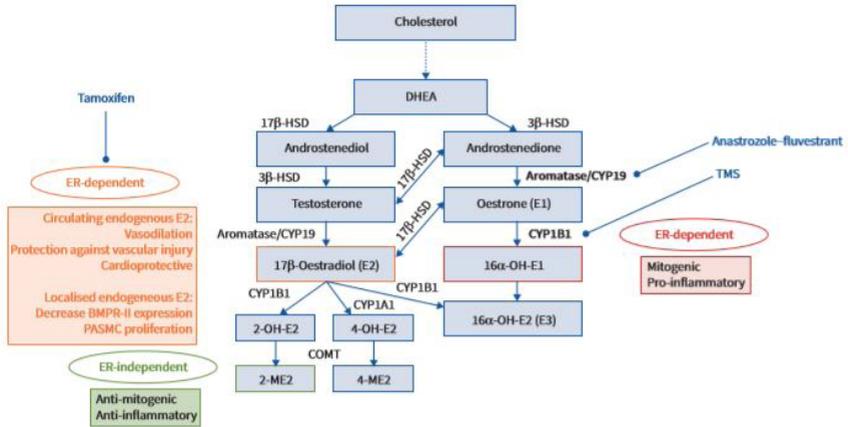
Les données de nombreux registres internationaux ont pointé une prédominance féminine, allant de 56 % à 86 %, définissant le sexe féminin comme un facteur de risque d'HTAP. Cela a suscité un intérêt particulier pour l'implication hormonale dans le mécanisme de la maladie. Plusieurs modèles expérimentaux ont démontré des effets à la fois protecteurs et délétères des œstrogènes, suggérant que des mécanismes complexes participent à la pathogenèse de l'HTAP. En effet, les métabolites des œstrogènes ainsi que les récepteurs et les enzymes impliqués dans les voies de signalisation des œstrogènes et les spécificités associées telles que la mutation du gène *BMPR2* contribuent au développement de l'HTAP, plus spécifiquement chez les femmes. À l'inverse, les femmes ont une meilleure fonction ventriculaire droite, ce qui se traduit par un meilleur pronostic.

De nombreuses études ont exploré la voie des œstrogènes afin d'établir de nouveaux traitements ciblés contre l'HTAP (voir figure ci-dessous). Pour cela, elles ont exploré la privation d'œstrogènes chez les patientes atteints d'HTAP (en utilisant des inhibiteurs tels que le fulvestrant et l'anastrozole). Plusieurs essais cliniques qui évaluent des thérapies ciblant les voies hormonales sont en cours, tels que l'essai T3PAH, qui étudie l'effet du tamoxifène, un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes dans le traitement de l'HTAP.

En outre, chez les jeunes femmes atteintes d'HTAP, la contraception revêt une importance particulière, étant donné que la grossesse chez ces patientes est fortement déconseillée en raison du risque de défaillance cardiaque droite et de décès. Lorsque les mesures de contraception échouent, les femmes enceintes ont besoin d'une approche multidisciplinaire dans des centres experts et l'accouchement doit être bien planifié avec une approche individualisée.

Ainsi, une meilleure compréhension du rôle des œstrogènes dans le développement de l'HTAP chez les femmes peut se traduire par un meilleur pronostic et une meilleure qualité de vie.

Hypertension Pulmonaire (HTP)



Les Œstrogènes et ses métabolites (17β-œstradiol, 16α-hydroxyœstrone (OH-E1) et 2-méthoxyœstradiol (ME2)) ainsi que les enzymes (aromatase et CYP1B1) semblent jouer un rôle majeur dans la prédominance féminine de l'HTAP. Les cibles potentielles pour le traitement de l'HTAP sont indiquées en bleu.

DHEA : déhydroépiandrosténone ; HSD : hydroxystéroïde déshydrogénase ; OH-E2 : l'hydroxyœstradiol ; 16α-OH-E2 : 16α-hydroxyœstradiol (œstriol) ; ER : récepteur aux œstrogènes ; BMPR : bone morphogenetic protein receptor ; PASM C : cellule musculaire lisse de l'artère pulmonaire ; TMS : 2,3',4'5'-tétraméthoxystilbène.

Pour + d'infos : [Sex and gender in pulmonary arterial hypertension.](#)

Cheron C, McBride SA, Antigny F, Girerd B, Chouchana M, Chaumais MC, Jais X, Bertoletti L, Sitbon O, Weatherald J, Humbert M, Montani D. Eur Respir Rev. 2021 Nov 8;30(162):200330.

LA SATURATION ARTÉRIELLE EN OXYHÉMOGLOBINE (SAO₂)* CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE SOUS TRAITEMENTS SPÉCIFIQUES

Les traitements spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) se sont avérés efficaces dans de nombreux essais randomisés contrôlés. Ils ont pour cible l'une des trois voies principales à l'origine de la dysfonction endothéliale artérielle pulmonaire impliquant la prostacycline, l'endothéline-1 et le monoxyde d'azote. Ces traitements, qui ont une action principalement vasodilatatrice, peuvent entraîner une diminution de la saturation artérielle en oxyhémoglobine (SaO₂) chez certains patients. Afin de déterminer si un pourcentage significatif de patients présentait une diminution de la SaO₂ de 3 % ou plus sous l'effet des traitements spécifiques de l'HTAP, une étude rétrospective a été menée à partir des données de 719 patients atteints d'HTAP issus du registre national de l'hypertension pulmonaire.

173 (24 %) patients ont connu une diminution significative de la SaO₂ sous traitement spécifique. Ces derniers étaient plus âgés au moment du diagnostic, présentaient une DLCO plus basse et une distance au test de marche de six minutes plus courte. Le pourcentage de patients répondant aux critères de faible risque ESC/ERS lors de la réévaluation était significativement plus bas chez ceux ayant une diminution de 3 % ou plus de la SaO₂ et davantage de patients ont débuté une oxygénothérapie de longue durée dans ce groupe. Cette étude souligne l'intérêt de la mesure de la SaO₂ au diagnostic et lors de la réévaluation, en air ambiant et au repos, qui pourrait être un outil non invasif de réévaluation des patients atteints d'HTAP.

*La valeur donnée par l'oxymètre de pouls est appelée « saturation pulsée de l'hémoglobine en oxygène, ou SpO₂ », pour la distinguer de la saturation artérielle de l'hémoglobine en O₂, mesurée par les gaz du sang (SaO₂).

Plus d'infos : [Outcomes of patients with decreased arterial oxyhaemoglobin saturation on pulmonary arterial hypertension drugs.](#)

Valentin S, Maurac A, Sitbon O, Beurnier A, Gomez E, Guillaumot A, Textoris L, Fay R, Savale L, Jaïs X, Montani D, Picard F, Mornex JF, Prevot G, Chabot F, Humbert M, Chaouat A. Eur Respir J.

2021 Nov 4;58(5):2004066. 987U6

ÉTUDE [ARROW](#) : LE SELONSERTIB INEFFICACE DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE

Le selonsertib est un inhibiteur de l'activité de la kinase 1, régulatrice du signal d'apoptose (ASK1 : apoptosis signal-regulating kinase 1). Les données précédemment obtenues sur des modèles précliniques et de tissus pulmonaires humains ont suggéré que le stress oxydatif et l'augmentation de l'activité de l'ASK1 pourraient jouer un rôle clé dans le développement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

Un essai de phase II randomisé, en double aveugle, versus placebo a été mené auprès de 151 patients atteints d'HTAP dans 46 centres (Canada, France, Allemagne, Italie, Pays-Bas, Espagne, Royaume-Uni et États-Unis) pour évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérance du selonsertib dans le traitement de l'HTAP.

Les résultats publiés récemment dans la revue *The Lancet Respiratory Medicine* font état de son inefficacité dans le traitement de cette maladie rare. En effet, son administration orale quotidienne pendant 24 semaines n'a pas entraîné de réduction significative des résistances vasculaires pulmonaires (RVP), ni d'amélioration clinique chez les patients atteints d'HTAP, mais il s'est avéré sûr et bien toléré. Bien que ces données ne soutiennent pas l'utilisation clinique du selonsertib dans l'HTAP, une étude plus approfondie du ciblage de la voie ASK1–p38 dans l'HTAP est justifiée.

Plus d'infos : [Selonsertib in adults with pulmonary arterial hypertension \(ARROW\): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial.](#)

Rosenkranz S, Feldman J, McLaughlin VV, Rischard F, Lange TJ, White RJ, Peacock AJ, Gerhardt F, Ebrahimi R, Brooks G, Satler C, Frantz RP; ARROW Study Group. *Lancet Respir Med.* 2022 Jan;10(1):35-46.

ÉTUDE NEBULAMB : L'AMPHOTÉRICINE-B LIPOSOMALE NÉBULISÉE COMME TRAITEMENT D'ENTRETIEN DANS L'ASPERGILLOSE BRONCHO-PULMONAIRE ALLERGIQUE ?

L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) est une maladie pulmonaire rare causée par un champignon du genre *Aspergillus* (le plus souvent *Aspergillus fumigatus*). Ce dernier prolifère dans le sol, la végétation en décomposition, les aliments, les poussières et l'eau. Ce champignon peut coloniser les voies aériennes au cours de certaines maladies respiratoires chroniques, le plus souvent l'asthme et la mucoviscidose, mais aussi la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). L'ABPA est marquée par la survenue des exacerbations (« poussées » de la maladie respiratoire) et parfois le développement de bronchectasies (ou dilataion des bronches). Le pronostic de l'ABPA est directement associé au contrôle des exacerbations et l'objectif principal du traitement est de diminuer leur fréquence et leur durée.

Le traitement actuellement utilisé associant itraconazole (antifongique) et corticothérapie comporte de nombreuses limites. L'intérêt de la nébulisation de l'amphotéricine B liposomale (LAmB) est d'obtenir des concentrations *in situ* élevées, de s'affranchir des interactions médicamenteuses et de limiter l'émergence de souches résistantes aux azolés.

Dans ce contexte, une étude clinique randomisée, contrôlée, en simple aveugle, a évalué le bénéfice potentiel de la LAmB nébulisée sur le contrôle des exacerbations d'un traitement d'entretien succédant à un traitement d'attaque. Elle a été menée dans 30 centres en France. Un total de 139 patients avec ABPA contrôlé après un traitement d'attaque de 4 mois (corticostéroïdes et itraconazole) ont été randomisés pour recevoir de l'amphotéricine-B liposomale nébulisée ou un placebo pendant 6 mois. La première exacerbation clinique sévère est survenue chez 50,8 % de patients recevant la LAmB nébulisée versus 51,3 % sous placebo. Toutefois, le délai moyen avant la première exacerbation clinique sévère était plus long dans le groupe recevant le traitement, et les taux d'immunoglobuline-E (IgE) (biomarqueur de l'activité biologique de l'ABPA) et les précipitines anti-*Aspergillus* étaient significativement réduits chez ces patients traités. Ainsi, dans l'ABPA, le traitement d'entretien utilisant la LAmB nébulisée n'a pas réduit le risque d'exacerbation clinique sévère. Néanmoins, les résultats positifs des critères secondaires suggèrent des perspectives de recherches ultérieures.

Plus d'infos : [Nebulised liposomal-amphotericin-B as maintenance therapy in ABPA: a randomised, multicentre, trial.](#)

Godet C, Couturaud F, Marchand-Adam S, Pison C, Gagnadoux F, Blanchard E, Taillé C, Philippe B, Hirschi S, Andréjak C, Bourdin A, Chenivresse C, Dominique S, Bassinet L, Murris-Espin M, Rivière F, Garcia G, Caillaud D, Blanc FX, Goupil F, Bergeron A, Gondouin A, Frat JP, Flament T, Camara B, Priou P, Brun AL, Laurent F, Ragot S, Cadranel J; NebuLamb* study group and GREPI network.

Eur Respir J. 2021 Nov 11:2102218.

CIBLER LE SQUELETTE DE LA CELLULE POUR PRÉVENIR LA FIBROSE PULMONAIRE

Toutes les cellules possèdent un squelette intérieur, constitué notamment de fibres d'actine, une protéine très abondante, permettant de contrôler l'architecture des cellules et leur remodelage. Les fibres d'actine dites « branchées » se forment grâce à une machinerie moléculaire, appelée « complexe Arp2/3 », qui peut contribuer à la synthèse de collagène et à la fibrogenèse pulmonaire. En effet, la fibrose est un processus pathologique caractérisé par l'accumulation de matrice extracellulaire conduisant à la déformation physique et à la perte de la fonctionnalité du tissu. La différenciation des cellules mésenchymateuses du poumon, incluant l'expression accrue du collagène-1 (COL1) et de l'actine du muscle lisse (ACTA2) est un mécanisme majeur de la fibrose pulmonaire.

Une équipe de l'UMR INSERM U 1100 - UFR de Médecine à Tours, s'est intéressée au rôle du cytosquelette d'actine dans la différenciation des cellules mésenchymateuses au cours de la fibrose pulmonaire. Ainsi, elle a démontré que l'expression du complexe Arp2/3 est augmentée dans les cellules mésenchymateuses du poumon et dans le poumon de souris exposées à la bléomycine (un médicament anti-cancéreux induisant une fibrose pulmonaire). De surcroît, l'inhibition du complexe Arp2/3 par la petite molécule CK666 bloque l'expression du collagène (COL1 et ACTA2) dans les fibroblastes pulmonaires, et empêche le développement de la fibrose pulmonaire induite par la bléomycine chez la souris.

En conséquence, l'inhibition du complexe Arp2/3 pourrait représenter une nouvelle thérapie intéressante pour les maladies pulmonaires interstitielles fibreuses telles que la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI).

Plus d'infos : [Inhibition of the Arp2/3 complex represses human lung myofibroblast differentiation and attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis.](#)

Mergault C, Lisée F, Tiroille V, Magnien M, Parent C, Lenga Mabonda W, Sizaret D, Jaillet M, Crestani B, Marchand-Adam S, Plantier L. Br J Pharmacol. 2022 Jan;179(1):125-140.

TRANSPLANTATION PULMONAIRE DANS LA FIBROSE PULMONAIRE ASSOCIÉE AUX MUTATIONS DE TÉLOMÉRASE : QUELLE INDICATION ?

Les mutations germinales des gènes impliqués dans la biologie des télomères constituent la première cause identifiée de fibrose pulmonaire familiale. La perte de la fonction protectrice de ces structures entraîne un arrêt de la réplication cellulaire et un épuisement de certaines sous-populations de cellules, menant au développement possible de fibroses pulmonaires ainsi que des pathologies hématologiques, hépatiques et cutanées. Au niveau pulmonaire, les téloméropathies se manifestent sous forme d'une fibrose précoce et rapidement progressive, menant à l'insuffisance respiratoire terminale.

Chez les patients présentant une fibrose pulmonaire liée à des mutations des gènes de la télomérase, la transplantation pulmonaire (TP) est envisagée avec une certaine inquiétude du fait notamment de la présence d'anomalies hématologiques fréquemment associées. C'est donc avec intérêt que les données portant sur les déterminants de la survie après transplantation pulmonaire chez les receveurs porteurs de telles mutations étaient attendues.

Entre 2009 et 2018, 38 patients porteurs de mutations des gènes de la télomérase (*TERT* : n = 23 ; *TERC* : n = 9 et *RTEL1* : n = 6) recevant une TP ont été inclus dans une étude de cohorte rétrospective multicentrique menée par le réseau OrphaLung. L'âge moyen au moment de la TP était de 54 ans (intervalle 46 – 59 ans) ; 68 % étaient des hommes et 71 % avaient une fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Lors du diagnostic de fibrose pulmonaire, 74 % de patients avaient une maladie hématologique, dont huit, une myélodysplasie (une maladie caractérisée par la production insuffisante de cellules sanguines saines par la moelle osseuse). Le risque de décès après TP était augmenté chez les patients atteints de myélodysplasie ou de syndrome des télomères courts avant la TP.

Cette étude apporte des informations importantes pour les patients atteints fibrose pulmonaire associée aux mutations de télomérase. En effet, la survie observée justifie le recours possible à une TP chez ces patients, en absence de maladies co-existantes (à la maladie pulmonaire) telles que la myélodysplasie.

Plus d'infos : [Determinants of survival after lung transplantation in telomerase-related gene mutation carriers: A retrospective cohort.](#)

Phillips-Houlbracq M, Mal H, Cottin V, Gauvain C, Beier F, Sicre de Fontbrune F, Sidali S, Mornex JF, Hirschi S, Roux A, Weisenburger G, Roussel A, Wémeau-Stervinou L, Le Pavec J, Pison C, Marchand Adam S, Froidure A, Lazor R, Naccache JM, Jouneau S, Nunes H, Reynaud-Gaubert M, Le Borgne A, Boutboul D, Ba I, Boileau C, Crestani B, Kannengiesser C, Borie R; OrphaLung Network. Am J Transplant. 2021 Dec 1.

UNE ÉTUDE COLLABORATIVE FRANCO-GRECQUE SUR LES RELATIONS GÉNOTYPE-PHÉNOTYPE* DANS LA FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE HÉRÉDITAIRE

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la pneumopathie infiltrante diffuse (PID) la plus fréquente. Plusieurs facteurs de risques sont décrits, tels que l'exposition au tabac et à des poussières de métal ou de bois. Le caractère familial de certains cas est reconnu depuis les années 1950. La prévalence de la FPI est rare dans la population générale, alors que 2 à 20 % des patients atteints de FPI présentent au moins un apparenté atteint de PID, ce qui suggère une prédisposition génétique. Ces formes familiales de fibrose se regroupent sous le dénominateur de fibrose pulmonaire familiale (FPF) et se définissent par la présence d'une PID chez au moins 2 individus d'une même famille.

La compréhension des mécanismes génétiques impliqués dans ces maladies a permis de mettre à jour plusieurs polymorphismes prédisposant à leur développement. Le plus commun se situe au niveau du gène *MUC5B* (variant à « risque » rs35705950-T) codant pour la mucine 5B. Hormis ces polymorphismes, plusieurs affections monogéniques, touchant principalement des gènes impliqués dans le surfactant et dans la biologie des télomères, peuvent causer le développement de fibrose pulmonaire chez les patients porteurs de mutations pathogènes.

Une étude collaborative franco-grecque (Gen-Phen-Re-GreekS) a porté sur l'identification des composants génétiques et des caractéristiques de patients inclus dans la cohorte nationale grecque de FPI avec une suspicion d'héritabilité. Ainsi, ont été analysées les données de 150 patients atteints de FPF, d'une maladie autre que pulmonaire (personnelle-familiale) évoquant un syndrome des télomères courts et/ou d'une FPI chez le sujet jeune.

Les résultats de ce travail collaboratif démontrent la complexité, l'hétérogénéité et la multiplicité des composants génétiques. Les patients porteurs de l'allèle à « risque » *MUC5B* rs35705950-T seul, ou en combinaison avec des variations pathogènes des télomères, présentaient un meilleur pronostic. En effet, les différences observées dans le délai jusqu'au décès peuvent être liées à divers mécanismes pathogéniques de la FPI impliquant des soins « personnalisés », motivés par l'étude des génotypes dans un avenir proche.

*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 » (tels que les manifestations de la maladie).

Plus d'infos : [Genotype-Phenotype Relationships in Inheritable Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Greek National Cohort Study.](#)

Manali ED, Kannengiesser C, Borie R, Ba I, Bouros D, Markopoulou A, Antoniou K, Kolilekas L, Papaioannou AI, Tzilas V, Tzouveleki A, Daniil Z, Fouka E, Papakosta D, Xyfteri A, Karakatsani A, Loukides S, Korbila I, Tomos IP, Konstantinidis AK, Gogali A, Steiropoulos P, Papanikolaou IC, Bazaka C, Haritou A, Vassilakopoulos T, Maniati M, Kagouridis K, Markozannes E, Bouros E, Rampiadou C, Kounti G, Trachalaki A, Dimeas I, Karampitsakos T, Lyberopoulos P, Malamadakis N, Spyropoulou S, Revy P, Lainey E, Dieudé P, Rebah K, Ménard C, Oudin C, Masson C, Plessier A, Legendre M, Nathan N, Coulomb-L'Hermine A, Clement A, Amselem S, Boileau C, Crestani B, Papiiris S; Greek Group of ILD Investigators. *Respiration*. 2022 Jan 25:1-13.

INFLUENCE DU GENRE SUR LES CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ATTEINTS DE FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE INCLUS DANS LA COHORTE FRANÇAISE RADICO-PID

Il existe de plus en plus de preuves de différences phénotypiques entre les femmes et les hommes atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Pour confirmer ces résultats, une étude a été menée par le Pr Vincent Cottin (coordonnateur du centre de référence coordonnateur des maladies pulmonaires rares - OrphaLung, Hôpital Louis Pradel, Lyon) avec le réseau OrphaLung auprès de 724 patients atteints de FPI inclus dans la cohorte française multicentrique RaDiCo-PID, dont l'objectif est de caractériser les différences phénotypiques sexospécifiques.

Dans cette cohorte, 82,9 % de patients étaient des hommes. L'analyse des données a fourni des preuves que l'emphysème, la réduction du volume pulmonaire et les signes de fibrose au scanner (nid d'abeille) sont des caractéristiques plus courantes chez les hommes que chez les femmes. Fait intéressant, cette étude suggère que les femmes ont une qualité de vie plus faible malgré une meilleure fonction pulmonaire, soulignant l'aspect multidimensionnel de la qualité de vie dans la FPI.

Plus d'infos : [Impact of Gender on the Characteristics of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Included in the RaDiCo-ILD Cohort.](#)

Cottin V, Gueguen S, Jouneau S, Nunes H, Crestani B, Bonniaud P, Wémeau-Stervinou L, Reynaud-Gaubert M, Israël-Biet D, Cadranel J, Marchand-Adam S, Quétant S, Hirschi S, Montani D, Gamez AS, Chevereau M, Dufaure-Garé I, Amselem S, Clement A; OrphaLung and RespiFil Networks. Respiration. 2022;101(1):34-45.

SARCOÏDOSE CHEZ LES ENFANTS : IMPLICATION DE L'ENVIRONNEMENT ?

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.

Le Dr Nadia Nathan (centre de référence coordonnateur des maladies respiratoires rares – RespiRare, Hôpital Armand Trousseau- AP-HP) et le Groupe Sarcoïdose Francophone (GSF) ont étudié la relation entre l'exposition à la poussière d'origine minérale (poussières de métal, talc, etc.) et la sarcoïdose pédiatrique. 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.

Leurs résultats de l'étude PEDIASARC publiés dans la revue Thorax, démontrent que 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 le domaine du bâtiment, 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. En revanche, l'étude n'a pas relevé de différence significative en ce qui concerne l'exposition directe des enfants, ainsi que dans l'exposition hors cadre professionnel des co-résidents.

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.

Plus d'infos : [Exposure to inorganic particles in paediatric sarcoidosis: the PEDIASARC study.](#)

Nathan N, Montagne ME, Macchi O, Rosental PA, Chauveau S, Jeny F, Sesé L, Abou Taam R, Brocvielle M, Brouard J, Catinon M, Chapelon-Abrie C, Cohen-Aubart F, Delacourt C, Delestrain C, Deschildre A, Dossier A, Epaud R, Haroche J, Houdouin V, Israel-Biet D, Juvin K, Le Jeune S, Lionnet F, Meinzer U, Mittaine M, Nunes H, Mattioni S, Naccache JM, Odièvre MH, Vincent M, Clement A, Valeyre D, Cavalin C; French Sarcoidosis Group and the Silicosis Research Group. Thorax. 2021 Oct 21: thoraxjnl-2021-217870.

Vous trouverez ci-dessous une sélection d'études cliniques (liste non exhaustive) portant sur les maladies respiratoires rares auxquelles participent des membres de la filière RespiFIL.

Maladie(s) concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal (et/ou promoteur)	Statut, N° clinicaltrials.gov
Anomalies du contrôle ventilatoire	DyspnOndine : Prévalence de la dyspnée au repos et impact de la ventilation non invasive sur les sensations respiratoires chez les patients atteints de syndrome d'hypoventilation centrale congénitale	Dr Marlène Bret INSERM-UPC UMR_S 1158, Service de Pneumologie et Réanimation, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP	En cours de préparation NCT04447196
	TriRespi : Anomalies des échanges gazeux nocturnes chez les patients trisomiques	Dr Jessica Taytard Hôpital Armand Trousseau, AP-HP (Institut Jérôme Lejeune)	En cours de recrutement NCT03903666
	Relations réciproques entre respiration et attention (soutenue, divisée et sélective) chez l'enfant de 6-16 ans atteint de syndrome d'Ondine	Dr Ha Trang (Hôpital Robert Debré, AP-HP) ; Dr Nathalie Angeard (Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP) (Fondation maladies rares)	En cours de recrutement
Anomalies du développement pulmonaire (ADP)	3DLP : Les modèles 3D flexibles préopératoires peuvent-ils faciliter la résection thoroscopique dans la prise en charge des malformations pulmonaires ?	Dr Frédéric Hameury CHU Lyon (PHRC)	En cours de préparation NCT03913416
Bronchiolite oblitérante	RESPPEDOBS : Evaluation de l'efficacité de l'association du Fluticasone Salmérol (SERETIDE®) versus placebo chez les enfants de 6 ans ou plus, allogreffés de moelle présentant un déclin du VEMS de 10 % ou plus par rapport à la greffe	Pr Véronique Houdouin Hôpital Robert Debré, AP-HP (PHRC)	En cours de recrutement NCT04655508
Dyskinésie ciliaire primitive (DCP)	SINCLAR : Suivi longitudinal sur 3 ans de l'index de clairance pulmonaire dans une cohorte d'enfants atteints de dyskinésie ciliaire primitive	Pr Philippe Reix Hospices Civils de Lyon	En cours de préparation

Maladie(s) concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal (et/ou promoteur)	Statut, N° clinicaltrials.gov
Hypertension pulmonaire (HTP)	Efficacité des Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 dans l'Hypertension Pulmonaire Sévère de la Bronchopneumopathie chronique obstructive	Pr David Montani Hôpital Bicêtre, AP-HP Le Kremlin-Bicêtre (PHRC)	En cours de préparation
	Évaluation de l'efficacité et l'innocuité du Ralinepag pour améliorer les résultats du traitement chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire	Dr Matthieu Canuet (CHU Strasbourg) ; Dr Hélène Bouvaist (CHU Grenoble) ; Pr Laurent Bertoletti (CHU Saint-Étienne) ; Pr Ari Chaouat (CHU Nancy) ; Pr Vincent Cottin (Hospices Civils de Lyon) ; Dr Xavier Jaïs (Hôpital Bicêtre, AP-HP) ; Dr Marie-France Seronde (CHU Besançon) ; Pr Francis Couturaud (CHU Brest) ; Dr Pascal De Groot (CHU Lille) ; Dr Bérangère Coltey (Hôpital Nord - CHU Marseille)	En cours de recrutement NCT03626688
	FONCE-HTAP : Fonction cardiaque et capacité d'exercice dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	Pr Laurent Bertoletti CHU de Saint-Étienne	En cours de recrutement NCT02579954
	HEMA-HTP : Évaluation de la tolérance des anticoagulants en cas d'HTP	Pr Laurent Bertoletti CHU de Saint-Étienne	En cours de recrutement NCT02800941
	IMPACT-CTEPH : Étude de l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une bithérapie orale d'emblée (riociguat, macitentan) comparées à celle d'une monothérapie orale standard (riociguat, placebo) avant angioplastie pulmonaire chez des patients atteints d'une hypertension pulmonaire thromboembolique chronique inopérable nouvellement diagnostiquée et n'ayant reçu aucun traitement	Dr Xavier Jaïs Hôpital Bicêtre, AP-HP Le Kremlin-Bicêtre (AP-HP, Janssen, LP)	En cours de recrutement NCT04780932

Maladie(s) concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal (et/ou promoteur)	Statut, N° clinicaltrials.gov
Hypertension pulmonaire (HTP)	<p>Preva-HPTEC : Prévalence de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique après embolie pulmonaire aiguë</p>	<p>Dr Nicolas Meneveau (CHU Besançon) ; Pr Francis Couturaud (CHU Brest) ; Pr Olivier Sanchez (Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP) ; Pr Laurent Bertoletti (CHU Saint-Étienne) (AP-HP, Merck Sharp & Dohme Corp.)</p>	<p>En cours de recrutement NCT03719027</p>
	<p>PLATYPUS : L'objectif est de permettre aux patients atteints d'HTP actuellement traités par un ou des traitement(s) à l'étude [NCT03422328, NCT03904693 et NCT04565990], de continuer à bénéficier du traitement après l'arrêt de l'étude</p>	<p>CHRU Besançon ; CHU Bordeaux ; CHU Caen, CHU de Lyon, CHU Dijon, CHU Grenoble, Hôpital Bicêtre (AP-HP) ; Hôpital Européen Georges Pompidou (AP-HP) ; CHU Lille, CHU Limoges, CHU Marseille ; CHU Montpellier ; CHU Nancy ; CHU Nice ; CHU Rennes ; CHU Rouen ; CHU Saint-Étienne ; CHU Strasbourg ; CHU Toulouse (Actelion)</p>	<p>En cours de préparation NCT05179876</p>
	<p>PROPULS : Étude pronostique de biomarqueurs dans la décompensation aiguë d'HTP</p>	<p>Pr Laurent Savale Hôpital Bicêtre, AP-HP Le Kremlin-Bicêtre (PHRC)</p>	<p>En cours de recrutement NCT03926572</p>
	<p>SOTERIA : étude de suivi à long terme du sotatercept dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)</p>	<p>Pr Arnaud Bourdin (Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier) ; Dr Bruno Degano (CHU Grenoble), Pr David Montani (Hôpital Bicêtre AP-HP) ; Pr Laurent Bertoletti (CHU Saint-Étienne) (Acceleron pharma)</p>	<p>En cours de recrutement NCT04796337</p>

Maladie(s) concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal (et/ou promoteur)	Statut, N° clinicaltrials.gov
Hypertension pulmonaire (HTP)	<p>STELLAR : Sotatercept dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)</p>	<p>Dr Bruno Degano (CHU Grenoble), Pr David Montani (Hôpital Bicêtre, AP-HP) ; Dr Pascal De Groote (CHU Lille) ; Pr Arnaud Bourdin (Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier) ; Dr Delphine Horeau-Langlard (CHU Nantes) ; Dr Pamela Mocerì (Hôpital Bretonneau, Nice) ; Pr Laurent Bertoletti (CHU Saint-Étienne) ; Dr Marianne Riou (CHU Strasbourg) (Acceleron Pharma)</p>	<p>En cours de recrutement NCT04576988</p>
	<p>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</p>	<p>Pr Olivier Sitbon Hôpital Bicêtre, AP-HP Le Kremlin-Bicêtre (Actelion)</p>	<p>Inscription sur invitation NCT03422328</p>
	<p>TOMORROW : Évolution de l'effet du Macitentan sur la progression de la maladie chez les enfants atteints d'hypertension artérielle pulmonaire</p>	<p>Dr Caroline Ovaert (Hôpital de la Timone-Enfants Marseille) ; Pr Damien Bonnet (Hôpital Necker-enfants malades, AP-HP) ; Dr Xavier Iriart (CHU Bordeaux) ; Dr Yves Dulac (Hôpital des Enfants-Toulouse) (Actelion)</p>	<p>En cours de recrutement NCT02932410</p>
<p>Maladies pulmonaires chroniques liées à l'environnement</p>	<p>LIBERTY ABPA AIRED : Évaluation de l'efficacité et l'innocuité du dupilumab chez les participants atteints d'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA)</p>	<p>Regeneron study site : Brest, Grenoble, Le Mans, Hospices Civils de Lyon, Marseille, Montpellier, Paris, Pessac, Reims, Rennes, Tours (Regeneron Pharmaceuticals)</p>	<p>En cours de recrutement NCT04442269</p>

Maladie(s) concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal (et/ou promoteur)	Statut, N° clinicaltrials.gov
Pneumopathies Interstitielles Diffuses (PID)	EXAFIP2 : Évaluation de l'efficacité des corticoïdes comparés au placebo dans le traitement des exacerbations de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)	Dr Jean-Marc Naccache Hôpital Paris-Saint Joseph	
	EXOSOMFPI : Influence des facteurs socio-économiques et environnementaux sur l'histoire naturelle de la fibrose pulmonaire idiopathique	Dr Lucile Sese, Pr Hilario Nunes Hôpital Avicenne, AP-HP (AP-HP et INSERM)	En cours de recrutement NCT04619199
	MacroMARS : Macrophages, GM-CSF et protéinose MARS	Pr Alice Hadchouel-Duvergé Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP	En cours de recrutement NCT04811274
	IMPALA-2 : Évaluation de l'effet du molgramostim inhalé dans la protéinose alvéolaire pulmonaire auto-immune (PAPa)	Pr Vincent Cottin (Hospices Civils de Lyon) ; Pr Stéphane Jouneau (CHU Rennes)	En cours de recrutement NCT04544293
	InPedILD® : Évaluation de l'absorption du nintédanib et sa tolérance chez les enfants et les adolescents atteints de PID	Pr Ralph Epaud (Hôpital Intercommunal de Créteil) ; Dr Rola Abou Taam (Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP), Hôpital Armand Trousseau, AP-HP	Inclusions terminées NCT04093024
	NINTECOR : Nintédanib pour le traitement de la fibrose pulmonaire induite par le coronavirus SARS-CoV-2	Pr Bruno Crestani Hôpital Bichat – Claude Bernard, AP-HP (AP-HP)	En cours de recrutement NCT04541680
	PALIF : Impact des soins palliatifs systémiques sur la qualité de vie, dans la fibrose pulmonaire idiopathique avancée	Dr Boris Duchemann Hôpital Avicenne, AP-HP (AP-HP)	En cours de recrutement NCT03229343

Maladie(s) concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal (et/ou promoteur)	Statut, N° clinicaltrials.gov
<p>Pneumopathies Interstitielles Diffuses (PID)</p>	<p>PET-Fibrosis : Évolution de l'absorption pulmonaire du 18FDG chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique et recevant de la pirfénidone</p>	<p>Pr Bruno Crestani Hôpital Bichat – Claude Bernard, AP-HP (AP-HP)</p>	<p>En cours de recrutement NCT03692481</p>
	<p>PROGRESSION-IPF : Gestion progressive dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)</p>	<p>Pr Vincent Cottin Hospices Civils de Lyon (Hospices Civils de Lyon)</p>	<p>En cours de recrutement NCT03939520</p>
	<p>Zephyrus II : Efficacité et innocuité du pamrevlumab chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)</p>	<p>Dr Julie Traclet (Hospices Civils de Lyon) ; Pr Emmanuel Bergot (CHU Caen) ; Pr Philippe Bonniaud (CHU Dijon) ; Pr Arnaud Bourdin (CHU Montpellier) ; Pr Charles-Hugo Marquette (CHU Nice) ; Pr Bruno Crestani (Hôpital Bichat - Claude Bernard, AP-HP) ; Pr Stéphane Jouneau (CHU Rennes) ; Pr Sylvain Marchand-Adam (CHU Tours) (FibroGen)</p>	<p>En cours de recrutement NCT04419558</p>
	<p>Évaluation de l'efficacité, l'innocuité et la tolérance du BMS-986278 chez les participants atteints de fibrose pulmonaire</p>	<p>Pr Hilario Nunes (Hôpital Avicenne, AP-HP) ; Pr Vincent Cottin (Hospices Civils de Lyon) ; Pr Philippe Bonniaud (CHU Dijon) ; Pr Martine Reynaud-Gaubert (CHU Marseille) ; Pr Dominique Israël-Biet (Hôpital Européen Georges Pompidou – AP-HP) ; Pr Bruno Crestani (Hôpital Bichat Claude Bernard, AP-HP) ; Pr Stéphane Jouneau (CHU Rennes) ; Dr Grégoire Prevot (CHU Toulouse) (Bristol-Myers Squibb)</p>	<p>En cours de recrutement NCT04308681</p>

Maladie(s) concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal (et/ou promoteur)	Statut, N° clinicaltrials.gov
Pneumopathies Interstitielles Diffuses (PID)	Étude de la variabilité du diagnostic des PID entre praticiens pédiatriques et adultes	Pr Ralph Epaud Hôpital Intercommunal de Créteil	En cours de recrutement
	Utilisation de l'échographie thoracique pour le diagnostic et le suivi des PID pédiatriques	Dr Céline Delestrain, Dr Michaël Shum Hôpital Intercommunal de Créteil	En cours de recrutement

Cohortes et registres

Vous trouverez ci-dessous les registres et cohortes nationaux et internationaux sur les maladies respiratoires rares en cours d'inclusion :

Sujet	Investigateur principal	Stade
CONEDAT Collection biologique des emphysemateux déficitaires en alpha-1-antitrypsine	Pr Jean-François Mornex Hospices Civils de Lyon	Inclusion en cours
GATA-2 Déficit en GATA-2	Pr Stéphane Jouneau CHU Rennes	Inclusion en cours
RaDiCo-DCP Cohorte nationale sur les dyskinésies ciliaires primitives (DCP) : annotation phénotypique approfondie des niveaux de sévérité des patients et corrélations phénotype/génotype pour une amélioration de la prise en charge	Pr Bernard Maitre Hôpital Intercommunal de Créteil	Inclusion en cours
RaDiCo-PID Cohorte nationale sur les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) de l'enfant au sujet âgé : déterminants génétiques et environnementaux	Pr Serge Amselem (Hôpital Armand Trousseau, AP-HP) ou Pr Vincent Cottin (Hospices Civils de Lyon)	Inclusion en cours
eurlPFreg Registre européen sur les maladies pulmonaires interstitielles – Fibrose pulmonaire idiopathique	Pr Andreas Guenther Université de Giessen, Allemagne	Inclusion en cours
chILD-EU Register Registre international sur les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) de l'enfant	Pr Matthias Griese Université de Munich, Allemagne	Inclusion en cours
RE-LAM-CE Registre français des lymphangioléiomyomatoses	Pr Vincent Cottin Hospices Civils de Lyon	Inclusion en cours
Registre HTAP Registre français de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	Pr Olivier Sitbon Hôpital Bicêtre, AP-HP Le Kremlin-Bicêtre	Inclusion en cours
REMAPAR Registre des malformations congénitales de Paris	Babak Khoshnood (babak.khoshnood@inserm.fr) ou Nathalie Lelong (nathalie.lelong@inserm.fr)	Inclusion en cours

Vous trouverez ci-dessous les publications scientifiques récentes sur les maladies respiratoires rares auxquelles ont participé les membres (cliniciens et chercheurs) de la filière (liste non exhaustive - de juillet 2021 à janvier 2022) :

ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT PULMONAIRE (ADP)

[Thoracoscopic surgery for congenital lung malformations: Does previous infection really matter?](#)

Elhattab A, Elsaied A, Wafa T, Jugie M, Delacourt C, Sarnacki S, Aly K, Khen-Dunlop N.
J Pediatr Surg. 2021 Nov;56(11):1982-1987.

[Predicting the risk of respiratory distress in newborns with congenital pulmonary malformations](#)

Delacourt C, Bertille N, Salomon LJ, Rashenas M, Benachi A, Bonnard A, Choupeaux L, Fouquet V, Goua V, Hameury F, Hervieux E, Jouannic JM, Khen-Dunlop N, Le Bouar G, Massardier J, Roditis L, Rosenblatt J, Sartor A, Thong-Vanh C, Lelong N, Khoshnood B; MALFPULM study group.
Eur Respir J. 2021 Jul 15:2100949.

ANOMALIES DU CONTROLE RESPIRATOIRE

[Obstructive Apneas in a Mouse Model of Congenital Central Hypoventilation Syndrome.](#)

Madani A, Pitollat G, Sizun E, Cardoit L, Ringot M, Bourgeois T, Ramanantsoa N, Delclaux C, Dager S, d'Ortho MP, Thoby-Brisson M, Gallego J, Matrot B.
Am J Respir Crit Care Med. 2021 Nov 15;204(10):1200-1210

DILATATION DES BRONCHES OU BRONCHECTASIES (NON CF, NON DCP)

[Management of early infection with Pseudomonas aeruginosa in adults with bronchiectasis: A survey of French pulmonologist's practices](#)

Schlemmer F, Murriss-Espin M, Douvry B, Bergeron A, Burgel PR, Andrejak C, Maitre B.
Respir Med Res. 2021 Sep 9;80:100859.

[Robotic lobectomy in children with severe bronchiectasis: A worthwhile new technology](#)

Durand M, Musleh L, Vatta F, Orofino G, Querciagrossa S, Jugie M, Bustaret O, Delacourt C, Sarnacki S, Blanc T, Khen-Dunlop N.
J Pediatr Surg. 2021 Sep;56(9):1606-1610.

[European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis](#)

Chang AB, Fortescue R, Grimwood K, Alexopoulou E, Bell L, Boyd J, Bush A, Chalmers JD, Hill AT, Karadag B, Midulla F, McCallum GB, Powell Z, Snijders D, Song WJ, Tonia T, Wilson C, Zacharasiewicz A, Kantar A.
Eur Respir J. 2021 Aug 26;58(2):2002990.

DYSKINESIES CILIAIRES PRIMITIVES (DCP)

[Impact of a rare respiratory diseases reference centre set-up on primary ciliary dyskinesia care pathway.](#)

Epaud S, Epaud R, Salaün-Penquer N, Belozertseva E, Remus N, Douvry B, Bequignon E, Coste A, Prulière-Escabasse V, Schlemmer F, Jung C, Ortala M, Maitre B, Delestrain C.

Eur Respir J. 2022 Jan 13;59(1):2102413.

[Ciliary Videomicroscopy: A Long Beat from the European Respiratory Society Guidelines to the Recognition as a Confirmatory Test for Primary Ciliary Dyskinesia](#)

Bricmont N, Alexandru M, Louis B, Papon JF, Kempeneers C.

Diagnostics (Basel). 2021 Sep 17;11(9):1700.

[Etiological Work-Up for Adults with Bronchiectasis: A Predictive Diagnostic Score for Primary Ciliary Dyskinesia and Cystic Fibrosis](#)

Schlemmer F, Hamzaoui A, Zebachi S, Le Thuaut A, Mangiapan G, Monnet I, Boudjema A, Jabot L, Housset B, Bastuji-Garin S, Bassinet L, Maitre B.

J Clin Med. 2021 Aug 6;10(16):3478.

[Topological data analysis reveals genotype-phenotype relationships in primary ciliary dyskinesia](#)

Shoemark A, Rubbo B, Legendre M, Fassad MR, Haarman EG, Best S, Bon ICM, Brandsma J, Burgel PR, Carlsson G, Carr SB, Carroll M, Edwards M, Escudier E, Honoré I, Hunt D, Jouvion G, Loebinger MR, Maitre B, Morris-Rosendahl D, Papon JF, Parsons CM, Patel MP, Thomas NS, Thouvenin G, Walker WT, Wilson R, Hogg C, Mitchison HM, Lucas JS.

Eur Respir J. 2021 Aug 5;58(2):2002359.

[International BEAT-PCD consensus statement for infection prevention and control for primary ciliary dyskinesia in collaboration with ERN-LUNG PCD Core Network and patient representatives](#)

Marthin JK, Lucas JS, Boon M, Casaulta C, Crowley S, Destouches DMS, Eber E, Escribano A, Haarman E, Hogg C, Maitre B, Marsh G, Martinu V, Moreno-Galdó A, Mussaffi H, Omran H, Pohunek P, Rindlisbacher B, Robinson P, Snijders D, Walker WT, Yiallourous P, Johansen HK, Nielsen KG.

ERJ Open Res. 2021 Aug 2;7(3):00301-2021.

[Breath-holding and tidal breathing nasal NO to screen children for Primary Ciliary Dyskinesia](#)

Beydon N, Tamalet A, Escudier E, Legendre M, Thouvenin G.

Pediatr Pulmonol. 2021 Jul;56(7):2242-2249.

FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE (FPI)

[Genotype-Phenotype Relationships in Inheritable Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Greek National Cohort Study.](#)

Manali ED, Kannegiesser C, Borie R, Ba I, Bouros D, Markopoulou A, Antoniou K, Kolilekas L, Papaioannou AI, Tzilas V, Tzouveleakis A, Daniil Z, Fouka E, Papakosta D, Xyfteri A, Karakatsani A, Loukides S, Korbila I, Tomos IP, Konstantinidis AK, Gogali A, Steiropoulos P, Papanikolaou IC, Bazaka C, Haritou A, Vassilakopoulos T, Maniati M, Kagouridis K, Markozannes E, Bouros E, Rampiadou C, Kounti G, Trachalaki A, Dimeas I, Karampitsakos T, Lyberopoulos P, Malamadakias N, Spyropoulou S, Revy P, Lainey E, Dieudé P, Rebah K, Ménard C, Oudin C, Masson C, Plessier A, Legendre M, Nathan N, Coulomb-L'Hermine A, Clement A, Amselem S, Boileau C, Crestani B, Papiris S; Greek Group of ILD Investigators.
Respiration. 2022 Jan 25:1-13.

[Impact of Gender on the Characteristics of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Included in the RaDiCo-ILD Cohort.](#)

Cottin V, Gueguen S, Jouneau S, Nunes H, Crestani B, Bonniaud P, Wémeau-Stervinou L, Reynaud-Gaubert M, Israël-Biet D, Cadranel J, Marchand-Adam S, Quétant S, Hirschi S, Montani D, Gamez AS, Chevereau M, Dufaure-Garé I, Amselem S, Clement A; OrphaLung and RespiFil Networks.
Respiration. 2022;101(1):34-45.

[Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis with Capsule or Tablet Formulations of Pirfenidone in the Real-Life French RaDiCo-ILD Cohort.](#)

Cottin V, Guéguen S, Nunes H, Jouneau S, Crestani B, Bonniaud P, Wemeau L, Israël-Biet D, Reynaud-Gaubert M, Gondouin A, Cadranel J, Marchand-Adam S, Chevereau M, Dufaure-Garé I, Amselem S, Clément A; and the RaDiCo team.
Adv Ther. 2021 Nov 10.

[Idiopathic pulmonary fibrosis: Physician and patient perspectives on the pathway to care from symptom recognition to diagnosis and disease burden](#)

Lancaster L, Bonella F, Inoue Y, Cottin V, Siddall J, Small M, Langley J.
Respirology. 2021 Oct 5.

[Post hoc Analysis of Clinical Outcomes in Placebo- and Pirfenidone-Treated Patients with IPF Stratified by BMI and Weight Loss](#)

Jouneau S, Crestani B, Thibault R, Lederlin M, Vernhet L, Yang M, Morgenthien E, Kirchgassler KU, Cottin V.
Respiration. 2021 Oct 5:1-13.

[Management of Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Specialised and Non-specialised ILD Centres Around the World.](#)

Polke M, Kondoh Y, Wijsenbeek M, Cottin V, Walsh SLF, Collard HR, Chaudhuri N, Avdeev S, Behr J, Calligaro G, Corte TJ, Flaherty K, Funke-Chambour M, Kolb M, Krisam J, Maher TM, Molina Molina M, Morais A, Moor CC, Morisset J, Pereira C, Quadrelli S, Selman M, Tzouveleakis A, Valenzuela C, Vancheri C, Vicens-Zygmunt V, Wälscher J, Wuyts W, Bendstrup E, Kreuter M.
Front Med (Lausanne). 2021 Sep 27;8:699644.

[The Aggregate Index of Systemic Inflammation \(AIS\): A Novel Prognostic Biomarker in Idiopathic Pulmonary Fibrosis](#)

Zinellu A, Collu C, Nasser M, Paliogiannis P, Mellino S, Zinellu E, Traclet J, Ahmad K, Mangoni AA, Carru C, Pirina P, Fois AG, Cottin V.
J Clin Med. 2021 Sep 14;10(18):4134.

[Cyclophosphamide added to glucocorticoids in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis \(EXAFIP\): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial](#)

Naccache JM, Jouneau S, Didier M, Borie R, Cachanado M, Bourdin A, Reynaud-Gaubert M, Bonniaud P, Israël-Biet D, Prévot G, Hirschi S, Lebargy F, Marchand-Adam S, Bautin N, Traclet J, Gomez E, Leroy S, Gagnadoux F, Rivière F, Bergot E, Gondouin A, Blanchard E, Parrot A, Blanc FX, Chabrol A, Dominique S, Gibelin A, Tazi A, Berard L, Brillet PY, Debray MP, Rousseau A, Kerjouan M, Freynet O, Dombret MC, Gamez AS, Nieves A, Beltramo G, Pastré J, Le Borgne-Krams A, Dégot T, Launois C, Plantier L, Wémeau-Stervinou L, Cadranel J, Chenivresse C, Valeyre D, Crestani B, Cottin V, Simon T, Nunes H; EXAFIP investigators and the OrphaLung network.
Lancet Respir Med. 2021 Sep 7: S2213-2600(21)00354-4.

[Impact of Gender on the Characteristics of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Included in the RaDiCo-ILD Cohort](#)

Cottin V, Gueguen S, Jouneau S, Nunes H, Crestani B, Bonniaud P, Wémeau-Stervinou L, Reynaud-Gaubert M, Israël-Biet D, Cadranel J, Marchand-Adam S, Quéétant S, Hirschi S, Montani D, Gamez AS, Chevereau M, Dufaure-Garé I, Amselem S, Clement A; OrphaLung and RespiFil Networks. Respiration. 2021 Sep 2:1-12.

[Inhibition of the Arp2/3 complex represses human lung myofibroblast differentiation and attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis](#)

Mergault C, Lisée F, Tiroille V, Magnien M, Parent C, Lenga Mabonda W, Sizaret D, Jaillet M, Crestani B, Marchand-Adam S, Plantier L. Br J Pharmacol. 2021 Aug 28.

[Air pollution and poverty: a deadly mix in idiopathic pulmonary fibrosis ?](#)

Sesé L, Annesi-Maesano I, Cavalin C, Nunes H.
Eur Respir J. 2021 Aug 12:2101714.

[Gender Differences in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Are Men and Women Equal ?](#)

Sesé L, Nunes H, Cottin V, Israel-Biet D, Crestani B, Guillot-Dudoret S, Cadranel J, Wallaert B, Tazi A, Maître B, Prévot G, Marchand-Adam S, Hirschi S, Dury S, Giraud V, Gondouin A, Bonniaud P, Traclet J, Juvin K, Borie R, Carton Z, Freynet O, Gille T, Planès C, Valeyre D, Uzunhan Y. Front Med (Lausanne). 2021 Aug 5;8:713698.

[Usefulness of Body Composition CT Analysis in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis : A Pilot Study](#)

Jalaber C, Lemerre-Poincloux J, Jouneau S, Rousseau C, Dolou B, Rouag E, Lescoat A, Luque-Paz D, Lucas C, Vernhet L, Thibault R, Lederlin M.
Acad Radiol. 2021 Aug 17: S1076-6332(21)00328-7

[Home spirometry in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: data from the INMARK trial](#)

Noth I, Cottin V, Chaudhuri N, Corte TJ, Johannson KA, Wijsenbeek M, Jouneau S, Michael A, Quaresma M, Rohr KB, Russell AM, Stowasser S, Maher TM; INMARK trial investigators. Eur Respir J. 2021 Jul 8;58(1):2001518.

[Low income and outcome in idiopathic pulmonary fibrosis: An association to uncover](#)

Sesé L, Caliez J, Annesi-Maesano I, Cottin V, Pesce G, Didier M, Carton Z, Israel-Biet D, Crestani B, Dudoret SG, Cadranet J, Wallaert B, Tazi A, Maître B, Prévot G, Marchand-Adam S, Hirschi S, Dury S, Giraud V, Gondouin A, Bonniaud P, Traclet J, Juvin K, Borie R, Bernaudin JF, Valeyre D, Cavalin C, Nunes H; COFI collaborators. Respir Med. 2021 Jul;183:106415.

[Response to letter entitled: Re: Immune checkpoint blockade for patients with lung cancer and idiopathic pulmonary fibrosis](#)

Duchemann B, Pluvy J, Crestani B, Zalcman G, Nunes H. Eur J Cancer. 2021 Jul;151:252-253.

HYPERTENSION PULMONAIRE

[Double-lung transplantation followed by delayed percutaneous repair for atrial septal defect-associated pulmonary arterial hypertension.](#)

Gazengel P, Hascoët S, Amsallem M, Savale L, Montani D, Mercier O, Humbert M, Fadel E, Le Pavec J. Eur Respir J. 2022 Jan 20;59(1):2102388.

[Phenotypic Diversity of Vascular Smooth Muscle Cells in Pulmonary Arterial Hypertension: Implications for Therapy.](#)

Lechartier B, Berrebeh N, Huertas A, Humbert M, Guignabert C, Tu L. Chest. 2022 Jan;161(1):219-231.

[Biological heterogeneity in idiopathic pulmonary arterial hypertension identified through unsupervised transcriptomic profiling of whole blood.](#)

Kariotis S, Jammeh E, Swietlik EM, Pickworth JA, Rhodes CJ, Otero P, Wharton J, Iremonger J, Dunning MJ, Pandya D, Mascarenhas TS, Errington N, Thompson AAR, Romanoski CE, Rischard F, Garcia JGN, Yuan JX, An TS, Desai AA, Coghlan G, Lordan J, Corris PA, Howard LS, Condliffe R, Kiely DG, Church C, Pepke-Zaba J, Toshner M, Wort S, Gräf S, Morrell NW, Wilkins MR, Lawrie A, Wang D; UK National PAH Cohort Study Consortium. Nat Commun. 2021 Dec 7;12(1):7104.

[Hospital costs of Balloon Pulmonary Angioplasty \(BPA\) procedure and management for CTEPH patients: An observational study based on the French national hospital discharge database \(PMSI\).](#)

Cottin V, Bensimon L, Raguideau F, Chaize G, Hakmé A, Levy-Bachelot L, Vainchtock A, Dallongeville J, Bouvaist H, Brenot P. PLoS One. 2021 Dec 7;16(12):e0260483.

[Outcomes of patients with decreased arterial oxyhaemoglobin saturation on pulmonary arterial hypertension drugs.](#)

Valentin S, Maurac A, Sitbon O, Beurnier A, Gomez E, Guillaumot A, Textoris L, Fay R, Savale L, Jaïs X, Montani D, Picard F, Mornex JF, Prevot G, Chabot F, Humbert M, Chaouat A. Eur Respir J. 2021 Nov 4;58(5):2004066.

[Role of Store-Operated Ca²⁺ Entry in the Pulmonary Vascular Remodeling Occurring in Pulmonary Arterial Hypertension.](#)

Masson B, Montani D, Humbert M, Capuano V, Antigny F. Biomolecules. 2021 Nov 27;11(12):1781.

[Preventing the Increase in Lysophosphatidic Acids: A New Therapeutic Target in Pulmonary Hypertension?](#)

Duflot T, Tu L, Leuillier M, Messaoudi H, Groussard D, Feugray G, Azhar S, Thuillet R, Bauer F, Humbert M, Richard V, Guignabert C, Bellien J. Metabolites. 2021 Nov 17;11(11):784.

[Sex and gender in pulmonary arterial hypertension.](#)

Cheron C, McBride SA, Antigny F, Girerd B, Chouchana M, Chaumais MC, Jaïs X, Bertoletti L, Sitbon O, Weatherald J, Humbert M, Montani D. Eur Respir Rev. 2021 Nov 8;30(162):200330.

[External validation of a refined 4-strata risk assessment score from the French pulmonary hypertension Registry.](#)

Boucly A, Weatherald J, Savale L, de Groote P, Cottin V, Prévot G, Chaouat A, Picard F, Horeau-Langlard D, Bourdin A, Jutant EM, Beurnier A, Jevnikar M, Jaïs X, Simonneau G, Montani D, Sitbon O, Humbert M. Eur Respir J. 2021 Nov 4;2102419.

[Involvement of CFTR in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension.](#)

Le Ribeuz H, To L, Ghigna MR, Martin C, Nagaraj C, Dreano E, Rucker-Martin C, Girerd B, Bouligand J, Pechoux C, Lambert M, Boet A, Issard J, Mercier O, Hoetzenecker K, Manoury B, Becq F, Burgel PR, Cottart CH, Olschewski A, Sermet-Gaudelus I, Perros F, Humbert M, Montani D, Antigny F. Eur Respir J. 2021 Nov 25;58(5):2000653.

[Outcomes of patients with decreased arterial oxyhaemoglobin saturation on pulmonary arterial hypertension drugs.](#)

Valentin S, Maurac A, Sitbon O, Beurnier A, Gomez E, Guillaumot A, Textoris L, Fay R, Savale L, Jaïs X, Montani D, Picard F, Mornex JF, Prevot G, Chabot F, Humbert M, Chaouat A. Eur Respir J. 2021 Nov 4;58(5):2004066.

[Kcnk3 dysfunction exaggerates the development of pulmonary hypertension induced by left ventricular pressure overload.](#)

Lambert M, Mendes-Ferreira P, Ghigna MR, LeRibeuz H, Adão R, Boet A, Capuano V, Rucker-Martin C, Brás-Silva C, Quarck R, Domergue V, Vachiéry JL, Humbert M, Perros F, Montani D, Antigny F. Cardiovasc Res. 2021 Nov 1;117(12):2474-2488.

[Pulmonary hypertension : A rare but severe complication of common variable immunodeficiency](#)

Thoré P, Humbert M, Montani D.
Ann Allergy Asthma Immunol. 2021 Oct;127(4):512-513.

[Association between Initial Treatment Strategy and Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension](#)

Boucly A, Savale L, Jaïs X, Bauer F, Bergot E, Bertoletti L, Beurnier A, Bourdin A, Bouvaist H, Bulifon S, Chabanne C, Chaouat A, Cottin V, Dauphin C, Degano B, De Groote P, Favrolt N, Feng Y, Horeau-Langlard D, Jevnikar M, Jutant EM, Liang Z, Magro P, Mauran P, Mocerri P, Mornex JF, Palat S, Parent F, Picard F, Pichon J, Poubeau P, Prévot G, Renard S, Reynaud-Gaubert M, Riou M, Roblot P, Sanchez O, Seferian A, Tromeur C, Weatherald J, Simonneau G, Montani D, Humbert M, Sitbon O.
Am J Respir Crit Care Med. 2021 Oct 1;204(7):842-854.

[Pulmonary Hypertension in Patients with Common Variable Immunodeficiency](#)

Thoré P, Jaïs X, Savale L, Dorfmueller P, Boucly A, Devilder M, Meyrignac O, Pichon J, Mankikian J, Riou M, Boiffard E, Boissin C, De Groote P, Chabanne C, Gagnadoux F, Bergeron A, Noel N, Sitbon O, Humbert M, Montani D. J Clin Immunol. 2021 Oct;41(7):1549-1562.

[Transplantation for pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease: Impact on outcomes of the current therapeutic approach including a high-priority allocation program.](#)

Hascoët S, Pontailler M, Le Pavec J, Savale L, Mercier O, Fabre D, Mussot S, Simonneau G, Jais X, Feuillet S, Stephan F, Cohen S, Bonnet D, Humbert M, Dartevelle P, Fadel E.
Am J Transplant. 2021 Oct;21(10):3388-3400.

[Investigating the association between ALK Receptor Tyrosine Kinase inhibitors and pulmonary arterial hypertension: a disproportionality analysis from the WHO pharmacovigilance database](#)

Khouri C, Hlavaty A, Roustit M, Cracowski JL, Chaumais MC, Humbert M, Montani D.
Eur Respir J. 2021 Sep 29;2101576.

[Five-year survival after an acute episode of decompensated pulmonary arterial hypertension in the modern management era of right heart failure](#)

Savale L, Vuillard C, Pichon J, Boucly A, Roche A, Jevnikar M, Ebstein N, Jaïs X, Le Pavec J, Montani D, Mercier O, Sitbon O, Fadel E, Humbert M. Eur Respir J. 2021 Sep 23;58(3):2100466.

[Severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A prospective French multicenter cohort](#)

Dauriat G, Reynaud-Gaubert M, Cottin V, Lamia B, Montani D, Canuet M, Boissin C, Tromeur C, Chaouat A, Degano B, Bergot E, Sanchez O, Prevot G, Sitbon O, Thabut G, Belhadi D, de Beauregard YC, Bencherif A, Humbert M, Simonneau G, Laouenan C, Mal H.
J Heart Lung Transplant. 2021 Sep;40(9):1009-1018.

[A CELSR1 variant in a patient with pulmonary arterial hypertension](#)

Eyries M, Girerd B, Savale L, Soubrier F, Humbert M, Montani D. Clin Genet. 2021 Aug 25.

[Combination Therapy with STAT3 Inhibitor Enhances SERCA2a-Induced BMPR2 Expression and Inhibits Pulmonary Arterial Hypertension](#)

Bisserier M, Katz MG, Bueno-Beti C, Brojakowska A, Zhang S, Gubara S, Kohlbrenner E, Fazal S, Fagnoli A, Dormuller P, Humbert M, Hata A, Goukassian DA, Sassi Y, Hadri L.
Int J Mol Sci. 2021 Aug 24;22(17):9105.

[Phenotypic Diversity of Vascular Smooth Muscle Cells in Pulmonary Arterial Hypertension: Implications for Therapy](#)

Lechartier B, Berrebeh N, Huertas A, Humbert M, Guignabert C, Tu L.
Chest. 2021 Aug 12: S0012-3692(21)03667-9.

[Serum and pulmonary uric acid in pulmonary arterial hypertension](#)

Savale L, Akagi S, Tu L, Cumont A, Thuillet R, Phan C, Le Vely B, Berrebeh N, Huertas A, Jaïs X, Cottin V, Chaouat A, Tromeur C, Boucly A, Jutant EM, Mercier O, Fadel E, Montani D, Sitbon O, Humbert M, Tamura Y, Guignabert C.
Eur Respir J. 2021 Aug 5;58(2):2000332.

[Association between Leflunomide and Pulmonary Hypertension](#)

Palasset TL, Chaumais MC, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Price LC, Khouri C, Bulifon S, Seferian A, Jevnikar M, Boucly A, Manaud G, Pancic S, Chabanne C, Ahmad K, Volpato M, Favrolt N, Guillaumot A, Horeau-Langlard D, Prévot G, Fesler P, Bertoletti L, Reynaud-Gaubert M, Lamblin N, Launay D, Simonneau G, Sitbon O, Perros F, Humbert M, Montani D.
Ann Am Thorac Soc. 2021 Aug;18(8):1306-1315.

[Screening for pulmonary arterial hypertension in adults carrying a BMPR2 mutation](#)

Montani D, Girerd B, Jaïs X, Laveneziana P, Lau EMT, Bouchachi A, Hascoët S, Günther S, Godinas L, Parent F, Guignabert C, Beurrier A, Chemla D, Hervé P, Eyries M, Soubrier F, Simonneau G, Sitbon O, Savale L, Humbert M. Eur Respir J. 2021 Jul 22;58(1):2004229.

[Regulation of the Methylation and Expression Levels of the BMPR2 Gene by SIN3a as a Novel Therapeutic Mechanism in Pulmonary Arterial Hypertension](#)

Bisserier M, Mathiyalagan P, Zhang S, Elmastour F, Dormüller P, Humbert M, David G, Tazami S, Weber T, Perros F, Sassi Y, Sahoo S, Hadri L. Circulation. 2021 Jul 6;144(1):52-73.

[Pulmonary hypertension associated with neurofibromatosis type 2](#)

Taniguchi H, Takashima T, Tu L, Thuillet R, Furukawa A, Furukawa Y, Kawamura A, Humbert M, Guignabert C, Tamura Y.
Pulm Circ. 2021 Jul 5;11(3):20458940211029550.

[Lung and heart-lung transplantation for children with PAH: Dramatic benefits from the implementation of a high-priority allocation program in France](#)

Le Pavec J, Feuillet S, Mercier O, Pauline P, Dauriat G, Crutu A, Florea V, Savale L, Levy M, Laverdure F, Stephan F, Fabre D, Delphine M, Boulate D, Mussot S, Hascoët S, Bonnet D, Humbert M, Fadel E.
J Heart Lung Transplant. 2021 Jul;40(7):652-661.

MALADIES PULMONAIRES CHRONIQUES KYSTIQUES

[COVID-19 in lymphangiomyomatosis: an international study of outcomes and impact of mTOR inhibition.](#)

Baldi BG, Radzikowska E, Cottin V, Dilling DF, Ataya A, Ribeiro Carvalho CR, Harari S, Koslow M, Grutters JC, Inoue Y, Gupta N, Johnson SR. Chest. 2021 Dec 20:S0012-3692(21)05166-7.

MALADIES PULMONAIRES CHRONIQUES LIEES A L'ENVIRONNEMENT

[Nebulised liposomal-amphotericin-B as maintenance therapy in ABPA: a randomised, multicentre, trial.](#)

Godet C, Couturaud F, Marchand-Adam S, Pison C, Gagnadoux F, Blanchard E, Taillé C, Philippe B, Hirschi S, Andréjak C, Bourdin A, Chenivresse C, Dominique S, Bassinet L, Murriss-Espin M, Rivière F, Garcia G, Caillaud D, Blanc FX, Goupil F, Bergeron A, Gondouin A, Frat JP, Flament T, Camara B, Priou P, Brun AL, Laurent F, Ragot S, Cadranel J; NebuLamb* study group and GREPI network. Eur Respir J. 2021 Nov 11:2102218.

PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES (PID)

[Interstitial lung diseases associated with mutations of poly\(A\)-specific ribonuclease: A multicentre retrospective study.](#)

Philippot Q, Kannengiesser C, Debray MP, Gauvain C, Ba I, Vieri M, Gondouin A, Naccache JM, Reynaud-Gaubert M, Uzunhan Y, Bondue B, Israël-Biet D, Dieudé P, Fourrage C, Lainey E, Manali E, Papiris S, Wemeau L, Hirschi S, Mal H, Nunes H, Schlemmer F, Blanchard E, Beier F, Cottin V, Crestani B, Borie R; OrphaLung Network. Respirology. 2022 Jan 3.

[Automatic quantitative computed tomography measurement of longitudinal lung volume loss in interstitial lung diseases.](#)

Si-Mohamed SA, Nasser M, Colevray M, Nempont O, Lartaud PJ, Vlachomitrou A, Broussaud T, Ahmad K, Traclet J, Cottin V, Bussel L. Eur Radiol. 2022 Jan 14.

[Mortality and Respiratory-Related Hospitalizations in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Not Treated With Antifibrotics.](#)

Cottin V, Spagnolo P, Bonniaud P, Nolin M, Dalon F, Kirchgässler KU, Kamath TV, Van Ganse E, Belhassen M. Front Med (Lausanne). 2021 Dec 24;8:802989.

[Pirfenidone in Unclassifiable Interstitial Lung Disease: A Subgroup Analysis by Concomitant Mycophenolate Mofetil and/or Previous Corticosteroid Use.](#)

Kreuter M, Maher TM, Corte TJ, Molina-Molina M, Axmann J, Gilberg F, Kirchaessler KU, Cottin V. Adv Ther. 2021 Dec 22.

[Comment on: Methionine supplementation: potential for improving alveolar macrophage function through reverse cholesterol transport?](#)

Hadchouel A, Delacourt C. Eur Respir J. 2021 Dec 2:2102937.

[Interstitial pneumonia with autoimmune features: challenges and controversies.](#)

Mackintosh JA, Wells AU, Cottin V, Nicholson AG, Renzoni EA.
Eur Respir Rev. 2021 Dec 22;30(162):210177.

[Airway complications in lung transplant recipients with telomere-related interstitial lung disease.](#)

Choi B, Messika J, Courtwright A, Mornex JF, Hirschi S, Roux A, Le Pavec J, Quéant S, Froidure A, Lazor R, Reynaud-Gaubert M, Borgne AL, Houlbracq MP, Goldberg H, El-Chemaly S, Borie R; French Group of Lung Transplantation.
Clin Transplant. 2021 Dec 1:e14552.

[Determinants of survival after lung transplantation in telomerase-related gene mutation carriers: a retrospective cohort.](#)

Phillips-Houlbracq M, Mal H, Cottin V, Gauvain C, Beier F, Sicre de Fontbrune F, Sidali S, Mornex JF, Hirschi S, Roux A, Weisenburger G, Roussel A, Wémeau-Stervinou L, Le Pavec J, Pison C, Marchand Adam S, Froidure A, Lazor R, Naccache JM, Jouneau S, Nunes H, Reynaud-Gaubert M, Le Borgne A, Boutboul D, Ba I, Boileau C, Crestani B, Kannengiesser C, Borie R; OrphaLung network.
Am J Transplant. 2021 Dec 1.

[Cardiopulmonary exercise testing in interstitial lung diseases and the value of ventilatory efficiency.](#)

Gille T, Laveneziana P.
Eur Respir Rev. 2021 Nov 30;30(162):200355.

[RaDiCo, the French national research program on rare disease cohorts.](#)

Amselem S, Gueguen S, Weinbach J, Clement A, Landais P; RaDiCo Program.
Orphanet J Rare Dis. 2021 Oct 29;16(1):454.

[Variability in Global Prevalence of Interstitial Lung Disease.](#)

Kaul B, Cottin V, Collard HR, Valenzuela C.
Front Med (Lausanne). 2021 Nov 4;8:751181.

[Nintedanib in idiopathic and secondary pleuroparenchymal fibroelastosis.](#)

Nasser M, Si-Mohamed S, Turquier S, Traclet J, Ahmad K, Philit F, Bonniaud P, Chalabreysse L, Thivolet-Béjui F, Cottin V.
Orphanet J Rare Dis. 2021 Oct 9;16(1):419.

[Diagnosis yield and safety of surgical biopsy in interstitial lung diseases: a prospective study.](#)

Radu D, Freynet O, Kambouchner M, Boubaya M, Nunes H, Uzunhan Y, Brilllet PY, Guiraudet P, Noorah MZ, Israël-Biet D, Le Pimpec-Barthes F, Juvin K, Charpentier A, Gibault L, Assouad J, Naccache JM, Antoine M, Tavolaro S, Alifano M, Honoré I, L'Huillier JP, Debrosse D, Dupin C, Pradère P, Debray MP, Cazes A, Mordant P, Castier Y, Beloucif S, Crestani B, Lévy V, Martinod E, Valeyre D.
Ann Thorac Surg. 2021 Sep 29: S0003-4975(21)01672-6.

[Methionine supplementation for multi-organ dysfunction in MetRS-related pulmonary alveolar proteinosis.](#)

Hadchouel A, Drummond D, Pontoizeau C, Aouat L, Hurtado Nedelec MM, El Benna J, Gachelin E, Perisson C, Vigier C, Schiff M, Lacaille F, Molina TJ, Berteloot L, Renolleau S, Ottolenghi C, Tréluyer JM, de Blic J, Delacourt C.
Eur Respir J. 2021 Sep 9:2101554.

[Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial](#)

Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Inoue Y, Richeldi L, Walsh SLF, Kolb M, Koschel D, Moua T, Stowasser S, Goeldner RG, Schlenker-Herceg R, Brown KK; INBUILD trial investigators.
Eur Respir J. 2021 Sep 2:2004538. Doi: 10.1183/13993003.04538-2020.

[\[18F\]FMISO PET/CT imaging of hypoxia as a non-invasive biomarker of disease progression and therapy efficacy in a preclinical model of pulmonary fibrosis: comparison with the \[18F\]FDG PET/CT approach.](#)

Tanguy J, Goirand F, Bouchard A, Frenay J, Moreau M, Mothes C, Oudot A, Helbling A, Guillemin M, Bonniaud P, Cochet A, Collin B, Bellaye PS.
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Sep;48(10):3058-3074.

[Diagnosis Yield and Safety of Surgical Biopsy in Interstitial Lung Diseases: A Prospective Study.](#)

Radu D, Freynet O, Kambouchner M, Boubaya M, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Guiraudet P, Noorah MZ, Israël-Biet D, Le Pimpec-Barthes F, Juvin K, Charpentier A, Gibault L, Assouad J, Naccache JM, Antoine M, Tavaloro S, Alifano M, Honoré I, L'Huillier JP, Debrosse D, Dupin C, Pradère P, Debray MP, Cazes A, Mordant P, Castier Y, Beloucif S, Crestani B, Lévy V, Martinod E, Valeyre D.
Ann Thorac Surg. 2021 Sep 29:S0003-4975(21)01672-6.

[Early diagnosis of fibrotic interstitial lung disease: challenges and opportunities.](#)

Spagnolo P, Ryerson CJ, Putman R, Oldham J, Salisbury M, Sverzellati N, Valenzuela C, Guler S, Jones S, Wijsenbeek M, Cottin V.
Lancet Respir Med. 2021 Sep;9(9):1065-1076.

[The progressive fibrotic phenotype in current clinical practice.](#)

Wells AU, Brown KK, Cottin V.
Curr Opin Pulm Med. 2021 Sep 1;27(5):368-373.

[Epidemiology, Mortality and Healthcare Resource Utilization Associated With Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease in France.](#)

Cottin V, Larrieu S, Bousset L, Si-Mohamed S, Bazin F, Marque S, Massol J, Thivolet-Bejui F, Chalabreysse L, Maucourt-Boulch D, Jouneau S, Hachulla E, Chollet J, Nasser M.
Front Med (Lausanne). 2021 Aug 30;8:699532.

[Clinical Impact of Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in a Reference Center.](#)

Le Guen P, Iquille J, Debray MP, Guyard A, Roussel A, Borie R, Dombret MC, Dupin C, Ghanem M, Taille C, Khalil A, Castier Y, Cazes A, Crestani B, Mordant P.
Ann Thorac Surg. 2021 Aug 14: S0003-4975(21)01428-4.

[Extracellular Heat Shock Proteins as Therapeutic Targets and Biomarkers in Fibrosing Interstitial Lung Diseases.](#)

Tanguy J, Pommerolle L, Garrido C, Kolb M, Bonniaud P, Goirand F, Bellaye PS.
Int J Mol Sci. 2021 Aug 27;22(17):9316.

[Disease Behaviour During the Peri-Diagnostic Period in Patients with Suspected Interstitial Lung Disease: The STARLINER Study.](#)

Wijssenbeek MS, Bendstrup E, Valenzuela C, Henry MT, Moor CC, Jouneau S, Fois AG, Moran-Mendoza O, Anees S, Mirt M, Bengus M, Gilberg F, Kirchgaessler KU, Vancheri C. Adv Ther. 2021 Jul;38(7):4040-4056.

[Care Delivery Models and Interstitial Lung Disease: The Role of the Specialized Center.](#)

Fisher JH, Cottin V. Clin Chest Med. 2021 Jun;42(2):347-355.

SARCOÏDOSE

[Exposure to inorganic particles in paediatric sarcoidosis: the PEDIASARC study.](#)

Nathan N, Montagne ME, Macchi O, Rosental PA, Chauveau S, Jeny F, Sesé L, Abou Taam R, Brocvielle M, Brouard J, Catinon M, Chapelon-Abrie C, Cohen-Aubart F, Delacourt C, Delestrain C, Deschildre A, Dossier A, Epaud R, Haroche J, Houdouin V, Israel-Biet D, Juvin K, Le Jeune S, Lionnet F, Meinzer U, Mittaine M, Nunes H, Mattioni S, Naccache JM, Odièvre MH, Vincent M, Clement A, Valeyre D, Cavalin C; French Sarcoidosis Group and the Silicosis Research Group. Thorax. 2021 Oct 21: thoraxjnl-2021-217870.

[How to Tackle the Diagnosis and Treatment in the Diverse Scenarios of Extrapulmonary Sarcoidosis.](#)

Valeyre D, Jeny F, Rotenberg C, Bouvry D, Uzunhan Y, Sève P, Nunes H, Bernaudin JF.
Adv Ther. 2021 Sep;38(9):4605-4627.

[Drug-induced sarcoidosis-like reactions.](#)

Miedema J, Nunes H. Curr Opin Pulm Med. 2021 Sep 1;27(5):439-447.

[Lung transplantation for sarcoidosis: outcome and prognostic factors.](#)

Le Pavec J, Valeyre D, Gazengel P, Holm AM, Schultz HH, Perch M, Le Borgne A, Reynaud-Gaubert M, Knoop C, Godinas L, Hirschi S, Bunel V, Laporta R, Harari S, Blanchard E, Magnusson JM, Tissot A, Mornex JF, Picard C, Savale L, Bernaudin JF, Brillet PY, Nunes H, Humbert M, Fadel E, Gottlieb J.
Eur Respir J. 2021 Aug 5;58(2):2003358.

[ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis.](#)

Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, Mathioudakis AG, Wuyts WA, Wells A, Rottoli P, Nunes H, Lower EE, Judson MA, Israel-Biet D, Grutters JC, Drent M, Culver DA, Bonella F, Antoniou K, Martone F, Quadder B, Spitzer G, Nagavci B, Tonia T, Rigau D, Ouellette DR. Eur Respir J. 2021 Jun 17:2004079.



21

fév.

Appel à projet de soutien à la formation en Education Thérapeutique du Patient (ETP)

La filière de santé des maladies respiratoires rares (RespiFIL) propose une formation validante en ETP de 40 heures avec l'organisme [EduSanté](#).

Plus d'information : <https://respifil.fr/actus/appels-a-projets/>



15

mar.

Fondation APICIL - Appel à projets « douleurs »

Objectif : soulager la douleur à travers trois types de projets :

- Dossier de recherche clinique sur la douleur
- Projet pilote / formation sur la douleur
- Dossier d'information sur la douleur

Plus d'information : <https://fondation-apicil.org/deposer-un-projet/>



15

mar.

ANRS | Maladies infectieuses émergentes

Comme tous les ans, l'agence ouvre son appel à projets biennuel portant sur le VIH/sida, les hépatites virales, les IST et la tuberculose.

Il permet le financement de projets de recherche, de contrats d'initiation d'une recherche, d'allocations de recherche pour des doctorants et des post-doctorants, ainsi le soutien à colloques et à publications.

Les candidatures se font via la plateforme APOGEE

Plus d'information : <https://www.anrs.fr/fr/actualites/983/ouverture-de-lappel-projets-vihsida-hepatites-virales-tuberculose-et-ist>



15

mar.

Les conséquences à moyen et long terme de l'infection au coronavirus SARS-CoV-2 "Covid long"

Cet appel à projets « Covid long » est lancé par l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes, en collaboration avec la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM), et avec le soutien des Ministères de la Recherche et de l'Innovation et des Solidarités et de la Santé via le CAPNET.

Plus d'information : <https://respifil.fr/actus/appels-a-projets/>



Fédération Française de Cardiologie : 6 appels à projets recherche – Mieux prévenir les maladies cardiovasculaires, mieux les guérir, découvrir et former les talents de demain ! La FFC, premier financeur privé de la recherche cardiovasculaire, consacre chaque année des moyens ambitieux au soutien de projets de recherche novateurs et pointus, pour une approche innovante au service des maladies cardiovasculaires.

- [Les bourses de Master 2 Recherche](#)
- [Les bourses de mobilité à l'étranger](#)
- [Les dotations de recherche](#)
- [Les aides au démarrage d'équipe ou de thématique / Programme Impulsion](#)
- [Les soutiens à des projets collaboratifs](#)
- [Les subventions thématiques](#)



Fondation pour la Recherche Médicale : amorçage de jeunes équipes

La Fondation pour la Recherche Médicale reconduit en 2022 son appel à projets destiné à de jeunes chercheurs, français ou étrangers, désireux de rejoindre une structure de recherche française pour mettre en place et animer une nouvelle équipe de recherche. Cet appel à projets vise à renforcer le potentiel de recherche de structures qui ont, dans le cadre d'un appel à candidatures international, déjà sélectionné le/la chef d'équipe qu'elles souhaitent accueillir.

Session 1 : 13 avril 2022

Session 2 : 8 septembre 2022

Session 3 : 3 novembre 2022

Plus d'information : https://www.frm.org/chercheurs/appel-a-projets-frm/espoirs-de-la-recherche?utm_medium=social&utm_source=linkedin



28

avr.

Montage de Réseaux Scientifiques Européens ou Internationaux (MRSEI) – 4 sessions de sélection

Dans le cadre de la composante « Construction de l'Espace Européen de la Recherche et Attractivité Internationale » du Plan d'action 2022, l'instrument « MRSEI » est reconduit avec un format de soumission en continu impliquant quatre sessions de sélection.

Axes et thèmes de recherche : tous domaines scientifiques, tous thèmes mono- ou pluridisciplinaires.

Type de recherche : fondamentale ou finalisée.

Session d'évaluation 2 : 28 avril 2022

Session d'évaluation 3 : 1er juillet 2022

Session d'évaluation 4 : 18 octobre 2022

Plus d'information : <https://anr.fr/fr/detail/call/appele-a-projets-montage-de-reseaux-scientifiques-europeens-ou-internationaux-mrsei-edition-20/>



25

juin

À l'occasion de l'International Congress ERS 2022, 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/appele-a-candidatures-ers-2022/>



06

sept.

Tackling Diseases-HORIZON-HLTH-2022-DISEASE-06-two-stage - Development of new effective therapies for rare diseases

Objectif : lutter contre les maladies et réduire la charge de morbidité. Financer des projets pour développer de nouvelles thérapies pour les maladies rares sans aucune option thérapeutique approuvée.

Plus d'information : <https://ec.europa.eu/info/funding-tenders/opportunities/portal/screen/opportunities/topic-details/horizon-hlth-2022-disease-06-04-two-stage>

Fondation Groupama – Prix de l'Innovation Sociale

Soutenir des initiatives novatrices marquant une avancée significative dans la lutte contre les maladies rares en : contribuant à rompre l'isolement, favorisant le lien social et/ou l'insertion professionnelle, aidant au développement de l'éducation thérapeutique du patient isolé par la maladie. Date de clôture : tout au long de l'année

Plus d'information : <https://www.fondation-groupama.com/recherche-innovation/le-prix-de-linnovation-sociale/>

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 Filère sur :



respifil.fr