Bulletin de Recherche Filière RespiFIL Spécial **ERS**

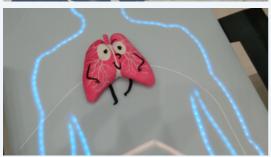
Décembre 2022





















SOMMAIRE

RespiFIL au congrès de l'ERS Paroles des Lauréats 2022 5 Lancement du site « Lung Facts » Recherche sur la Covid-19 6-8 9 L'imagerie Avancées de la recherche dans les maladies respiratoires rares Anomalies du contrôle respiratoire Déficit en alpha1-antitrypsine (DAAT) • Dilatation Des Bronches (DDB) hors mucoviscidose Dyskinésie Ciliaire Primitive (DCP) Hypertension pulmonaire (HTP) • Lymphangioléiomyomatose (LAM) · Maladies pulmonaires chroniques liées à l'environnement Maladies pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses (MNT) • Pneumopathies interstitielles diffuses (PID) Sarcoïdose Syndrome VEXAS 67 Appels à projets 68 Lexique de la recherche clinique

Save the date 2023

69

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

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

Cette année, le congrès de l'ERS au format hybride s'est tenu à Barcelone du 4 au 6 septembre 2022 sous la présidence du Pr Marc Humbert (coordonnateur de RespiFIL et du centre de référence de l'hypertension pulmonaire, PulmoTension, chef de service de pneumologie et soins intensifs respiratoires, Hôpital Bicêtre, AP-HP.Université Paris-Saclay).

Cette édition a démontré un réel dynamisme en présentant pas moins de 4 000 communications portant sur les avancées de la recherche épidémiologique, les progrès diagnostiques, thérapeutiques et le décryptage des mécanismes à l'origine des maladies respiratoires rares.

Pour la troisième année consécutive, la filière a eu le plaisir de soutenir financièrement neuf lauréats dans le cadre de son appel à candidature spécial ERS 2022 « soutien à la formation et à l'information ». Ces derniers ont ainsi eu l'opportunité d'assister aux conférences et nous livrent dans ce bulletin plusieurs résumés de communications présentées par les experts des maladies respiratoires rares.

La prochaine édition du congrès aura lieu à Milan, du 9 au 13 septembre 2023.

Très bonne lecture!

PAROLES DES LAURÉATS 2022

Ce congrès de l'ERS était énorme avec beaucoup de monde ce qui est très riche mais rend également difficile le suivi de plusieurs sessions d'intérêts qui ont lieu en même temps. Heureusement, il y avait les replays. Je voulais particulièrement souligner l'organisation logistique (avions, hôtel) parfaite de RespiFIL pour son soutien à tous les lauréats et notre accompagnement pendant le congrès.

Katia BELOZERTSEVA, PhD, ARC au CHIC, CRMR RespiRare

Ce congrès de l'ERS était passionnant, et m'a permis de mettre à jour mes connaissances notamment dans le domaine des maladies pulmonaires rares. Les interventions étaient de qualité et très enrichissantes. Je remercie chaleureusement l'ensemble de l'équipe RespiFIL de m'avoir permis de participer à ce congrès!



Dr Juliette BRAVAIS, chef de clinique à l'hôpital Tenon (AP-HP), CRMR OrphaLung

Un grand merci à RespiFIL et à son équipe de m'avoir donné l'opportunité de me former à ce congrès pour mieux prendre en charge nos patients atteints de maladies pulmonaires rares.

Alexandre BRUDON, interne à l'hôpital Bichat (AP-HP), CRMR OrphaLung

PAROLES DES LAURÉATS 2022



Je souhaiterais remercier chaleureusement RespiFIL de m'avoir donné l'opportunité d'assister à mon premier congrès de l'ERS. Des sessions passionnantes et des communications de grande qualité, sur des thématiques variées. Bravo à RespiFIL pour son engagement dans la formation des maladies respiratoires rares.



Charlène DESAINTJEAN, interne aux HCL, CRMR coordonnateur OrphaLung



Comme chaque année, les communications étaient d'excellente qualité et le niveau scientifique très élevé. L'ERS représente une formidable opportunité pour échanger avec ses pairs et acquérir de nouvelles perspectives. Je souhaite remercier RespiFIL de m'avoir permis d'assister à ce congrès.

Kinan EL HUSSEINI, doctorant, unité Inserm 1152, hôpital Bichat (AP-HP), CRMR OrphaLung



Merci à RespiFIL pour m'avoir permis de participer à mon premier contribution à mon premier congrès international où j'ai pu approcher les dernières avancées dans tous les domaines de cette fascinante spécialité et échanger avec la communauté pneumologique mondiale.



Mohamed Zakaria LAHMAR, interne au CHU Montpellier, CCMR OrphaLung / PulmoTension

PAROLES DES LAURÉATS 2022

Un grand merci à RespiFIL pour leur soutien! Celui-ci m'a permis de présenter mes travaux en lien avec l'exercice et les pneumopathies interstitielles diffuses, d'assister à des sessions très intéressantes, et de rencontrer d'autres chercheurs dans mon domaine d'intérêt.



Mathieu MARILLIER, PhD jeune chercheur, Grenoble laboratoire HP2



🛴 Je veux remercier RespiFIL pour m'avoir donné l'opportunité d'assister à mon premier congrès international. Les dimensions de cet ERS 2022 étaient impressionnantes, le contenu des interventions très riche et prometteur pour la recherche et la pratique clinique de demain. »

Dr Jean RICHEUX, docteur junior au CHU Caen – CCMR **PulmoTension**



Merci à RespiFIL de m'avoir permis d'assister à mon premier congrès international où les présentations étaient d'excellentes qualité! l'ai pu ainsi pu approfondir mes connaissances. N'hésitez pas à postuler pour l'année prochaine.





LANCEMENT DU SITE « LUNG FACTS »

Par Aurélie NEGRE, SHARP - RespiFIL

Lancée lors du congrès de l'ERS, « Lung facts » est une nouvelle ressource en ligne, mise en place et disponible en accès libre sur le site officiel de l'IRC (International Respiratory Coalition). Elle prend le relais des livres blancs européens publiés en 2003 et 2013 par l'ERS. Le site présente deux grands axes : une partie « méthodologie » et une autre sur les « maladies ». Il comprend également des citations de professionnels de santé, de patients et d'associations de patients.

Selon le Pr Tobias Welte, Président – Comité de Pilotage de Lung Facts « Lung Facts vise à mettre à disposition les données nécessaires dont les pays ont besoin pour plaider en faveur du changement. En comprenant le coût social et l'impact sanitaire des maladies pulmonaires, les gouvernements vont investir avec la certitude que leurs actions amélioreront significativement la vie des patients et se traduiront par un bénéfice économique global.»

Les maladies et les données disponibles

Lung Facts met à disposition du public des données épidémiologiques et médico-économiques sur les maladies pulmonaires les plus répandues, pour la zone europe de l'OMS. Il comprend actuellement les données du Global burden of disease (GBD) dans l'asthme, la BPCO, le mésothéliome, les infections des voies respiratoires inférieures, le cancer du poumon, les maladies pulmonaires interstitielles et la tuberculose.

Pour chaque maladie, les données disponibles englobent le nombre de décédés/an, le nombre de patients, l'AVCI (Années de Vie Corrigées de l'Incapacité – DALYs en anglais), l'incidence par pays, la prévalence, la mortalité, le coût social, etc. Les données disponibles sur le site sont téléchargeables par tous au format Excel ou sous forme de graphiques et de cartes.

Les axes de développement de Lung Facts

Plusieurs maladies seront ajoutées, parmi lesquelles le déficit en alpha1-antitrypsine (DAAT), la bronchiectasie, la mucoviscidose, l'apnée obstructive du sommeil, la grippe, l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

Un indicateur sur l'état de la santé pulmonaire globale dans l'Union Européenne et par pays est à l'étude. La mise à jour des données sera effectuée tous les 2 ans, suivant la mise à jour des données du GBD.

N'hésitez pas à adresser vos remarques ou suggestions à **irc@ersnet.org!**

A propos: Lung facts a été conduit en collaboration avec la ScHARR (School of Health and Related Research) de l'université de Sheffield. Une revue systématique des publications du GBD (Global Burden Disease), jusqu'à 2019, a permis de récupérer les données des maladies présentées. Le périmètre considéré est celui de l'OMS Europe. Les données sont classées par genre homme/femme, et pour quelques maladies, par tranche d'âge.

5

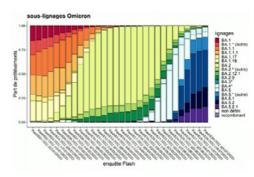
Les actualités covid-19

Par Sabrina BOUATIA, RespiFIL

Poursuivant l'évolution de la pandémie, les études menées montrent l'émergence successive de nouveaux variants de Omicron, ainsi que plusieurs de ses sous lignées.

Présent depuis fin 2021, le variant BA-1 est caractérisé par une forte transmissibilité mais une moindre sévérité. Remplacé dès le printemps par le BA-2, pour qu'en été apparaissent le BA-4 et BA-5. Il a été évoqué notamment l'apparition de recombinants qui résultent de la combinaison de deux variants génétiques de deux coronavirus différents, mais n'ayant pas causé tant de complications tels que Deltacron (recombinant du variant Delta et Omicron) ainsi que d'autres recombinants des sous lignées d'omicron.

Une évolution progressive avec des réponses variables aux vaccins et aux anticorps monoclonaux II a également été démontré que chez les personnes qui ont bénéficié des trois doses de vaccin, celles-ci confèrent un effet décrit comme « booster » et « protecteur » qui permet de limiter la survenue d'un syndrome persistant chez les sujets plus jeunes.



Pr Claire ANDREJAK - Congrès ERS 2022

Sera notamment mentionné l'immunité hybride qui consiste en l'infection Covid plus la vaccination qui mènera à l'obtention d'un taux d'anticorps suffisant et des réponses optimales. Des traitements comme le paxlovid permettent de prévenir les formes graves et de la même manière limite les risques de Covid long chez les jeunes. Cependant, il conviendra d'être vigilant concernant les interactions médicamenteuses.

Le site https://sfpt-fr.org/ recospaxlovid énumère les molécules et leurs possibles interactions avec le paxlovid.

On notera aussi l'Evushled qui serait efficace chez les patients, dont les personnes immunodéprimées, ne répondant pas à la stimulation vaccinale.

Pr Claire ANDREJAK - Actualités Covid-19 / The latest on COVID-19. Congrès ERS, French programme 2022.

COVID-19

Trajectoires de récupération respiratoire après une infection grave par le SARS-CoV-2 (RE2COVERI)

Par Katia BELOZERTSEVA

Les survivants de la forme sévère du Covid-19 peuvent présenter une déficience fonctionnelle, des séquelles radiologiques et des symptômes persistants lors d'un suivi à court et à moyen terme.

Objectif: déterminer les moyens de récupération respiratoire après une forme sévère de Covid-19 et les facteurs qui pourraient l'influencer.

Méthode: étude de cohorte prospective, multicentrique, longitudinale de patients adultes hospitalisés pour la Covid-19 sévère (durée moyenne de séjour ≥ 7 jours, débit d'oxygène ≥ 3L), évaluée à 3 mois après la sortie de l'hôpital avec suivi conditionnel à 6 et 12 mois.

Résultats: 486 participants de 13 hôpitaux français ont été inclus (âge médian 61 ans; sexe féminin 27 %): 173 ont eu besoin d'oxygène uniquement, 96 ont eu besoin d'une assistance ventilatoire non invasive et 217 ont été intubés. 454 (93 %) patients ont été évalués à 3 mois, tandis que 294 (60 %) et 163 (34 %) ont été suivis respectivement à 6 et 12 mois. Au bilan des 3 mois, une atteinte pulmonaire restrictive, une capacité de diffusion altérée et des radiologiques importantes anomalies ont été observées respectivement dans 33 %, 71 % et 57 % des cas. En cas de suivi prolongé, la Capacité Vitale Forcée (CVF, %) est augmentée en 4 points à 6 mois et en 7 points à 12 mois. La capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO, %) est augmentée en 5 et en 7 points, respectivement. L'âge, le sexe, l'obésité, l'immunodépression, les maladies cardiaques ou respiratoires chroniques, l'extension initiale de la pneumonie et la ventilation mécanique plus de 14 jours étaient associés à la fonction pulmonaire à 3 mois mais pas aux moyens respiratoires. Conclusion: bien que la plupart des

patients se rétablissent globalement, majeure partie des participants présentait des séguelles radiologiques et fonctionnelles et des symptômes résiduels tout au long du suivi, ce qui pourrait affecter leur qualité de vie. Les résultats mettent en évidence les difficultés de la surveillance post-hospitalière pour ces patients et leurs médecins et donnent des indices supplémentaires sur la façon d'organiser le suivi après les formes graves de la maladie. Le suivi systématique semble justifié après un Covid-19 sévère, en particulier chez les patients présentant des lésions radiologiques étendues. La fonction pulmonaire et les anomalies radiologiques résiduelles peuvent s'améliorer jusqu'à 1 an après la sortie de l'hôpital.

F. Schlemmer, S. Valentin, L. Boyer, et al. Trajectories of respiratory recovery after severe SARS-CoV-2 infection (RE2COVERI): a pragmatic, longitudinal cohort study. Congrès ERS, TP-19.

COVID-19 ET VACCINS

Réduction de l'immunogénicité du vaccin à ARNm chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)

Par Kinan EL HUSSEINI

Deux doses de vaccin anti-SARS-CoV-2 ne suffisent pas à conférer une immunité chez les patients FPI!

De nombreuses études récentes pointent un effet important du statut immunitaire sur la réponse aux vaccins à ARN contre le SARS-CoV2. Les patients immunodéprimés (par exemple à cause d'un traitement immunosuppresseur) tendent répondre moins intensément à ces vaccins : on parle d'immunogénicité réduite. Ce déficit de réponse les expose à une baisse d'efficacité, et nécessite des rappels plus nombreux et/ou plus fréquents. Or, des études réalisées chez des patients atteints de FPI ont également démontré l'existence d'altérations des processus immunitaires.

Objectif: étudier l'immunogénicité des vaccins à ARN contre le SARS-CoV-2 chez les patients atteints de FPI. **Résultats**: 67 patients ont été inclus dans cette étude, dont 42 atteints de FPI et 25 témoins appariés sur l'âge. Les taux d'anticorps anti-SARS-CoV-2 ont été mesurés 3 mois après la seconde dose du vaccin à ARN BNT162b2.

A ce stade, les taux dépassaient le seuil suggéré de 1000 AU/mL chez seulement 21,9% des patients atteints de FPI sous traitement antifibrosant, 40% sans traitement antifibrosant versus 72% des témoins. Conclusion: les patients atteints de FPI développent une réponse immunitaire insuffisante à l'administration de deux doses de vaccin à ARNm anti-SARS-CoV-2BNT162b2, comparativement à la population générale. L'administration de doses de rappel est une priorité dans cette population.

T. Karampitsakos, O. Papaioannou, I. Dimeas, et al. Reduced immunogenicity of the mRNA vaccine BNT162b2 in patients with IPF. Congrès ERS, TP-23.

L'IMAGERIE

Utilité clinique de l'échographie thoracique : nouvelles tendances.

Une étude comparative croisée de l'échographie télérobotique et conventionnelle chez les enfants.

Par Katia BELOZERTSEVA

Actuellement pour diagnostiquer les maladies abdominales, cardiaques ou pulmonaires chez l'enfant plusieurs méthodes d'imagerie existent. La méthode la plus efficace et la moins irradiante est l'échographie. Elle peut être effectuée de 2 manières : en présentiel avec un médecin-expert à côté de l'enfant et en distanciel quand un médecin dirige l'échographie à l'aide d'un système télérebotique sur un patient à distance.

Objectifs: l'étude MELODY a été menée avec principal but de comparer la faisabilité de l'échographie par le système télérobotique (où le médecin est à distance), par rapport à la méthode d'échographie conventionnelle nécessite un médecin en présentiel. Méthode: cette étude, effectuée sur des enfantsâgésde1à10ans,adansunpremier temps utilisé l'échographie télérobotique Mindray TE7 avec un médecin à distance. La 2nde échographie pulmonaire a été réalisée par un médecin présent sur site. Après ces 2 examens, les parents, les médecins et les patients ont répondu à des questionnaires de satisfaction. Résultats: au total, 80 examens ont été réalisés dont 40 abdominaux, 20 cardiaques et 20 pulmonaires. L'âge moyen des enfants était de 5,7 ± 2,7 ans.

Concernant l'echographie pulmonaire, méthodes deux ont identifié les consolidations pulmonaires l'épanchement pleural chez 6 enfants. La visualisation et le score pulmonaire total étaient similaires entre l'échographie télérobotique conventionnelle. et L'échocardiographie cardiague a donné des diagnostics fiables avec des mesures non significativement différentes entre les deux techniques, mais le score de visualisation a été significativement plus élevé pour l'échographie conventionnelle par rapport à l'échographie télérobotique. Par contre, un défaut intra-auriculaire et un foramen ovale perméable ont été observés uniquement avec l'échographie télérobotique. La durée moyenne était plus longue pour les examens télérobotiques conventionnels. que pour les Conclusion: l'échographie télérobotique était généralement bien acceptée : 45 % de parents ont déclaré que leurs enfants ressentaient moins de pression sur leur corps avec le système télérobotique qu'avec le système conventionnel.

C. Delestrain, C. Belozertseva, Camille Jung, et al. A crossover comparison of telerobotic and conventional ultrasonography in children. Congrès ERS, 8N. Avancées de la recherche dans les maladies respiratoires rares

ANOMALIES DU CONTRÔLE RESPIRATOIRE

La ventilation non-invasive à long-terme chez les enfants

Par Sabrina ABERBACHE, RespiFIL et Aurélie NEGRE, SHARP - RespiFIL

La ventilation non invasive (VNI) est une aide mécanique à la respiration (ou respiration assistée) grâce à un appareil (respirateur) qui délivre de l'air pressurisé par l'intermédiaire d'un masque appliqué sur le visage (bouche + nez ou le nez seulement).

La ventilation par pression positive continue (PPC) est un mode ventilatoire, qui consiste à insuffler de l'air à une pression constante dans les voies aériennes de l'enfant pendant son sommeil, par exemple, afin de maintenir l'ouverture des voies aériennes.

État des lieux de l'utilisation de la VNI ou la PPC chez l'enfant en France

D'après une étude transversale française réalisée en juin 2019 incluant 1449 enfants, la ventilation sous PPC est privilégiée dans les obstructions des voies aériennes supérieures. La ventilation sous VNI est quant à elle plus répandue dans les maladies neuromusculaires (MNM), en raison de la diminution de la saturation en oxygène durant le sommeil. Enfin, un 3e groupe de maladies regroupant les troubles du système nerveux, les troubles cardiorespiratoires et les maladies osseuses congénitales bénéficie aux 2/3 de ventilation sous VNI, à 1/3 de ventilation sous PPC. sélection Une des patients est recommandée avant la mise place du traitement. en



Celui-ci peut être initié pendant l'hospitalisation (la majorité), même si la tendance aujourd'hui tend vers un démarrage en ambulatoire ou même à domicile.

Les paramètres habituels

Les pressions de démarrage sont généralement faibles, puis seront progressivement augmentées durant la journée ou la nuit selon la tolérance du patient pour atteindre une pression thérapeutique moyenne adéquate. L'efficacité des réglages est contrôlée par polysomnographie, idéalement, et/ou par enregistrement des échanges gazeux de nuit sous PPC/VNI, une fois que le patient est bien acclimaté à son traitement.

Les équipements disponibles

Parmi les interfaces, la plus répandue et la seule disponible pour les nourrissons est le masque nasal. Pour les enfants en âge d'aller à l'école, la canule nasale peut être utilisée. Enfin, on préfèrera le masque bucco-nasal en cas de fuites buccales ou dysmorphies.

Parmi les ventilateurs, le choix s'opère en fonction de l'état clinique, de la sévérité de la maladie, et surtout en fonction du poids. car le ventilateur doit être suffisamment sensible pour détecter le débit inspiratoire. Le ventilateur doit être muni d'une alarme et pour des raisons de sécurité, une double manœuvre d'arrêt est principalement utilisée.

Le suivi des patients

La littérature a prouvé l'efficacité d'un suivi basé sur l'analyse du logiciel intégré au ventilateur et l'enregistrement des échanges gazeux de nuit sous VNI. L'avantage est qu'il peut être effectué à domicile, la polysomnographie étant réservée en cas de contrôle non optimal du trouble respiratoire du sommeil avec les visites standards. Ces visites débutent en général 1 mois après le démarrage de la PPC/VNI, puis ont lieu à 6 mois et un an. Les visites peuvent être plus fréquentes en cas d'exacerbation de la maladie, de la non adhésion des parents ou dans le cas de difficultés techniques. La télésurveillance est aussi possible, mais pas encore validée.

Le sevrage

Le sevrage est possible chez 6 à 40 % en cas d'amélioration spontanée des symptômes avec l'âge (croissance physiologique) ou après une intervention chirurgicale (neurochirurgie, orthodontie, maxillo-faciale, etc.).

Les soins palliatifs

La ventilation non-invasive est encore sous-utilisée dans les soins palliatifs. Pourtant, l'insuffisance respiratoire est fréquente en phase terminale, et la PPC/VNI peut parfois constituer une alternative à la ventilation invasive quand cette dernière n'est pas indiquée.

L'éducation thérapeutique du patient (ETP)

L'ETP devrait être pratiquée en routine pour tous les patients : il est nécessaire d'informer sur la maladie, sur le but et les bénéfices attendus de la PPC/ VNI, sur l'entretien du matériel, sur la résolution des problèmes courants, sur le suivi et les limites du traitement. Des livrets d'information et diplômes dédiés aux enfants. des mises situation de peluches en avec ventilateur peuvent être réalisés et contribuent à l'adhésion au traitement.

Conclusion

La mise en place d'une ventilation sous PPC/VNI est possible partout et se répand dans le monde entier, avec des indications qui s'étendent aux handicaps neurologiques et aux soins palliatifs, dans un contexte de complexité croissante des maladies pédiatriques. Elle nécessite une équipe pluridisciplinaire experte et doit s'accompagner d'une diffusion de l'ETP pour préserver/améliorer la qualité de vie de l'enfant et de sa famille.

Brigitte Fauroux - Paediatric long-term non-invasive ventilation. Congrès ERS, session 8C.

ANOMALIES DU CONTRÔLE RESPIRATOIRE

Efficacité de la ventilation auto-asservie sur la qualité du sommeil dans le traitement du syndrome d'apnées centrales du sommeil

Par Garance VAILLANT

Le syndrome d'apnées centrales du sommeil est moins fréquent que le syndrome d'apnées obstructives du sommeil. Il se caractérise par des apnées ou des hypopnées liées à un défaut de la commande ventilatoire centrale. Ses causes sont multiples : cardiologique, neurologique, médicamenteuse ou émergent sous pression positive continue (PPC). Un des traitements possibles est la ventilation auto-asservie.

Objectif: évaluer l'impact de la ventilation auto-asservie sur le score de qualité du sommeil de Pittsburgh dans le cadre du traitement du syndrome d'apnées centrales du sommeil. L'objectif à plus long terme de la cohorte FACIL-VAA est de collecter des données de vie réelle de ces patients qui seront suivis jusqu'à 7 ans après leur inclusion.

Méthode: étude prospective avec inclusion de 511 patients atteints de syndrome d'apnées centrales du sommeil de juin 2017 à février 2020. Le syndrome d'apnées centrales du sommeil était défini par un indice d'apnée hypopnée (IAH) > 15/h et au moins 50% d'événements respiratoires centraux mesurés par une polysomnographie ou une polygraphie ventilatoire. Les patients étaient traités par ventilation auto-asservie.

Résultats: l'analyse en intention de traiter a pris en compte 526 patients dont 11,8 % de femmes, l'âge médian était de 69 ans et l'IMC de 28 kg/m². Le syndrome d'apnées centrales du sommeil était sévère avec un IAH médian à 44/h, un index de désaturation de 38/h et un T90 à 16,2 minutes. Les comorbidités pouvant être à l'origine du syndrome d'apnées centrales du sommeil étaient cardiologique (45,1%), neurologique (20%) ou médicamenteuse (6,9%). 22,6% des patients avaient un syndrome d'apnées centrales émergent sous PPC.

Le score de qualité du sommeil de Pittburgh a été amélioré significativement chez tous les patients sauf ceux ayant un syndrome d'apnées centrales de cause médicamenteuse.

Conclusion : ces résultats illustrent l'efficacité de la ventilation auto-asservie sur la qualité du sommeil dans le traitement du syndrome d'apnées centrales du sommeil sauf si l'origine est médicamenteuse.

L'amélioration de la qualité du sommeil par la ventilation auto-asservie étant différente en fonction de l'étiologie, un phénotypage du syndrome d'apnées centrales du sommeil pourrait être intéressant.

R. Tamisier, C. Philippe, A. Prigent, et al. Analysis of impact on Pittsburgh sleep quality index in a wide spread of central sleep apnoea (CSA) treated with adaptive servo ventilation (ASV): 6-month follow-up FACIL-VAA study results. Congrès ERS, TP-9.

DÉFICIT EN ALPHA1-ANTITRYPSINE (DAAT)

Quel est le risque de maladies cardiovasculaires dans le déficit en alpha1-antitrypsine ?

Par Charlène DESAINTJEAN

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), qui est définie par une obstruction fixée des bronches, est sur le point de devenir la troisième cause de mortalité dans le monde d'ici 2030. Peu d'études ont exploré le lien entre le déficit sévère en alpha1-antitrypsine (DAAT) et les maladies cardiovasculaires. Des études suggèrent un risque amoindri de développer une maladie cardiovasculaire dans le DAAT que dans la BPCO, indépendamment de l'exposition tabagique ou de maladies associées.

Objectif: décrire la prévalence des maladies cardiovasculaires dans une cohorte anglo-saxonne de patients atteints de DAAT et comparer la survie chez ces patients selon s'ils sont atteints ou non d'une maladie cardiovasculaire.

Résultats: la cohorte (registre des DAAT de Birmingham) comprend 464 patients âgés de plus de 50 ans avec un déficit sévère en alpha1-antitrypsine suivis de manière prospective pendant 8 ans.

L'analyse des données démontre que 14,2% de ces patients souffrent d'une maladie cardiovasculaire: il peut s'agir d'une cardiopathie ischémique (pour 5,2%), une insuffisance cardiaque (0,7%), un infarctus du myocarde (0,9%), un accident vasculaire cérébral (1,9%), une fibrillation atriale (2,4%).

L'hypertension artérielle était présente chez 22% des patients et l'hyperlipidémie chez 10,7%.

Les facteurs associés à un risque plus élevé de développer une maladie cardiovasculaire sont : le sexe masculin, l'âge, un KCO (coefficient de diffusion du monoxyde de carbone) abaissé et la présence d'une hypertension artérielle ou d'une hyperlipidémie.

La présence d'une maladie cardiovasculaire n'est pas associée au VEMS, au tabagisme ou à la sévérité du phénotype du DAAT.

Conclusion: ces résultats suggèrent que le DAAT, lorsqu'il est isolé, n'est pas associé à une prévalence plus élevée de maladies cardiovasculaires. Toutefois, des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer le taux d'hospitalisations dues aux maladies cardiovasculaires chez ces patients et la relation entre les exacerbations pulmonaires et la prévalence des maladies cardiovasculaires. Par ailleurs, il n'y a pas de différence significative de mortalité toute cause selon qu'il y ait une maladie cardiovasculaire ou non, bien que la mortalité reste élevée dans cette population.

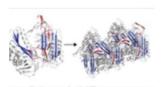
E. Bailey, P. Ellis, A. Turner. Prevalence of cardiovascular disease in alpha-1 antitrypsin deficiency. Congrès ERS, TP-12.

Relation entre le taux de polymères plasmatiques d'alpha1-antitrypsine et la fonction pulmonaire et hépatique des patients homozygotes ZZ

Par Dr Jean RICHEUX

La mutation Lys342Glu du gène *SERPINA1* de l'alpha1-antitrypsine (allèle Z) est responsable, chez les patients homozygotes de l'expression d'une protéine Z-AAT. Cette protéine modifiée présente une plus grande propension à se polymériser.





Normal AAT

Polymeric AAT

Objectifs : déterminer s'il existe une association entre le taux plasmatique de polymères Z-AAT et la sévérité de l'atteinte pulmonaire et hépatique chez des patients homozygotes ZZ.

Résultats: une étude transversale a été réalisée à partir des données du registre international Alpha1. 52 patients étaient issus de la cohorte néerlandaise de ce registre, atteints d'une forme pulmonaire. 40 patients étaient issus de la cohorte d'Aixla-Chapelle (Aachen), atteints d'une forme hépatique.

Chez les patients atteints d'une forme pulmonaire, aucune corrélation n'a été retrouvée entre le taux de polymères et le KCO (coefficient de diffusion du monoxyde de carbone; reflet de la capacité de diffusion pulmonaire des gaz), ni avec le VEMS (volume d'air expiré en une seconde; reflet de la capacité expiratoire). A l'inverse, chez les patients atteints d'une forme hépatique, une corrélation a été retrouvée entre certains biomarqueurs hépatiques et le taux de polymères.

Conclusion: un taux élevé de polymères Z-AAT circulants était associé à une élévation des biomarqueurs hépatiques. De nouvelles études sont nécessaires pour investiguer la pertinence clinique du dosage des polymères Z-AAT, chez les patients homozygotes ZZ.

S. Janciauskiene Wallmark, S. Tumpara, B. Olejnicka, et al. Relationship between plasma alpha-1-antitrypsin polymers and lung or liver function in ZZ alpha-1-antitrypsin deficient patients. Congrès ERS, TP-1.

DÉFICIT EN ALPHA1-ANTITRYPSINE (DAAT)

Évolution annuelle de la fonction pulmonaire dans le cas du déficit en alpha1-antitrypsine (DAAT) de phénotype PiZZ

Par Aurélie NEGRE, SHARP - RespiFIL

Le DAAT peut entraîner une accélération de la maladie pulmonaire obstructive chronique emphysémateuse (Stockley & Dowson, 2001; 168:1805-1809). Dans les publications antérieures, la modification chronologique du VEMS et du KCO a été examinée, mais pas celle du % VR/CPT ni du % CI/CPT.

des voies respiratoires. Selon les % prév du VEMS et de la KCO, la plus grande partie de la cohorte était constituée de personnes connaissant un déclin rapide.

Objectif: évaluer l'évolution annuelle de la fonction pulmonaire au sein d'une cohorte DAAT PiZZ.

M. Howlett-Foster, B. Knox-Brown, M. Rutter, et al. Annual lung function change in PIZZ -antitrypsin deficiency (A1ATD). Congrès ERS. 8N.

Résultats : les données de patients DAAT PiZZ (n = 44; hommes: 20 (45 %); âge: 52 ± 16 ans; taille: $1,68 \pm 0,1 \text{ m}$; poids: $72,1 \pm 14$ kg; IMC: 25 ± 4) ont été analysées. Les patients avant un degré très sévère d'obstruction des voies respiratoires résultant du DAAT ont présenté le plus haut degré de changement dans la KCO et une hyperinflation sur la période de 4 ans, contrairement au VEMS et au piégeage des gaz, qui étaient à leur niveau le plus élevé chez les patients présentant une obstruction sévère

DILATATION DES BRONCHES (DDB)

Le séquençage du génome révèle le sous-diagnostic de dyskinésies ciliaires primitives (DCP) dans les DDB

Par Garance VAILLANT

Les DDB (ou bronchiectasies) peuventêtre causées par des maladies inflammatoires, allergiques ou génétiques mais dans la majorité des cas, elles sont idiopathiques. Une des questions récurrentes des patients atteints de DDB est de connaître la cause et de savoir s'il y a une susceptibilité génétique. C'est pourquoi, une des recommandations de l'EMBARC 2016 est de favoriser la collecte d'ADN des patients atteints de DDB afin de faciliter les analyses génétiques.

En dehors de la mucoviscidose, la dyskinésie ciliaire primitive (DCP) est une cause génétique fréquente de DDB. Elle est liée à un défaut de motilité ciliaire responsable d'une diminution de la clairance du mucus au niveau bronchique. Elle concerne environ 1 personne sur 7500. La plupart des patients atteints de DCP développeront des DDB à l'âge adulte.

Ainsi, le diagnostic précoce est important pour une prise en charge adpatée et un meilleur pronostic. Jusqu'à présent, près de 50 gènes ont été identifiés comme pouvant être impliqués dans la DCP.

Objectif: identifier des mutations en lien avec la DCP dans une cohorte de patients atteints de DDB considérées comme idiopathiques.

Résultats : parmi 141 patients de la cohorte UK 100 000 Genomes Project, 12% avaient une mutation bi-allélique d'un gène lié à la motilité ciliaire. A partir d'une autre cohorte londonnienne

parmi les patients avec DDB non liées à une mucoviscidose et adressés pour une analyse génétique : 4 patients avaient une mutation pathogène et 3 patients avaient une mutation potentiellement pathogène pour la DCP. Parmi ces 7 patients, 2 n'avaient pas eu de test de dépistage (donc une suspicion faible de DCP) et 5 avaient eu des tests de dépistages, à savoir la mesure du débit nasal du monoxyde d'azote ou l'analyse du battement ciliaire en vidéomicroscopie.

Enfin, à partir du registre de la British Thoracic Society, parmi 4898 patients avec des DDB venant de 89 centres différents, seulement 2% étaient testés pour la DCP et seulement 0,4% selon les recommandations de l'ERS. Parmi les patients les plus sévères atteints de DDB, 2,5% étaient testés pour la DCP et 1% bénéficiaient d'une analyse génétique complète.

Conclusion: la DCP est sous diagnostiquée chez les patients présentant un tableau sévère de bronchiectasies avec une faible suspicion clinique de DCP. De ce fait, l'augmentation de la réalisation de tests génétiques pourrait aider à identifier les bronchiectasies liées à des ciliopathies et permettre une prise en charge adaptée.

A. Shoemark, H. Griffin, G. Wheway, et al. Genome sequencing reveals underdiagnosis of primary ciliary dyskinesia in bronchiectasis. Congrès ERS, 8L.

DYSKINÉSIE CILIAIRE PRIMITIVE (DCP)

Relation entre la qualité de vie liée à l'anxiété et la dépression chez les parents d'enfants atteints de dyskinésie ciliaire primitive (DCP)

Par Katia BELOZERTSEVA

Les parents d'enfants atteints de dyskinésie ciliaire primitive (DCP) pourraient être à risque d'anxiété et de dépression. Les objectifs étaient d'étudier les niveaux de l'anxiété et de la dépression chez les parents et aussi de trouver les corrélations entre ces niveaux et la qualité de vie liée à la santé (HRQoL) et l'état clinique d'enfants atteints de DCP.

Méthode: 51 enfants (< 18 ans) et leurs parents ont été inclus. Les échelles Beck Depression Inventory (BDI) et State Trait Anxiety Inventory (STAI) ont été adressées aux parents d'enfants atteints de DCP. Les questionnaires HRQoL ont été donnés aux enfants et aux adolescents atteints de la DCP et/ou à leurs soignants.

Résultats: 51 enfants atteints de DCP (32 garçons et 19 filles) et leurs parents ont été inclus dans l'étude. L'âge médian des enfants était 11,5 ans (4 à 18 ans). Le niveau médian de BDI pour les parents était 8 (score 0 à 36). Selon le BDI, 18 parents ont signalé une dépression. Le score STAI médian pour les parents était 48 (score de 37 à 67). Les niveaux d'anxiété élevés ont été détectés chez 36 (70,6 %) parents.

L'anxiété et la dépression n'étaient pas significativement associées aux résultats du questionnaire HRQoL pour les enfants atteints de la DCP (6 à 12 ans). Il existait une relation entre la dépression des parents et la charge du traitement pour les adolescents atteints de la DCP (selon le HRQoL). L'anxiété des parents est aussi reliée aux symptômes des voies respiratoires supérieures pour les adolescents DCP (selon le HRQoL).

Conclusion : cette étude révèle des niveaux élevés d'anxiété et dépression chez les parents d'enfants atteints de la DCP. Il existe une relation entre la qualité de vie des adolescents atteints de la DCP et l'anxiété et la dépression chez leurs parents. Ces résultats confirment l'importance du dépistage de la santé mentale et du soutien psychologique pour les parents de patients atteints de la DCP.

M. Hizal, P. Zengin Akkus, D. Ademhan Tural, et al. Relation of health-related quality of life and caregiver anxiety and depression in primary ciliary dyskinesia. Congrès ERS, TP-3.

HYPERTENSION PULMONAIRE (HTP)

Focus sur les nouvelles recommandations ESC/ERS 2022 sur le diagnostic et le traitement de l'hypertension pulmonaire

Nouveaux seuils hémodynamiques, nouveautés en dépistage, nouveautés en traitement, les nouvelles recommandations sur l'hypertension pulmonaire (HTP) ont été élaborées conjointement par les sociétés européennes de cardiologie et de pneumologie (ESC/ERS).

Focus sur le diagnostic

Par Mohamed Zakaria LAHMAR

La manifestation clinique principale reste l'essoufflement inexpliqué, et plusieurs algorithmes présentés dans ces recommandations proposent des examens plus ciblés permettant d'orienter ou d'éloigner la suspicion d'HTP.

Le dépistage de l'HTP consiste toujours en échographie une cardiague avec des critères plus précis, permettant d'évaluer la probabilité de la maladie de manière plus fine. Le diagnostic est enfin réalisé lors d'un cathétérisme cardiague droit avec une modification de la définition hémodynamique de l'HTP, qui représente un changement majeur en pratique clinique.

La valeur de la PAPm a été réduite

de 25 à 20 mmHg, du fait de l'identification d'une valeur normale movenne à 17mmHg dans population générale. De nombreuses publications ont démontré toute PAPm au-dessus de 20 mmHg était significativement associée à pronostic péjoratif, avec par exemple un sur-risque de décès évalué à 1,23 (IC95% 1,12-1,36) entre les patients à PAPm 19-24mmHg contre ceux ayant une PAP ≤ 18mmHg (Maron BA et al. 2016). Un exemple similaire a été présenté pour les résistances pulmonaires vasculaires publié plus récemment (Maron BA et al. 2020), justifiant la valeur retenue de 2 UW. Ainsi, en abaissant les seuils de la pression artérielle pulmonaire

et des résistances vasculaires pulmonaires, cela permet de diagnostiquer de façon précoce les HTP débutantes.

Une nouvelle définition de l'HTP d'effort a été introduite : pente de la droite PAPm/débit cardiaque entre le repos et l'exercice > 3 mmHg/L/min, en raison de données mettant en évidence un plus grand risque d'évènements cardiovasculaires et de mortalité dans ce sous-groupe (Ho JE et al. 2020).

Enfin, la classification à 5 groupes ne change pas : désormais deux sousgroupes d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) idiopathique selon la réponse au test de vasodilatation sont identifiés et la maladie veino-occlusive pulmonaire est intégrée au sein des HTAP. Dans le groupe 2, les cardiopathies congénitales entrainant une HTP post-capillaire ont été inclus. Parmi les HTP du groupe 3, les troubles respiratoires du sommeil ne sont plus considérés comme une cause isolée d'HTP. 3 nouvelles étiologies ont été ajoutées au groupe 5 regroupant les mécanismes complexes et/ou multifactoriels.

Marius M. Hoeper - ERS/ESC guidelines on pulmonary hypertension: clinical approach and changes from the previous guidelines. Congrès ERS, 8B.



2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

HYPERTENSION PULMONAIRE (HTP)

Focus sur le traitement

Par Charlène DESAINTJEAN

Groupe 1 : hypertension pulmonaire d'origine idiopathique/ héréditaire/médicamenteuse/ associée aux connectivites

Le diagnostic doit être réalisé dans un centre de référence de l'hypertension pulmonaire, avec un test de vasoréactivité négatif. Il convient désormais de différencier les patients avec ou sans comorbidités cardio-pulmonaires. Les comorbidités à prendre en compte sont : l'obésité, l'hypertension artérielle, le diabète, les coronaropathies, la DLCO < 45% qui peuvent être à l'origine de dysfonctions diastoliques du ventricule gauche.

Puis en fonction de différents critères cliniques et paracliniques, il convient d'évaluer si le risque de mortalité à 1 an est faible (de l'ordre de moins de 5%), intermédiaire (de l'ordre de 5 à 20%) ou bien élevé (risque de mortalité à 1 an de plus de 20%, contre 10% dans les anciennes recommandations).

• En l'absence de comorbidités cardio-pulmonaires : le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire de groupe 1 repose sur l'association initiale d'un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (l'ambrisentan ou le macitentan) avec un inhibiteur de phosphodiestérase de type 5 (le tadalafil). Si le risque de mortalité est élevé, il convient d'ajouter un analogue de prostacycline (par voie intraveineuse ou sous-cutanée).

• En présence de comorbidités cardiopulmonaires : le traitement repose sur une monothérapie orale initiale par un inhibiteur de phosphodiestérase de type 5 ou un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, quelque soit le risque de mortalité.

Les patients atteints d'hypertension pulmonaire de groupe 1 sont classés en 4 groupes pronostics : risque faible, risque intermédiaire faible, risque intermédiaire élevé, risque élevé. Cette nouvelle stratification est utile pour le suivi des patients et aide le clinicien à déterminer la conduite à tenir en fonction du risque :

- Si le risque est faible, le traitement est poursuivi.
- Si le risque est intermédiaire faible, il convient d'ajouter un agoniste du récepteur aux prostacyclines ou

de remplacer l'inhibiteur de phosphodiestérase de type 5 pour un stimulateur soluble de guanylate cyclase (riociguat).

• Si le risque est intermédiaire élevé ou élevé, il convient d'ajouter un analogue de prostacycline et/ ou de discuter la transplantation pulmonaire.

Groupe 2: hypertensions pulmonaires associées à une cardiopathie gauche

La définition d'une hypertension pulmonaire post-capillaire isolée est : une PAPm > 20mmHg, PAWP > 15 mmHg et PVR ≤ 2 WU. Une hypertension pulmonaire combinée post et pré capillaire se définit par une PAPm > 20mmHg, PAWP > 15 mmHg et PVR > 2WU.

L'utilisation des inhibiteurs de phosphodiestérase chez les hypertension patients avec une pulmonaire fraction avec une d'éjection préservée n'est recommandée. Chez les patients avec une cardiopathie gauche et une hypertension pulmonaire combinée pré et post-capillaire (résistance vasculaire pulmonaire > 5 WU), une approche individualisée est recommandée.

Groupe 3: hypertension pulmonaire associée aux maladies pulmonaires (BPCO, atteinte interstitielle, etc.) Parmi les patients ayant atteinte pulmonaire, 70% n'ont pas d'hypertension pulmonaire associée hypertension 20% ont une pulmonaire non sévère associée. 5 à 10% des patients ont une hypertension pulmonaire sévère c'est à dire que la résistance vasculaire pulmonaire est supérieure à 5 WU. L'utilisation de traitements spécifiques de l'hypertension pulmonaire n'est pas recommandée pour les patients avec une atteinte pulmonaire et une hypertension pulmonaire non sévère.

traitement tréprostinil par inhalé peut être considéré chez les patients avec une hypertension pulmonaire associée aux pathologies interstitielles (niveau faible). de preuve L'utilisation d'ambrisentan et de riociguat ne sont pas recommandés patients avec une hypertension pulmonaire associée aux fibroses pulmonaires idiopathiques.

HYPERTENSION PULMONAIRE (HTP)

Les inhibiteurs de phosphodiestérase de type 5 peuvent être considérés chez les patients avec une hypertension pulmonaire sévère associée aux pathologies interstitielles.

Groupe 4: l'hypertension pulmonaire d'origine thromboembolique chronique

En première intention, le traitement repose sur une anticoagulation, associée à une endartériectomie pulmonaire si le patient est opérable. Si le patient n'est pas opérable ou qu'il existe des symptômes persistants récurrents ou malgré l'intervention, le d'HTP patient peut avoir recours à un traitement médical puis à une angioplastie. Ces patients doivent être suivis en centre de référence l'hypertension pulmonaire. de

La maladie pulmonaire chronique thromboembolique est définie par des patients symptomatiques défaut de perfusion ayant un scintigraphie la ventilation perfusion et des signes de caillot chronique à l'angiographie ou à l'angioscanner, qu'ils aient ou non hypertension pulmonaire. une

En savoir +: 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

Marion Delcroix - Pulmonary hypertension : treatments options and recommandations ESC/ ERS. Congrès ERS, 8B.



L'étude internationale « CARE PAH » pour recueillir des données en pratique clinique réelle de patients atteints d'HTAP

Par Charlène DESAINTJEAN

Souvent tardivement diagnostiquée, l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie pulmonaire caractérisée par une augmentation de la pression sanguine dans les artères qui vont de la partie droite du cœur aux poumons. L'étude CARE PAH a pour objectif de recueillir des données en pratique clinique réelle de patients atteints d'HTAP bénéficiant d'un traitement spécifique de cette maladie.

Objectif: cette étude internationale, prospective, en situation réelle, vise à inclure sur une centaine de sites, 3000 patients atteints d'HTAP qui viennent d'initier un traitement spécifique de l'HTAP ou qui sont traités par le macitentan 10mg depuis plus de 3 mois.

Méthode: le suivi des patients est réalisé selon les recommandations de l'ESC/ERS 2015, avec à chaque visite un test de marche de 6 minutes, la classe fonctionnelle (CF) de la WHO, un dosage du NT-proBNP, et une évaluation de l'adhérence au traitement. Les patients sont suivis à l'initiation du traitement, puis tous les 6 mois et en cas de changement de traitement.

Les critères de jugement principaux concernent le délai jusqu'au décès toutes causes confondues et le délai jusqu'au décès lié à l'HTAP ou à la première hospitalisation.

Les critères de jugement secondaires

prennent en compte le délai jusqu'au premier évènement de morbi-mortalité ou l'aggravation clinique, les scores de risque de mortalité, les résultats rapportés par les patients, et la tolérance.

L'étude CARE PAH est actuellement en cours d'inclusion des patients et devrait se terminer en 2027. Cette étude permettra d'apporter des données contemporaines qui aideront à comprendre l'évolution et le traitement de l'HTAP; ces données pourront également être utilisées comme contrôle externe dans des essais diniques, notamment dans l'essai de phase 3 UNISUS qui compare la supériorité du macitentan 75mg versus le macitentan 10mg.



D. Kiely, M. Humbert, N. Dreyer, et al. CARE PAH study design: an international, prospective real-world cohort of PAH patients. Congrès ERS, TP-24.

HYPERTENSION PULMONAIRE (HTP)

Quelles sont les caractéristiques des patients atteints d'hypertension pulmonaire sévère associée à la BPCO?

Par Mohamed Zakaria LAHMAR

L'hypertension pulmonaire (HTP) sévère est rare dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Les caractéristiques de cette population, ainsi que leur évolution sous traitements HTP, restent largement méconnues.

Objectif: caractériser les phénotypes des patients atteints d'HTP sévère associée à la BPCO et d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de traitements spécifiques de l'HTAP dans cette population.

Résultats: une étude multicentrique a été menée par les équipes des CHU de Saint-Étienne et Bicêtre (AP-HP). 89 patients avec une obstruction (rapport VEMS/ CVF < 0,7 à la spirométrie) et une HTP pré-capillaire sévère (PAPm > 35mmHg ou PAPm ≥ 25mmHg avec un index cardiaque < 2,5L/min/m²) ont été inclus. Une atteinte hémodynamique et vasculaire importante a été retrouvée chez les patients avec un VEMS ≥ 80 %. Il n'y avait aucune corrélation entre la sévérité de la BPCO et la sévérité de l'HTP. La survie globale médiane était d'environ 27 mois et n'était pas liée au VEMS. Parmi les 65 patients qui ont reçu des médicaments contre l'HTAP (groupe 1) et qui ont eu au moins 3 mois

de suivi, des améliorations significatives ont été trouvées dans l'hémodynamique, la dyspnée, le test de marche de 6 minutes et la survie chez ces patients par rapport aux patients non traités.

Conclusion: les patients atteints d'HTP sévère associée à une BPCO ont un mauvais pronostic, sans rapport avec le degré d'obstruction des voies respiratoires. La sévérité de l'atteinte hémodynamique chez les patients peu obstrués pose la question d'un phénotype spécifique et de l'existence d'autres facteurs que l'obstruction des voies respiratoires responsables du développement de l'HTP. L'effet réel des traitements spécifiques de l'HTAP appelle à réaliser une étude randomisée.

A. Diaz, D. Montani, S. Chelabi, Xavier Jais, et al. Clinical phenotypes and outcomes of severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease. Congrès ERS, TP-25.

Quel est l'effet de la prise aigüe de bronchodilatateurs sur les contraintes ventilatoires et la dyspnée à l'exercice dans l'HTAP?

Par Mathieu MARILLIER

Du fait d'une ventilation excessive, l'essoufflement (dyspnée) est un symptôme majeur chez les patients avec hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Chez certains patients, des anomalies de la mécanique respiratoire pourraient également subvenir, aggravant ainsi l'essoufflement à l'effort.

Objectif: cette étude a évalué la possibilité d'améliorer la mécanique respiratoire et ainsi l'essoufflement à l'effort chez le patient avec HTAP, via la prise de bronchodilatateurs.

Résultats: 20 patients (18 femmes, 39±12ans, pressionartérielle pulmonaire moyenne = 47 ± 16 mmHg) ont été inclus dans cette étude randomisée-contrôlée en double aveugle. Ces patients ont réalisé une épreuve d'effort à charge constante une heure après la prise de bronchodilatateurs (ipratropium + fénotérol) ou d'un placébo. Ainsi, la prise de bronchodilatateurs n'a pas amélioré la fonction respiratoire (c.-à-d. le volume courant ou la fréquence respiratoire), les marqueurs de contraintes mécaniques, l'intensité de la dyspnée et la tolérance à l'effort chez les patients HTAP. Ces

résultats étaient indépendants de l'absence (n=8) ou de la présence (n=12) de contraintes mécaniques ventilatoires lors de l'épreuve d'effort initiale.

Conclusion : la prise aigüe de bronchodilatateurs n'est pas associée à une amélioration de la mécanique respiratoire, de la dyspnée ou de la tolérance à l'effort chez le patient HTAP.



E. Schroeder, D.C. Berton, L.R. Diello, et al. Effects of acute bronchodilators on ventilatory constraint and dyspnoea during exercise in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). Congrès ERS, TP-4.

HYPERTENSION PULMONAIRE (HTP)

Modèles alternatifs de tests à l'exercice dans l'HTP

Par Mathieu MARILLIER

La télémédecine est une pratique médicale effectuée à distance en mobilisant des technologies de l'information et de la communication qui connait actuellement un gain d'intérêt majeur. Le développement d'un ensemble de tests évaluant la capacité fonctionnelle des patients avec hypertension pulmonaire (HTP) pourrait améliorer les stratégies de télémédecine dans cette maladie et permettrait une évaluation à distance des patients.

Objectif: évaluer la faisabilité, la sécurité et la validité de la réalisation de tests de capacité d'exercice, à distance, chez les patients atteints d'HTP, en comparaison avec un test couramment utilisé: le test de marche de 6 minutes (TM6).

Méthode: les patients ont réalisé un TM6 standard (à l'hôpital), puis une série de tests d'étude. Ceux-ci comprenaient un test « Timed Up and Go », « Sit-to-Stand » (lever de chaise), « Step Test » et un TM6 effectués à l'extérieur à l'aide d'un smartphone.

Résultats: 49 patients (âge moyen = 62 ans, 41% d'hommes, 16% sous

oxygénothérapie) ont été inclus : 96%, 67%. 90% et 39% d'entre eux ont été capables de réaliser respectivement un «test Timed Up and Go», «Sit-to-Stand», « Step Test » et un TM6 en extérieur. Il existait une forte corrélation entre les résultats obtenus au TM6 standard et ceux obtenus aux 4 tests mentionnés cidessus (visite 1). De surcroît, les résultats obtenus à ces 4 tests au retour à domicile et ceux obtenus à l'hôpital semblent correspondre. Aucun évènement indésirable ne s'est produit lors des tests à domicile.

Conclusion: il semble possible et sécuritaire pour les patients HTP d'effectuer certains tests d'évaluation de la capacité fonctionnelle à domicile. Cela pourrait permettre de réduire la nécessité pour le patient de se déplacer en consultation pour une évaluation en face-à-face.

H. Stubbs, A. Maclellan, M. Mcgettrick, et al. Validity of alternative exercise tests in pulmonary hypertension. Congrès ERS, TP-4.

Les traitements dirigés par cathéter dans l'hypertension pulmonaire d'origine thromboembolique chronique

Par Charlène DESAINTJEAN

Les traitements dirigés par cathéter (thrombolyse dirigée par cathéter et thrombectomie par aspiration) sont de plus en plus utilisés dans la prise en charge de l'embolie pulmonaire (EP) aiguë.

Bien que potentiellement bénéfiques dans le traitement de l'EP, ces traitements ont démontré leur inefficacité dans la maladie thromboembolique chronique. Le diagnostic de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) est parfois difficile.

Cette étude rapporte l'expérience d'un centre universitaire américain où des patients, qui ont initialement reçu un traitement dirigé par cathéter ont développé une HTP-TEC confirmée ultérieurement.

Méthode: il s'agit d'une analyse rétrospective de toutes les chirurgies de thrombo-endartériectomie pulmonaire réalisées à l'Université de Californie à San Diego (USA) du 01/01/20 au 31/12/21. Les patients ayant bénéficié d'une thérapie dirigée par cathéter dans les artères pulmonaires avant la thrombo-endartériectomie ont été inclus dans l'étude.

Résultats: parmi les 354 chirurgies de thrombo-endartériectomie pulmonaire réalisées sur cette période, 52 patients ont reçu un traitement dirigé par cathéter et ont été inclus dans l'étude, soit 15 % des patients (18 en 2020, 34 en 2021).

Avant le traitement la durée de

l'essoufflement variait de 3 jours à 10 ans et la pression systolique moyenne du ventricule droit par échocardiographie était de 74 ± 23 mmHg.

10% des patients ont rapporté une amélioration complète de leurs symptômes après le traitement, 40% ont connu une amélioration partielle. L'imagerie avant le traitement était disponible pour 30 des 52 patients : 72% d'entre eux présentaient des signes radiographiques d'HTP-TEC. Des complications associées aux traitements dirigés par cathéter sont survenues chez 13 % des patients.

Conclusion: les traitements dirigés par cathéter sont inefficaces sur les thrombus chroniques qui sont fibrineux et organisés. La plupart des patients n'ont connu qu'une amélioration minime ou nulle de leurs symptômes après le traitement, et les complications ne sont pas rares. Les signes radiologiques HTP-TEC étaient fréquemment négligés. Il convient de rechercher les signes cliniques et radiologiques de cette maladie lorsqu'un traitement dirigé par cathéter est envisagé dans le cadre d'une EP aiguë, afin de minimiser les risques inutiles, ou au contraire, d'orienter vers une évaluation appropriée de l'HTP-TEC.

J. Yang (La Jolla, United States), N. Kim (La Jolla, United States), S. Kligerman (La Jolla, United States), et al. Catheter directed therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Congrès ERS, 8L.

HYPERTENSION PULMONAIRE (HTP)

L'éfficacité et la sécurité de l'angioplastie pulmonaire par ballonnet chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique associée à une BPCO

Par Mathieu MARILLIER et Garance VAILLANT

L'angioplastie par ballonnet est une intervention chirurgicale visant à élargir une artère rétrécie ou obstruée. Elle représente une modalité de prise en charge prometteuse pour les patients hypertension pulmonaire avec thromboembolique chronique (HTP-TEC). Cependant, cette intervention est controversée chez les patients HTP-TEC présentant conjointement une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), du fait ďun risque d'exacerbation des anomalies ventilation - perfusion.

Objectif: évaluer l'efficacité et la sécurité d'une angioplastie pulmonaire par ballonnet chez les patients présentant une HTP-TEC associée à une BPCO modérée à sévère.

Résultats : 101 patients HTP-TEC sans BPCO et 32 patients HTP-TEC avec BPCO modérée à sévère ont été inclus dans cette étude. L'angioplastie pulmonaire était aussi efficace chez les patients HTP-TEC + BPCO en comparaison aux patients HTP-TEC relative à la réduction de la pression artérielle pulmonaire moyenne et des résistances vasculaires pulmonaires. La pression partielle en

oxygène et l'efficacité ventilatoire étaient également améliorées dans les 2 groupes. Il n'existait pas de différence significative concernant la survenue de complications lors de l'intervention ou en termes de survie (évaluée jusqu'à +8 ans chez certains patients) entre les 2 groupes.

Conclusion : l'efficacité et la sécurité d'une angioplastie pulmonaire par ballonnet semblent similaires entre les patients HTP-TEC *versus* HTP-TEC + BPCO modérée à sévère.

Y. Taniguchi, H. Fujii, S. Yoneda et al. Efficacy and safety of balloon pulmonary angioplasty for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension comorbid to chronic obstructive pulmonary disease. Congrès ERS, 8L.

LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSE (LAM)

Lymphangioléiomyomatose et génétique

Par Garance VAILLANT

La LAM est une maladie rare qui touche principalement les jeunes femmes en âge de procréer (moyenne d'âge 35 ans). Elle est liée à la prolifération des cellules musculaires lisses des parois des vaisseauxlymphatiques.Lesorganes atteints sont principalement les poumons et les reins. L'atteinte pulmonaire est caractérisée par la formation de kystes, la survenue de pneumothorax ou de chylothorax et peut évoluer vers une insuffisance respiratoire chronique terminale. L'atteinte rénale est liée à d'angiomyolipomes. formation

Il existe deux formes de LAM: une forme sporadique et une forme associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville. Dans la forme associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville, les mutations sont germinales au niveau des gènes *TSC1* et *TSC2* impliquant une transmission possible à la descendance.

Dans la forme sporadique, les deux mutations classiquement identifiées sont somatiques et se trouvent sur le gène *TSC2*. Cependant, dans de très rares cas, une mutation germinale sur le gène *TSC1* a été mise en évidence.

Objectif: analyser les lignées germinales des gènes *TSC1* et *TSC2* dans une cohorte de patients LAM avec une forme sporadique ou associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville.

Résultats: une étude prospective menée de septembre 2013 à janvier 2022apermis d'identifier 16 patientes: 4 avaient une forme associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville et 12, une forme sporadique. La moyenne d'âge était de 46 ans et 25% avaient un antécédent de tabagisme. Le diagnostic de LAM était fait soit à partir d'une biopsie (6 patientes), soit à partir d'un profil radiologique compatible associé augmentation du VEGF-D (supérieur à 800 pg/mL). 7 patientes avaient un antécédent de pneumothorax (3 au moment du diagnostic) et 4 un angiomyolipome.

Des mutations sur la lignée germinale ont été détectées chez les 4 patientes avec une forme associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville (3 sur le gène *TSC2* et 1 sur le gène *TSC1*) et 50% étaient des formes familiales. Les patientes avec une mutation sur le gène *TSC2* présentaient davantage d'angiomyolipomes, d'angiofibromes du visage et de

fibromes unguéaux versus la patiente avec une mutation sur le gène TSC1. Sur les 8 patientes avec une LAM de forme sporadique, aucune mutation germinale n'a été mise en évidence.

Conclusion: une mutation germinale a été détectée chez 25% des LAM dont 100% des LAM associée à une sclérose tubéreuse de Bourneville. La mutation du gène *TSC2* est associée à une atteinte rénale et cutanée plus importante. Dans le cas des LAM de forme sporadique, aucune mutation germinale n'a été détectée. Une étude génétique à partir d'une biopsie pulmonaire pourrait apporter plus d'information.

M. Garcia Moyano, L.C. Hualde, B. González Quero, I. González Muñoz, et al. LYMPHANGIO-LEIOMYOMATOSIS AND GENETICS. Congrès ERS, TP-24.

MALADIES PULMONAIRES CHRONIQUES LIÉES À L'ENVIRONNEMENT

Que retenir des recommandations internationales sur les pneumopathies d'hypersensibilité (PHS)?

Par Mohamed Zakaria LAHMAR

Le Pr Vincent Cottin (coordonnateur du centre de référence des maladies pulmonairesrares, OrphaLung) aprésenté les nouvelles recommandations sur les PHS réalisées par le groupe de travail ATS/ERS/ALAT. Cette maladie inflammatoire et/ou fibrosante du parenchyme et des petites voies aériennes, résulte d'une réaction immuno-médiée provoquée par l'inhalation d'un antigène organique chez des individus prédisposés.

PHS: un diagnostic complexe

Le diagnostic de la PHS est complexe en raison de la grande variété d'expositions antigéniques. En effet, l'identification d'une exposition antigénique constitue un élément capital dans le diagnostic des PHS, même si, dans plus d'un tiers des cas, l'antigène en cause n'est pas retrouvé. Or, la première étape du traitement consiste à identifier et faire l'éviction de l'antigène responsable de la maladie. De nouveaux allergènes ont été décrits : les moisissures domestiques et les sources variées d'humidité (jaccuzi, spa, piscine, instruments à vent).

Les PHS sont classées en formes nonfibrosantes et fibrosantes. Le diagnostic requiert le recours à la discussion multidisciplinaire (DMD). Il repose sur un faisceau d'arguments qui doit associer : l'aspect scannographique spécifique, l'identification d'une exposition à un antigène (interrogatoire ciblé), et la lymphocytose dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA) avec ou sans critères histopathologiques associés.



Vincent Cottin - Congrès ERS 2022

La principale difficulté diagnostique réside dans la distinction entre la PHS fibrosante et la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), avec une existence parfois d'un chevauchement dans certaines formes fibreuses, difficiles à classer dans l'un des deux groupes.

Selon les expositions professionnelles ou personnelles, il est possible d'avoir recours à la médecine du travail et aux conseillers médicaux en environnement intérieur respectivement. Le traitement de première intention reste l'éviction de l'antigène.

Vincent Cottin - Que retenir des recommandations internationales sur les pneumopathies d'hypersensibilité ? / International recommendations on hypersensitivity pneumonitis. Congrès ERS, French programme 2022.

MALADIES PULMONAIRES À MYCOBAC-TÉRIES NON TUBERCULEUSES (MNT)

Les mycobactéries non tuberculeuses : comment gérer les facteurs sous-jacents de l'hôte ?

Par Sabrina BOUATIA, RespiFIL

Les mycobactéries non tuberculeuses (MNT) sont un ensemble de bactéries de l'environnement mais non pathogènes strictes de l'homme. De manière générale, elles ne sont pas responsables d'infection. Elles peuvent le devenir dans des conditions particulières chez certains patients avec des facteurs de risque. En vue de mieux comprendre les mécanismes d'apparition de ces infections MNT, les facteurs de risques qui y contribuent doivent être évoqués.

Une étude rétrospective observationnelle a démontré que même si les MNT sont présentes dans les surfaces hydrauliques, l'exposition aux formes gazéifiés de l'eau tels que les saunas, les bains, les douches, l'humidificateur, etc. ne constituait pas un facteur de risque de la survenue des MNT.

S'agissant des comorbidités, les patients atteints de pathologies chroniques respiratoires telles que la BPCO, les dilatations des bronches (DDB) sont davantage exposées à développer des MNT.

Exemple de la BPCO: une étude a mis en évidence le sous-diagnostic des MNT, car sur les 142 patients ayants subit une réduction de volume pulmonaire, 10 % d'entre eux n'ont pas eu de suspicion clinique avant la chirurgie.

Ainsi, les médecins devraient être attentifs à l'augmentation du nombre d'exacerbations survenues par an, ainsi que le déclin de la fonction respiratoire (volume expiratoire forcé), qui sont d'excellents indicateurs. Dans ces cas, il est nécessaire d'identifier la présence de MNT avant d'imposer un traitement par des corticoïdes inhalés (ICS), ou des macrolides.

De surcroît, d'après une étude menée à partir d'une cohorte de 221 patients suivis pour des DDB durant 8 ans, 14 % ont développé des MNT, d'où la nécessité de réaliser les examens nécessaires une fois par an auprès des patients DDB. Il faudrait considérer qu'environ la moitié des patients DDB présentent une persistance de l'infection en dépit de la prise de traitements

Parmi les marqueurs qui favoriseraient le développement des MNT, il semblerait que la dénutrition ainsi que les femmes de grandes tailles avec un faible indice de masse corporel (IMC) seraient plus susceptibles de développer des MNT. Il en va de même pour les personnes atteintes de déformations thoraciques qui mènent à l'accumulation des sécrétions pulmonaires, entrainant le développement de DDB.

Claire ANDREJAK - How to deal with underlying host factors. Congrès ERS, Mini symposium: Update on nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases.

33

Effet du nintédanib selon le nombre de comorbidités chez des patients atteints de PID fibrosantes progressives

Par Dr Juliette BRAVAIS

Les PID fibrosantes peuvent avoir de nombreuses causes : maladies auto immunes, exposition à un allergène, exposition professionnelle, etc. et leur prise en charge consistait jusqu'ici uniquement au traitement de fond (immunosuppresseurs, éviction l'allergène, etc.). Néanmoins, l'atteinte fibrosante du poumon peut progresser et s'étendre, causant une diminution de la fonction respiratoire, peu importe la cause de la maladie. Ces maladies ont donc été regroupées sous l'entité de « pneumopathies interstitielles fibrosantes progressives », permettant de tester des traitements anti-fibrosants chez ces patients.

En effet, dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), un type de fibrose du poumon bien spécifique sans cause retrouvée, des traitements antifibrosants sont utilisés depuis plusieurs années (nintédanib, pirfénidone). Ainsi, l'essai thérapeutique INBUILD* a permis de montrer l'intérêt d'un traitement antifibrosant (nintédanib) versus placebo pour les patients atteints de

pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes progressives autres que la FPI. Ce traitement permet de diminuer le déclin de la fonction respiratoire chez ces patients.

Objectif: en reprenant les données des patients inclus dans cet essai prospectif randomisé, l'équipe de la Pr Bendstrup s'est intéressée à l'efficacité et à la tolérance de ce traitement antifibrosant chez les patients ayant plusieurs comorbidités.

Les comorbidités étaient soit:

- classées par catégorie selon l'organe atteint (cœur, poumon, pancréas)
- mesurées par le score CCI (Charlson Comorbidity Index) qui donne 1 point par comorbidité présente (infarctus du myocarde, diabète, etc.) ainsi que par tranche d'âge de 10 ans au-dessus de 50 ans.

Résultats: parmi les 663 patients étudiés, 40,6% avaient plus de 3 catégories de comorbidités, et/ou 28,8% avaient un score CCI > 3. Les résultats sont assez encourageants.

En effet, le nintédanib a le même effet sur la fonction respiratoire des patients (diminution du déclin de la capacité vitale forcée) peu importe la présence ou non de 3 comorbidités ou d'un score CCI > 3. Étonnamment, aucune augmentation du nombre d'effets secondaires n'a été mise en évidence chez ces patients.

Une réserve cependant : l'essai INBUILD n'a étudié l'effet du nintédanib chez ces patients que sur une durée d'un an environ, les données à plus long terme ne sont donc pas disponibles.

Conclusion : le traitement antifibrosant par nintédanib semble avoir la même efficacité, peu importe la présence ou non de maladies associées, pour les patients atteints de pneumopathie interstitielle fibrosante (hors FPI).

*Flaherty K.R. et al, NEJM, 2019

E. Bendstrup, T. Moua, M. Okamoto, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing ILDs in subgroups by comorbidity burden. Congrès ERS, TP-23.



Elisabeth Bendstrup - Congrès ERS 2022

Efficacité du nintédanib chez les patients atteints de PID secondaire à une sclérodermie systémique (PID-SSc) selon leur fonction respiratoire

Par Dr Juliette BRAVAIS et Kinan EL HUSSEINI

La sclérodermie systémique est une maladie auto-immune rare qui touche plusieurs organes entraînant, au niveau pulmonaire, des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) et une fibrose.

La prise en charge des PID-SSc longtemps reposé sur l'administration de corticoïdes d'immunosuppresseurs. Récemment, nintédanib. le un traitement antifibrosant initialement utilisé dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), a obtenu une autorisation de mise sur le marché en France dans les PID-SSc. fort des résultats fournis par l'essai SENSCIS, notamment. Ce traitement permet de freiner le déclin de la fonction respiratoire (mesurée par la capacité vitale forcée CVF et la diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone DLCO) dans le temps.

Objectif: évaluer l'efficacité du nintédanib chez ces patients selon leur fonction respiratoire à l'inclusion. En effet, plus la fonction respiratoire des patients atteints de PID secondaire à une sclérodermie est basse, plus leur mortalité est importante. Cependant, les patients ayant une fonction respiratoire altérée ont-ils un déclin de leur CVF et DLCO plus rapide que les autres ?

Résultats: l'étude reprend les données des patients randomisés dans l'essai SENSCIS. Parmi ceux-ci, 44,3% avaient une CVF < 70% de la théorique, et 45,7% avaient une DLCO ≤ 50%, c'est à dire une fonction respiratoire altérée.

Les résultats confirment que le traitement antifibrosant par nintédanib est aussi efficace pour réduire le déclin de la CVF et de la DLCO peu importe la fonction respiratoire à l'inclusion. Ainsi, ce traitement antifibrosant semble efficace pour freiner le déclin de la fonction respiratoire dans cette maladie, même pour les patients dont la fonction respiratoire est altérée à l'inclusion. Cette étude confirme l'indication à traiter les PID-SSc avec le nintédanib, y compris dans les cas plus sévères.

A. Wells, W. A. Wuyts, S. Gläser, et al. Effects of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated ILD (SSC-ILD) and differing levels of lung function impairment. Congrès ERS, 8L.

TRAIL1 évaluant un anti-fibrosant dans les PID associées à la polyarthrite rhumatoïde : un arrêt précoce mais quelques signaux positifs

Par Mohamed Zakaria LAHMAR

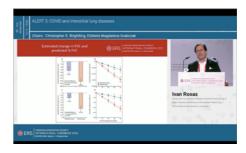
La PID associée à la polyarthrite rhumatoïde (PR) est la plus fréquente des PID associées aux connectivites (elle touche 0,75% de la population américaine) et concerne entre 19 et 63% des patients atteints de PR.

Objectif: l'étude de phase 2 « TRAIL1 » (la première de cette envergure dans cette maladie) a évalué l'efficacité, la sécurité et la tolérance de la pirfénidone (antifibrosant) dans cette forme de PID associée à la PR.

Résultats: entre mai 2017 et mars 2020, 123 patients âgés de 18 à 85 ans, issus de 34 centres à travers 4 pays (Angleterre, Australie, Canada, États-Unis), ont été randomisés aléatoirement pour recevoir quotidiennement la pirfénidone (n=63) ou le placebo (n=60) pendant 52 semaines.

L'étude a dû être interrompue précocement en mars 2020 du fait de la pandémie de Covid-19. En effet, le nombre de patients à inclure (270) n'a pas été atteint et seulement, la moitié des patients traités ont pu compléter l'étude sur un an. Toutefois, l'analyse des données démontre un ralentissement du déclin de la capacité vitale forcée (CVF) annuel chez les patients traités par rapport au placebo. Les effets indésirables étaient similaires dans les deux groupes et aucun décès n'a été attribué au traitement.

Cette étude présente également d'autres faiblesses à savoir, l'absence de distinction entre les différentes formes d'atteintes des PID, notamment l'atteinte interstitielle commune (UIP) qui semblerait être particulièrement sensible au traitement. Elle sera probablement le sujet d'une future étude.



Ivan Rosas - Congrès ERS 2022

I. Rosas, J. Solomon, S. Donoff, F. Woodhead, G. Raghu, G. Hilary, Trail 1 Network Investigators. Randomized, Double Blinded, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of Safety, Tolerability and Efficacy of Pirfenidone in Patients with Rheumatoid Arthritis Interstitial Lung Disease. Congrès ERS, 8C.

Utilité de l'évaluation génétique des patients atteints d'une PID associée aux connectivites

Par Aurélie NEGRE, SHARP-RespiFIL

Le vécu des patients

La génétique a modifié la médecine pour les praticiens mais également pour les patients. Elle leur a permis de comprendre leur maladie, de connaître les risques pour leurs descendants, et d'anticiper l'évolution de leur maladie et leur réponse au traitement. Cependant, cette connaissance a un prix : charge mentale, peur, culpabilité, conséquences socio-économiques. Elle accroît le stress des patients et les fait se questionner sur la fiabilité et la confidentialité des tests génétiques.

Ainsi, pour répondre aux incertitudes des patients, l'intervention d'une équipe multidisciplinaire composée de pneumologues, rhumatologues, généticiens et psychologues est essentielle.

La génétique de la PID avec connectivite

La Genome Wide Association Study (GWAS) met en évidence les liens entre la fibrose et l'inflammation (TNIP1, IRF5), la régulation des facteurs VEGF (DDX6), et la régulation de l'autophagie (ATG5, RAB2A) dans la sclérodermie systémique, mais sans application en pratique clinique.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, elle met en évidence la réponse immunitaire aux protéines citrullinées (HLA-DRB1) et la régulation immunitaire, mais sans lien avec la PID.

La polyarthrite rhumatoïde (PR) et le variant *MUC5B*

Le variant du promoteur de *MUC5B* rs35705950 a été associé à la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). La présence de ce variant modifie le mucus dans les voies respiratoires et les empêche de se régénérer, ce qui permet à la fibrose de se développer. Depuis peu, il est également associé à la présence d'une PID chez les patients atteints de PR.

Des études mettent en évidence l'augmentation du risque de développer une PID en plus d'une PR: quand la mutation *MUC5B* est présente (environ 17%); en fonction de facteurs combinés tels que l'âge, le sexe et le génotype GT/TT de *MUC5B* (jusqu'à 95%).

En revanche, le variant *MUC5B* n'est pas un biomarqueur prédictif pour la progression de la PR: une étude française montre que la progression de la maladie est la même, que le patient possède ou non la mutation *MUC5B*. Il en va de même pour la progression de la fonction respiratoire.

L'exploration du variant MUC5B est au stade de la recherche translationnelle. Il n'est pas encore intégré à la pratique dinique, même s'il peut être considéré comme une valeur ajoutée à des fins de screening.

Les mutations génétiques liées aux télomères (TRG)

Il a été démontré que dans les PR, la somme de variants liés aux télomères est similaire à ce qui peut être observé dans la FPI. Plus la PID apparaît tôt, plus la probabilité de mutations est haute.

On peut aussi être atteint d'une PID avec connectivite en corrélation avec une fibrose familiale. Ce cas est illustré par une patiente aux télomères très courts ayant une mutation considérée comme pathogène sur le gène *TERT*.

Ainsi, l'exploration génétique est conseillée dans les fibroses pulmonaires familiales et chez les patients aux télomères courts.

Antoine Froidure - Utility of genetic assessment of patients with CTD-ILDs. Congrès ERS, 8H.

PID associées aux connectivites : diagnostic et nouvelles stratégies thérapeutiques

Par Garance VAILLANT et Aurélie NEGRE, SHARP - RespiFIL

Stratégie de diagnostic : l'importance d'une approche multidisciplinaire

Les PID associées aux connectivites sont relativement fréquentes. Leur diagnostic est multidisciplinaire et nécessite une interaction avec les rhumatologues et les internistes qui peuvent infirmer la suspicion diagnostique de connectivites à l'aide d'examens complémentaires tels que l'échographie articulaire ou des glandes salivaires. Leur aide est aussi utile dans la stratégie thérapeutique, qui peut amener à des modifications de traitement. C'est pourquoi, ils doivent être systématiquement impliqués dès qu'il y a une suspicion de PID associée aux connectivites.

Pour les pneumologues, le gold standard pour le diagnostic de PID reste le scanner thoracique coupes fines, le plus souvent sans qu'il y ait besoin d'une biopsie. La place du lavage broncho-alvéolaire (LBA) reste peu claire (utile surtout pour éliminer une infection ou une origine tumorale). Les prochaines évolutions diagnostiques se baseront sur les biomarqueurs pour une évaluation pronostique et thérapeutique,

un diagnostic précoce, et une optimisation des traitements

Stratégie de traitement : une évolution rapide

Les études détaillées ci-dessous concernent la prise en charge thérapeutique des PID associées aux connectivites (elles portent soit sur la totalité des connectivites, soit sur une connectivite en particulier):

Les traitements immunomodulateurs:

1. L'étude **RECITAL** (2017 et 2022) : 101 patients avec une PID associée à une connectivite assez avancée nécessitant un traitement par Endoxan. Comparaison de deux groupes Endoxan versus Rituximab : amélioration de la CVF à 24 et 48 semaines dans les deux groupes avec cependant moins d'effets indésirables du Rituximab. 2. L'étude **DESIRES** (2021) : 58 patients atteints de sclérodermie systémique. Comparaison de deux groupes Rituximab (J1 et J15) versus placebo: significative du amélioration de Rodnan modifié et de la CVF à 24 semaines dans le groupe Rituximab.

3. L'étude focuSSed (2020 et 2022): patients avec une PID associée sclérodermie systémique. de 2 Comparaison groupes Tocilizumab versus placebo : critère de jugement principal non atteint (amélioration du score de Rodnan modifié) mais identification d'un sous-groupe de patients avec un déclin rapide de la CVF dans le groupe placebo (perte de 200 mL de CVF en 48 semaines) alors que la fonction respiratoire était stable dans groupe Tocilizumab. Il a été rapporté depuis peu que l'effet du Tocilizumab est maintenu pendant 96 semaines et que le traitement par Tocilizumab des patients initialement sous placebo a permis de stabiliser la CVF.

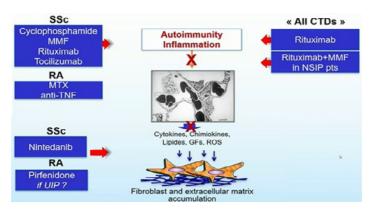
4. Deux études **Kiely** 2019 et **Juge 2021** ont montré que chez les patients atteints d'une polyarthrite rhumatoide, le Méthorexate permettait de retarder l'apparition d'une PID. De plus, d'après Cano-Jimenez 2021, l'arrêt du Méthotrexate ou du Léflunomide chez les patients atteints de PID associée à une polyarthrite rhumatoide entraîne une progression plus rapide de la maladie.

5. Certaines données françaises (pas encore publiées) suggèrent

l'association Rituximab que mycophénolate mofétil (MMF) chez les patients avec une pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) serait plus efficace que MMF seul. Le Pr Bruno Crestani (coordonnateur du centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares) insiste sur le maintien du Méthotrexate chez un patient qui vient d'être diagnostiqué avec une PID associée à une polyarthrite rhumatoïde, sauf en cas de suspicion de PID associée Méthotrexate. Des données au disponibles suggèrent de ne pas arrêter les inhibiteurs TNF chez ces patients.

Les traitements anti fibrosants:

1. L'étude **SENCSIS** (Distler 2019 et **Highland** 2021) : efficacité du nintédanib sur le ralentissement du déclin de la CVF à 52 semaines chez les patients atteints d'une PID associée à une sclérodermie systémique. L'efficacité est plus grande, si le nintédanib est associé au MMF. L'étude ENCSIS (Assassi 2022) démontre que l'effet est maintenu sur 2 ans.



Bruno Crestani - Congrès ERS 2022

- 2. Pas de données similaires pour la pirfénidone, une étude (SLSIII) est en cours qui évalue l'effet de la pirfénidone associée au MMF dans les PID associées à une sclérodermie systémique.
- 3. L'étude TRAIL1 (**Solomon 2022** non publiée à ce jour): efficacité de la pirfénidone versus placebo chez les patients atteints d'une PID associée à une polyarthrite rhumatoïde.
- 4. Les études INBUILD (**Flaherty 2019** et RELIEF (**Guenther 2021**) : efficacité de la pirfénidone et du nindétanib dans les PID associées aux connectivites avec une fibrose progressive.
- « La stratégie thérapeutique dans les différentes PID associées aux connectivites a évolué de façon spectaculaire et nous nous dirigeons de plus en plus vers un traitement personnalisé du patient en fonction de la connectivite associée à la

PID et de son profil inflammatoire. Il y a 10 ans, on disposait d'un algorithme très simple pour déterminer quel traitement utiliser dans la sclérodermie systémique. Aujourd'hui, l'algorithme est plus complexe car orienté-patient (Roofeh 2021). Actuellement, une « task force » ERS et EULAR est en cours sur les nouvelles recommandations de pratique clinique pour le dépistage, le diagnostic et le traitement des PID associées aux connectivites » conclut l'expert.

Bruno Crestani - CTD-ILDs: diagnosis and new treatment strategies up to transplantation. Congrès ERS, 8H.

PID associées aux connectivites : sélection des candidats à la transplantation pulmonaire – les principaux défis

Par Aurélie NEGRE, SHARP - RespiFIL

Il est nécessaire de conduire une évaluation multidisciplinaire le plus en amont possible pour sélectionner les candidats à la transplantation pulmonaire (TP), en raison des extra-pulmonaires atteintes associées aux connectivites. Les récentes publications de la Société internationale de transplantation cardiaque et pulmonaire (ISHLT) recommandent d'évaluer facteurs de risques des candidats atteints de PID associées aux connectivites et passent en revue une série de contre-indications à la TP.

Facteurs de risques et atteintes extra-pulmonaires

Chez les patients de atteints PID associées aux connectivites. candidats à la TP, il existe des facteurs de risques majorés pouvant complications occasionner des court et long terme après transplantation. En plus des risques habituels comme les problèmes vasculaires ou coronariens, les atteintes extra-pulmonaires doivent être évaluées

déterminer les afin de risques gastro-intestinaux (reflux gastroœsophagiens sévères, troubles de la motilité œsophagienne), cardiaques (myocardite). hématologiques (thromboembolie veineuse, cytopénie), oncologiques (lymphome malin, myosite associée à un cancer), rénaux (crise rénale sclérodermique, néphrétique), vasculaires (phénomène de Raynaud).

Les contre-indications absolues à la TP

En 2021, l'ISHLT a publié une liste consensuelle de contre-indications absolues à la TP chez les ces patients :

- Rhumatologiques : manifestations extrapulmonaires actives non contrôlées malgré un traitement optimal ;
- Gastro-intestinales : trouble sévère de la déglutition avec aspiration récurrente ; trouble sévère sousjacent de l'œsophage par achalasie ou apéristaltisme total et RGO qui ne peut être traité chirurgicalement, ou refus du patient à être placé sous nutrition jéjunale ;

- Cardiaques : myocardite active avec insuffisance cardiaque systolique réfractaire malgré un traitement optimal et patient non-candidat à une transplantation cœur-poumons; Oncologiques : en cas d'intervalle libre inférieur à 2 ans après traitement d'un lymphome à cellules B de bas grade et intervalle libre inférieur à 5 ans après traitement d'un lymphome diffus à cellules B;
- Rénales : néphropathie lupique proliférative focale ou diffuse active malgré un traitement optimal ou réfractaire à la thérapie ;
- Respiratoires : sténose sousglottique étendue et récurrente ; maladie bronchopulmonaire sévère et étendue des voies aériennes proximales.

Survie après transplantation des patients CTD-PID

- Sclérodermie systémique : survie similaire aux autres PID
- Polyarthrite rhumatoïde (PR) survie similaire aux PID sans PR
- Lupus : survie similaire aux patients transplantés pour une FPI PM/ DM : manque de données. Peu de cas ont été comparés aux patients transplantés pour une FPI

PM/DM: manque de données. Peu de cas ont été comparés aux patients transplantés pour une FPI

En conclusion, chez les patients atteints de PID associées connectivites sélectionnés. la TP est une alternative raisonnable. L'intervention d'une équipe pluridisciplinaire en amont dans la sélection puis dans le suivi post-TP des patients est essentielle, avec une redirection à un centre de transplantation au plus tôt pour identifier les facteurs de risques modifiables qui pourraient améliorer la candidature à TP ou la survie du patient.

Jose Manuel Cifrian Martinez - What are the main challenges when a CTD-ILD patient is referred for lung transplantation? Congrès ERS, 8H.

Nouvelles approches dans le traitement des PID associées aux myosites

Par Aurélie NEGRE, SHARP - RespiFIL

La nouvelle classification des myosites

Ces dernières décennies, de nombreux autoanticorps spécifiquement associés aux myosites ont été identifiés. Il en existe maintenant 16, classés en sous-groupes qui peuvent être analysés, dont celui du syndrome des antisynthétases (groupe le plus large, dont l'autoanticorps le plus fréquent est anti-Jo-1) et celui des anti-MDA5, les deux sous-groupes sont associés aux maladies pulmonaires.

• Syndrome des antisynthétases

Ces patients possèdent des autoanticorps dirigés contre les aminoacyls-ARNt (anti-ARS). Le syndrome est caractérisé par la présence de ces autoanticorps (ex. : antilo-1), et au moins l'une des manifestations diniques suivantes: myosite, PI, arthrite, fièvre, phénomène de Raynaud, DM/PM. À l'heure actuelle, 8 autoanticorps anti-ARS ont été identifiés : anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-El, anti-Ol, anti-KS, anti-Ha, anti-Zo. Parmi eux, 4 sont plus souvent associés avec la PID: anti-PL-12, anti-OI, anti-KS et anti-Zo. Une comparaison entre les patients anti-Jo-1 et anti-PL-7/anti-PL-12 met en avant une PID plus fréquente et plus sévère chez les anti-PL-7/anti-PL-12,

et une myopathie plus fréquente chez les patients anti-lo-1.

Une **cohorte** espagnole de 148 patients anti-Jo1 a montré un tableau clinique où 1/3 des patients présentait une PI, 1/3 une myosite, 20% une association PID et myosite. Lors du suivi dans le temps, malgré un traitement adapté, 2/3 des patients finissent par présenter une association PID et myosite, et en tout 80% des patients présentent une PID.

Autoanticorps anti-MDA5

Ces patients peuvent avoir des éruptions cutanées typiques de la dermatomyosite tout en présentant une forme amyopathique de la maladie. Ce groupe de patients a un risque très élevé de développer une Pl, notamment dans une forme rapidement progressive.

Une **étude** multicentrique japonaise a analysé les facteurs prédictifs de faible survie dans les PID associées aux myosites : sur une cohorte de 497 patients, 34% possédaient des autoanticorps antisynthétases, 42% des autoanticorps anti-MDA5. Sur les 76 décès recensés, 64 sont survenus chez les patients anti-MDA5, dont 82% imputables à une PID.

Les caractéristiques générales de la PID associée aux myosites

- Elle ne répond pas à un aspect radiologique spécifique.
- Elle apparaît dans 60 à 70% des cas de DM ou PM (jusqu'à 90% dans le syndrome des antisynthétases).
- Elle peut être le premier symptôme de la myosite.
- Elle peut être lente ou à progression rapide (anti-MDA5).
- Elle est associée à une morbidité et une mortalité importantes (7 à 44%).

Le traitement de la PID chez les patients atteints de myosite

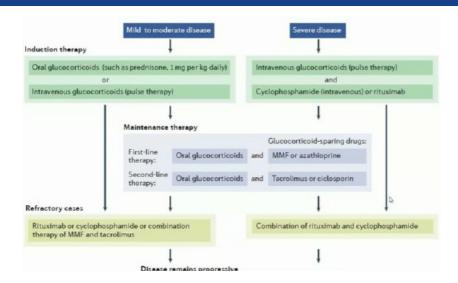
A ce jour, il n'existe pas d'essais randomisés, mais des recommandations basées sur des cas cliniques, ainsi qu'un **algorithme de décision** est proposé selon la sévérité de la maladie :

Pour le cas spécifique de la PID chez les patients anti-ARS, une étude rétrospective norvégienne sur 24 patients sous Rituximab a montré une amélioration des tests de la fonction pulmonaire et une diminution de la PI à la tomodensitométrie, sur un suivi moyen de 52 mois. Toutefois,

5 décès étaient à déplorer dont 4 en raison d'infection.

Pour le cas très complexe de la PID à progression rapide chez les patients anti-MDA5, une étude japonaise recommande une combinaison de trois traitements dès le début, dont des stéroïdes à haute dose, de la cyclosporine, et de la cyclophosphamide en intraveineuse toutes les deux semaines, en raison du taux très élevé de mortalité chez ces patients. En 2020 ont été publiés les résultats d'une étude prospective comparant cette triple combinaison de traitements au traitement historique, avec une amélioration significative de la survie (+ de 80% au lieu de 40%-50% à 6 mois).

Un traitement alternatif pourrait être l'association du Tofacitinib, évalué par une étude chinoise chez les patients anti-MDA5 présentant une forme amyopathique de la dermato-myosite. Aucun patient de cette petite cohorte n'était gravement malade, et tous recevaient des stéroïdes et du Tofacitinib. L'étude présente une survie de 100% comparée à la survie à 80% du traitement historique à 6 mois, avec une amélioration de la fonction pulmonaire.



Ingrid Lundberg - Congrès ERS

Les recommandations de prise en charge de la PID dans les myosites

- Ce sont des cas compliqués qui nécessitent une approche pluridisciplinaire: pneumologie, rhumatologie, radiologie.
- Le traitement de base reste les immunosuppresseurs. Pour les patients PID faible avec une moyenne, démarrer la thérapie par induction avec immunosuppresseurs, monitoring rapproché et augmentation de dose quand nécessaire. Pour les PID à progression rapide, démarrer immédiatement un traitement agressif, monitoring rapproché, et discuter de la possibilité d'une TP très tôt dans la prise en charge.

Appel à collaborations sur MyoNet, un registre en ligne de plus de 6000 patients à mai 2022 et d'utilisation gratuite pour les investigateurs : www.euromyositis.eu

Le rôle de l'oxygène dans la prise en charge de l'essoufflement dans les PID fibrosantes

Par Mathieu MARII LIFR

Il est nécessaire de conduire une évaluation multidisciplinaire le plus en amont possible pour sélectionner les candidats à la transplantation pulmonaire (TP), en raison des atteintes extrapulmonaires associées aux connectivites. Les récentes publications de la Société transplantation internationale de cardiaque pulmonaire et (ISHLT) recommandent d'évaluer les facteurs de risques des candidats atteints de PID associées aux connectivites et passent en revue une série de contre-indications à la TP.

Dyspnée, supplémentation en oxygène et PID

Au repos et à l'exercice, ~17% et ~40% des patients avec PID présentent une hypoxémie (saturation pulsée en oxygène < 88%) à 5 ans post-diagnostic, respectivement. Celle-ci est associée à un plus mauvais pronostic de survie.

L'utilisation de la supplémentation en oxygène dans les PID repose actuellement sur des essais menés dans la BPCO, dont les résultats sont ensuite extrapolés. Dans ce contexte, la prescription d'une supplémentation en oxygène

recommandée est fortement pour l'hypoxémie sévère de repos. Concernant l'hypoxémie d'effort isolée, l'effet bénéfique de la supplémentation en oxygène sur l'essoufflement et la capacité fonctionnelle est plus nuancé. La prescription d'une supplémentation en oxygène pour ce type d'hypoxémie est ainsi suggérée chez certains patients c.-à-d. ceux susceptibles de voir leur qualité de vie ou la pratique d'activité physique améliorée. En terme mécanisme, la supplémentation en oxygène pourrait permettre une diminution de la commande ventilatoire et ainsi un moindre essoufflement chez les patients avec PID.

Les difficultés rencontrées concernant la supplémentation en oxygène dans cette population sont en lien avec l'acceptation et l'adhésion au traitement (ex. du fait du regard d'autrui avec le port des équipements) et la capacité des équipements à offrir un débit d'oxygène suffisant (équipement adapté et nécessité de leur amélioration).

M. Ekström. The role of oxygen in the management of dyspnoea in f-ILDs. Congrès ERS, 8B.

Exacerbations aiguës de PID fibrosantes : controverses et nouveautés

Par Dr Juliette BRAVAIS

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie rare mais reste la cause la plus fréquente de pneumopathie interstitielle idiopathique. Son pronostic est sombre en raison de la progression de la fibrose pulmonaire qui mène à une insuffisance respiratoire chronique, mais aussi en raison du risque d'exacerbation (c'est à dire de l'aggravation des symptômes).

On peut parler d'exacerbation de FPI lorsque les critères suivants sont réunis :

- Apparition ou aggravation de l'essoufflement en moins d'un mois ;
 Au scanner thoracique, apparition de lésions bilatérales de verre dépoli (densité augmentée du parenchyme) et/ou de condensations surajoutées aux lésions connues de pneumopathie interstitielle commune :
- Pas de cause cardiaque pouvant expliquer l'aggravation.

L'incidence annuelle d'exacerbation de FPI est de 5 à 20% selon les études, avec un risque d'environ 20% trois ans après le diagnostic de FPI.

La mortalité suite à une exacerbation est très importante, supérieure à 50% à court terme et jusqu'à 80-90% dans l'année suivant l'exacerbation.

Concernant les pneumopathies interstitielles fibrosantes progressives en dehors de la FPI: il semble selon l'analyse de l'essai **INBUILD** y avoir une incidence d'exacerbation de 9% en 1 an, avec un risque de mortalité à 6 mois de 37%. Au décours d'une exacerbation. survient fréquemment des aggravation symptômes respiratoires et un déclin de la fonction respiratoire.

La prévention est essentielle pour améliorer le pronostic

Une exacerbation peut être secondaire à une cause identifiée : à une infection pulmonaire, ou au décours d'un geste chirurgical par exemple, ou bien être idiopathique (c'est à dire sans cause retrouvée). Le pronostic semble identique dans les deux cas, mais cela souligne l'importance de prévenir toute cause potentielle d'exacerbation. Ainsi. il est important de prévenir tout risque infectieux (via la vaccination anti grippale, anti pneumococcique ainsi que les règles d'hygiène), et d'encadrer tout acte chirurgical ne pouvant être évité (traitement par corticoïdes ou antifibrosant, ventilation protectrice lors de l'intervention, etc.).

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

Le traitement antifibrosant permet de diminuer le risque d'exacerbation de la fibrose et aurait tendance à améliorer le pronostic de l'exacerbation si celle-ci survient. Néanmoins, il n'y a pas de traitement efficace prouvé scientifiquement pour traiter une exacerbation de FPI lorsque celle-ci survient. Il existe des recommandations internationales pour l'utilisation de corticoïdes, mais avec un faible niveau de preuve, et aucun consensus concernant la dose et la durée de traitement. A noter que le cyclophosphamide (Endoxan) n'a pas prouvé d'efficacité dans cette indication, et serait même délétère selon un **essai** récent.

En cas d'exacerbation sévère de FPI, une transplantation pulmonaire peut être nécessaire en urgence si le patient est éligible, et son pronostic semble aussi bon que les transplantations réalisées dans le cas de fibroses pulmonaires stables. Les mêmes données ont été retrouvées pour les fibroses pulmonaires progressives hors FPI.

Michael Kreuter - Acute exacerbations of fibrosing ILDs: controversies and new insights. Congrès ERS, session 8A.

Le tabac et l'altération de la fonction respiratoire comme facteurs de mauvais pronostic du cancer du poumon associé à une fibrose pulmonaire idiopathique

Par Alexandre BRUDON

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie rare d'origine indéterminée conduisant à l'altération irréversible de la fonction respiratoire. On observe la survenue plus fréquente de cancers du poumon parmi les patients porteurs d'une FPI.

Une équipe italienne a étudié les caractéristiques de 32 patients porteurs d'une FPI et d'un cancer du poumon en vue d'établir des facteurs pronostiques. Parmi ces patients, la majorité était des hommes (25 patients) fumeurs (24 patients) présentant des comorbidités cardiovasculaires ou métaboliques Seulement (diabète. etc.). 10 patients avaient recu un traitement médicamenteux par le nintédanib ou la pirfénidone. Les patients étaient principalement atteints de cancers bronchiques non à petites cellules (25 patients) de stade localisé ou localement avancé (21 patients). Ils ont été pris en charge par chimiothérapie dans la majorité

des cas (14 patients) mais certains ont pu être opérés (8 patients). À l'issue d'une période de 4 années, 20 patients étaient décédés, 11 étaient vivants et 1 était perdu de vue. La survie globale des patients porteurs d'une FPI et d'un cancer du poumon dans cette cohorte rétrospective était de 16 mois.

L'étude des facteurs pronostiques – le lien entre les caractéristiques du patient et sa survie – rapporte une influence négative du tabagisme actif ou passé, et de l'altération de la fonction respiratoire sur la survie après diagnostic.

G.M. Stella, S. Lettieri, M. Coretti, et al. Lung cancer associated to idiopathic pulmonary fibrosis: predictor ranking and mining. Congrès ERS, TP-22.

Pollution de l'air et PID

Par Alexandre BRUDON

La pollution de l'air est la contamination agent par chimique, physique ou biologique, qui modifie la composition naturelle de l'air. Les principales sources de pollution sont les produits de combustion des moteurs. L'OMS estime que les particules fines (< 2,5PM) sont responsables de 7,6% de décès dans le monde en 2015.

La pollution (particules fines, ozone, hydrogène, etc.) joue également un rôle dans l'évolution et l'aggravation de la fibrose pulmonaire par trois principaux mécanismes.

pollution D'une part, la particulièrement l'ozone) a un effet oxydant direct sur les cellules de l'arbre bronchique et les alvéoles provoquant à son tour l'activation de cascades d'oxydation (les Reactive Oxygen Species ou ROS) délétères pour les cellules. D'autre part, le stress oxydatif provoque un vieillissement et une mort accélérée des cellules en diminuant leur capacité à se reproduire (raccourcissement des télomères).

Enfin, l'oxydation provoque une

inflammation chronique des alvéoles et des bronches, responsable d'une fibrose du tissu pulmonaire. Les interactions entre les gènes et la pollution sont également étudiées. En effet, il semblerait que la pollution inhiberait l'expression de certains gènes – via l'épigénétique et la méthylation – utiles à la régulation immunitaire du poumon.

Katerina Antoniou - Air pollution and interstitial lung diseases. Congrès ERS.

L'impact du variant *MUC5B* rs35705950 sur la survie dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)

Par Kinan EL HUSSEINI

FPI et facteurs génétiques : une histoire complexe

Les polymorphismes génétiques (correspondant à des formes différentes que peuvent prendre un même gène), sont très répandus dans la population générale. Certains ont une fonction physiologique, comme pour les gènes contrôlant le groupe sanguin, tandis que d'autres exposent à un risque de développer des maladies. C'est le cas des polymorphismes touchant le gène MUC5B, identifiés de longue date comme facteurs favorisant le développement de la FPI, mais dont l'impact sur la survie n'est pas consensuel. Les auteurs se sont intéressés au variant de MUC5B rs35705950, le plus fréquemment retrouvé et fortement associé à la FPI.

Objectif: préciser l'impact du variant rs35705950 sur la survie dans la FPI.

Résultats: les données de 1751 patients atteints de FPI ont été recueillies, provenant de 8 centres européens. Parmi ces patients, 908 (52%) portaient le polymorphisme rs35705950 de façon hétérozygote (sur 1 des 2 chromosomes portant le gène *MUC5B*), et 128 (7%)

de façon homozygote (sur les chromosomes concernés). Les patients âgés de plus de 65 ans au diagnostic étaient plus fréquemment porteurs (63% vs. 44% chez ceux de moins de 56 ans). L'analyse de survie a montré une survie globalement plus longue pour les patients hétérozygotes et homozygotes comparativement aux patients non porteurs, avec des médianes de survie de 49, 45 et 31 mois, respectivement (p=6.10-10), et un effet indépendant du sexe, de la fonction respiratoire, de l'aspect au scanner, du statut tabagique OU du traitement antifibrosant administré. Chez les patients les plus jeunes, cet effet n'était en revanche pas retrouvé.

Conclusion : cette étude a permis d'identifier parmi les patients atteints de FPI un sous-groupe de patients porteurs du variant *MUC5B* rs35705950 plus âgés au diagnostic et dont la maladie semble évoluer plus lentement.

J. van der Vis, A. Prasse, E. Renzoni, et al. Association of mUC5B rs35705950 minor allele with age and survival in European patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Congrès ERS, 8F.

L'apoptose partielle des cellules épithéliales dans la fibrose pulmonaire

Par Dr Jean RICHEUX

La physiopathologie de la fibrose pulmonaire décrit classiquement un stress du réticulum endoplasmique des cellules épithéliales alvéolaires (CEA), à la suite d'agressions répétées. Ce stress mène à l'apoptose (mort cellulaire), à la prolifération compensatoire puis à la sénescence des CEA. Il n'existe pas de « point de non-retour » biochimique l'apoptose, bien défini dans cellule certifier qu'une est « morte». Chez les drosophiles, certaines cellules dans lesquelles l'apoptose été initiée persistent comme « non mortes ». Elles subissent une apoptose partielle, et sécrètent des facteurs de croissance pour déclencher la prolifération des cellules voisines. **Objectif:** identifier une sous-population de cellules épithéliales partiellement apoptotiques dans un poumon fibrotique. Des échantillons de cellules épithéliales alvéolaires de 31 malades atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) ont été comparés à des échantillons de 26 patients témoins. Des analyses immunohistochimie en immunofluorescence ont étés réalisées.

Résultats : les CEA des territoires pulmonaires sains ne présentaient ni de marqueurs d'apoptose précoce, ni de marqueurs d'apoptose tardive, ni de

marqueurs de sénescence. Certaines CEA des voies aériennes distales qui étaient le siège d'un remodelage fibrosant, exprimaient quant à elles la caspase 3 clivée et c-PARP, deux marqueurs d'apoptose en phase débutante. Toujours dans le territoire fibrotique, on ne retrouvait pas de marqueur d'apoptose tardive, ni de marqueur de sénescence (p16). Les territoires où siégeaient ces cellules en apoptose précoce étaient enfin positifs au Ki67, marqueur de prolifération cellulaire.



Arnaud Mailleux et Bruno Crestani Congrès ERS 2022

Conclusion: cette étude montre dans la FPI, l'existence de cellules épithéliales qui « échouent » à mourir, et qui persistent dans un état d'apoptose partielle. Elles pourraient contribuer à une fibro-prolifération dans leur voisinage. D'autres recherches sont nécessaires pour mieux caractériser ces cellules et leur ciblage pourrait s'avérer utile pour contrôler le processus de fibrogénèse.

E. Vasarmidi, A. Guyard, N. Pote, P. Mordant, A. Cazes, B. Crestani, A. Mailleux. Partial apoptosis of epithelial cells in fibrotic lungs. Congrès ERS, TP-6.

Une dysfonction de cellules bronchiques (cellules club) mise en évidence dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)

Par Mohamed Zakaria LAHMAR

Le dommage alvéolaire est souvent considéré comme le point de départ physiopathologique dans la FPI. De récentes études ont néanmoins émis une hypothèse différente, impliquant une « bronchiolisation » aberrante remplaçant le tissu alvéolaire. L'équipe de pneumologie du CHU de Montpellier a étudié l'implication des cellules club dans la FPI. Ces cellules considérées comme des progénitrices bronchiques sont présentes en majorité au niveau de l'épithélium des petites voies aériennes distales, au contact de l'alvéole, et leur rôle dans la BPCO a déjà été prouvé.

L'hypothèse principale consistait à considérer qu'une dysfonction dans la différenciation des cellules club conduirait soit à une BPCO, soit à une FPI et cela, sous l'effet d'un facteur irritant commun : la fumée de cigarette.

Ainsi, des cultures de cellules issues de biopsies bronchiques chez 5 patients BPCO versus 5 patients FPI (non traités par un antifibrosant) ont été exposées à la fumée de cigarette. Après une « agression » des cultures par « scratch », il a été observé une réparation anormale et excessive des tissus FPI versus BPCO. L'étude transcriptomique des ARN présents dans les surnageants de culture a montré dans les deux cas des marqueurs d'altération

des cellules club et une surexpression des voies inflammatoires pour les échantillons BPCO contre une activation des voies de la réparation dans les cultures FPI.



Bénédicte Saissac - Congrès ERS 2022

Ce travail renforce donc l'hypothèse d'un phénomène de « bronchiolisation » excessive dans la FPI en montrant des réponses différentielles au stress induit par la fumée de cigarette : avec probablement un excès de réparation considéré comme le point de départ de la maladie fibrosante. Ces perspectives permettraient d'éclaircir des phénomènes encore peu compris dans cette maladie et trouver de nouvelles cibles thérapeutiques prometteuses.

B. Saissac, A. Bourdin, A. Fort Petit. Dysfunctional club cells differentiation in idiopathic pulmonary fibrosis. Congrès ERS, TP-23.

Identification d'une nouvelle classe de traitements anti-fibrosants par criblage haut-débit

Par Kinan EL HUSSEINI

A ce jour, le nintédanib et la pirfénidone constituent les deux seuls traitements médicamenteux antifibrotiques disponibles pour lutter contre la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Ces molécules permettent de ralentir la progression de la maladie, sans pour autant la guérir. Il est donc crucial de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques, afin d'élargir l'éventail d'options à la disposition des patients. Pour progresser dans cette voie, une des approches utilisées consiste à tester un très grand nombre de molécules candidates sur un modèle expérimental in vitro avec une analyse automatisée des résultats: on parle de « criblage haut-débit». Les molécules démontrant leur efficacité sont ensuite validées par des expériences plus poussées, voire sur un modèle in vivo (expériences animales). Cette approche en « entonnoir » est facilitée par l'essor sans précédent des techniques d'intelligence artificielle et de deep learning, mises à profit pour exploiter la grande quantité de données générées.

Objectif: identifier de nouvelles molécules avec un effet potentiellement bénéfique dans la fibrose pulmonaire, en utilisant une approche par criblage haut-débit.

Résultats : les auteurs ont sélectionné

1509 molécules candidates, qui ont été testées parallèlement sur un modèle *in vitro* reproduisant un processus pathologique clé : l'activation des fibroblastes (cellules de soutien du poumon, déréglées dans la fibrose pulmonaire). L'analyse des expériences par un modèle de deep learning a permis d'identifier 31 composés efficaces à ce stade. L'exploration de par des techniques ces composés expérimentales complémentaires fait découvrir un nouveau groupe de molécules prometteuses, dérivées des acides cinnamiques. Ce groupe, abrévié N23P, a montré une efficacité in vitro sur des cellules humaines, ex vivo (sur des sections de tissu pulmonaire humain) et *in vivo*, dans un modèle de fibrose pulmonaire chez la souris.

Conclusion : cette étude a permis l'identification inédite d'une classe de molécules aux effets anti-fibrosants prometteurs. Des expériences additionnelles sont cependant nécessaires avant de pouvoir extrapoler ces résultats à l'être humain.

M. Gerckens, K. Schorpp, F. Pelizza, et al. Phenotypic drug screening in a human fibrosis model identified a novel class of antifibrotic therapeutics. Congrès ERS, TP-6

Le télésuivi des PID à l'ère du numérique

Par Kinan EL HUSSEINI

Notre système de santé est de plus en plus mis sous pression, du fait de l'augmentation de l'espérance de vie des populations, du développement de traitements innovants (et coûteux), et de la pénurie globale de soignants ; indirectement, ces obstacles peuvent augmenter les délais de prise en charge spécialisée, voire en limiter l'accès pour les patients. Ce constat permet donc de comprendre l'attrait de la télémédecine et du télésuivi (suivi des patients à distance, en dehors du contexte clinique conventionnel). Pour preuve, l'essor des applications « e-santé » pour smartphone, montres connectées et autres capteurs innovants, qui démontre l'engouement de la population générale pour ce type d'approche.

Chez les patients atteints de PID, l'utilisation de techniques de télésuivi pourrait donc être utile, avec un bénéfice pour le suivi de la maladie (spirométries quotidiennes à domicile, oxymétrie de pouls, notamment), pour guider le traitement pharmacologique (suivi des effets indésirables, par exemple) et non-pharmacologique (suivi de l'utilisation de l'oxygénothérapie).

Un essai randomisé a ainsi comparé un suivi standard à l'addition d'un télésuivi (auto-spirométrie à domicile) chez des patients atteints de FPI. On retrouvait un bénéfice psychologique important chez les patients en télésuivi, qui se sentaient plus investis, et capables de faire face à leur

maladie (CC Moor et al., Am J Respir Crit Care Med 2020). La spirométrie à domicile pourrait également permettre de détecter de facon précoce les exacerbations chez des patients atteints de FPI (Noth et al., Eur Respir | 2021), et d'apprécier le risque de progression des PID fibrosantes (Veit et al., Resp Res 2020). Lors de la pandémie Covid-19, l'utilisation de ces dispositifs de spirométrie/oxymétrie de pouls s'est également soldée de succès dans une cohorte de 300 patients souffrant de fibrose pulmonaire, en permettant de réduire de moitié les visites de suivi, avec un impact positif sur la qualité de vie des patients (Nakshbandi et al. Lancet **Respir Med 2020).** Fort de ces résultats, le télésuivi est d'ores et déjà mis en œuvre en routine par l'équipe du Dr Wijsenbeek pour les patients atteints de PID.

Bien que de nombreuses études aient démontré la fiabilité et la faisabilité du télésuivi en pneumologie (surtout pour la spirométrie et l'oxymétrie de pouls), certains défis restent au premier plan. En particulier, il sera nécessaire de prendre en compte les aspects financiers (remboursement, accès aux technologies) et éthiques (gestion des données, modification de la relation médecinpatient) de ces technologies, afin d'en faire un véritable outil de réduction des inégalités d'accès aux soins.

Marlies S. Wijsenbeek - Digitally supported self-management and rehabilitation of f-ILD patients. Congrès ERS, 8B.

L'incidence du cancer du poumon dans les PID

Par Alexandre BRUDON

Les pneumopathies interstitielles (PID) constituent diffuses groupe hétérogène de maladies dans lesquelles le tissu pulmonaire (l'interstitium) est épaissi du fait de son infiltration par des cellules de l'organisme, de l'œdème ou de la fibrose. Il englobe des maladies qui peuvent être héréditaires (mutation des gènes des télomérases ou du surfactant) ou non et dont la cause est connue (exposition à l'amiante, rhumatisme articulaire, etc.) ou non (fibrose pulmonaire idiopathique, FPI).

Une équipe japonaise a exploré l'incidence du cancer du poumon – c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas de cancer – au sein d'une population de patients atteints de PID en distinguant deux groupes de patients : ceux atteints de FPI versus ceux atteints d'une autre forme de PID. Ils ont rétrospectivement inclus 1028 patients entre 2008 et 2015. L'âge médian des patients était de 68 ans, la moitié étaient fumeurs ou anciens fumeurs. Le groupe FPI comportait 452 patients soit 44 % de l'effectif total.

64 patients ont été diagnostiqué d'un cancer du poumon dans le groupe PID soit une incidence de 1,27 cas pour 100 personne-année (dans le groupe FPI, l'incidence était de 1,86 cas pour 100 personne-année). Parmi les patients atteints d'une PID, les facteurs associés au développement d'un cancer pulmonaire étaient l'âge, le sexe masculin et le tabagisme.

Y. Noguchi, R. Takei, S. Hayai, et al. Complications of lung cancer in the clinical course of interstitial lung disease. Congrès ERS, TP-22.

Prévalence du cancer du poumon dans une cohorte de patients porteurs d'une mutation du surfactant

Par Alexandre BRUDON

Les mutations des gènes codant pour les protéines du surfactant (protéine A et C chez l'adulte) sont responsables de PID, c'est-à-dire d'un épaississement du tissu pulmonaire par l'infiltration de cellules de l'organisme, d'œdème ou de fibrose. Les PID constituent un facteur de risque de cancer du poumon mais le cas des PID causées par des mutations des gènes des protéines du surfactant n'a pas fait l'objet d'études de grandes ampleurs.

Objectif: le réseau OrphaLung a constitué une cohorte rétrospective de 100 patients porteurs d'une mutation d'un gène codant pour une protéine du surfactant (SFTPA1, SFTPA2, NKX2.1, ABCA3 et SFTPC) afin d'étudier la prévalence du cancer du poumon et les facteurs de risques associés au sein de cette population.

Résultats: sur une durée de suivi rétrospectif de 7 années, la médiane de survie était de 63 ans. Parmi les 100 patients porteurs d'une mutation, 19 ont développé un cancer du poumon. Il s'agissait de carcinomes bronchiques non à petite cellules (CBNPC) dans 100% des cas, sans cible thérapeutique spécifique. La découverte du cancer

a eu lieu à un stade localisé ou localement avancé dans 51% des cas et une chirurgie a été réalisée dans 32% des cas. Après diagnostic du cancer, les patients porteurs d'une mutation avaient une survie comparable à celle de la population générale.

Les facteurs de risque de développer un cancer du poumon dans cette population sont essentiellement le tabagisme. C'est pourquoi, l'arrêt du tabagisme est essentiel chez les patients porteurs d'une mutation du surfactant. Le suivi radiologique régulier permet un diagnostic précoce des cancers et une prise en charge chirurgicale. La survie des patients porteurs d'une mutation et d'un cancer du poumon semble comparable à celle de la population générale.

A. Brudon, N. Nathan, M. Legendre, et al. High Prevalence and impact of lung cancer in Surfactant related gene mutation carriers. Congrès ERS, 8M.

La réhabilitation respiratoire dans les PID fibrosantes : où en sommes-nous ?

Par Mathieu MARILLIER

La réhabilitation respiratoire est une composante principale de la prise en non-médicamenteuse charge des respiratoires. maladies chroniques Elle comprend notamment réentraînement à l'effort avec l'activité adaptée. l'éducation physique thérapeutique, un bilan et un suivi nutritionnels et une prise en charge psycho-sociale. Alors que ses effets bénéfiques (ex. sur la capacité à l'effort et la qualité de vie) sont bien documentés dans certaines maladies comme la BPCO, son intérêt est plus récent dans les PID.

Offrir le bon modèle de réhabilitation pour le bon patient

La dernière mise à jour concernant la réhabilitation respiratoire dans les PID regroupe 21 essais contrôlés-randomisés. Celle-ci rapporte un effet bénéfique sur la capacité fonctionnelle et l'essoufflement des patients, une amélioration qui semble maintenue à 6 - 12 mois après le programme. Chez les patients qui améliorent leur capacité fonctionnelle de façon significative (≥ 30m au test de marche de 6 min), la réhabilitation pulmonaire pourrait également avoir un effet bénéfique sur la survie.

Toutefois, un nombre restreint (~10-20%) de patients semblent prendre part

à la réhabilitation pulmonaire. Dans ce contexte, un certain nombre de barrières ont été identifiées telles que la nécessité d'un moyen de transport, avoir un proche dans son foyer ayant également besoin de soins, ou encore les effets secondaires des traitements antifibrosants. Une alternative se développant actuellement est la réhabilitation au domicile avec l'aide de nouvelles technologies (ex. vidéoconférence) mais celle-ci reste peu répandue dans les PID. Quelques études pilotes rapportent pourtant un gain significatif de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie, sans évènements indésirables chez les patients bénéficiant de ce programme. Cette alternative pourrait ne pas convenir à tous les patients (~20% d'après l'expérience du Pr Holland) du fait, par exemple, d'un risque de chute accru au domicile ou d'un besoin très important en oxygène à l'effort.

En définitive, la réhabilitation pulmonaire semble efficace et offre des effets durables dans les PID fibrosantes. A l'avenir, davantage de patients pourraient bénéficier de ce programme si les méthodes de dispensation se diversifient et que la sélection des participants est optimisée, c.-à-d. offrir le bon modèle de réhabilitation au bon patient.

AE. Holland. Standards of pulmonary rehabilitation in f-ILDs: Where are we now? Congrès ERS, 8B.

Comparaison du devenir des patients atteints de PID : suivi en centre de référence versus centre non spécialisé

Par Dr Jean RICHEUX

Les PID sont marquées par une importante morbi-mortalité. De nouveaux traitements ont été développés ces dernières années, ainsi, il devient crucial de les débuter précocement et de prendre en charge les comorbidités liées aux PID pour améliorer l'espérance de vie.

Objectif: comparer la mortalité, les hospitalisations, les coûts de prise en charge, selon que les patients étaient suivis en centre de référence ou en centre non spécialisé, selon les critères ERN-LUNG (réseau de référence européen pour les maladies respiratoires rares). Les données ont été extraites de l'AOK, la plus grande caisse d'assurance maladie allemande.

Résultats: 30793 patients ont été inclus, dont 28771 en centre non spécialisé et 2022 en centre spécialisé. Les maladies suivies étaient diverses et comparables entre les 2 groupes (PID idiopathiques, liées aux connectivites, sarcoïdose, etc.). La mortalité à 2 ans et le risque d'hospitalisation toutes causes confondues étaient inférieures en centre spécialisé. Cependant, il n'y avait pas de différence pour les hospitalisations de cause respiratoire. Les coûts globaux étaient plus élevés en centre non spécialisés, mais les coûts liés à la prise en charge respiratoire étaient plus élevés en centre spécialisé, en particulier pour les médicaments.



Michael Kreuter Congrès ERS 2022

Conclusion: cette étude démontre un meilleur pronostic des patients suivis initialement en centre de référence. Les patients y bénéficient probablement d'une prise en charge plus spécifique. Il faut nuancer ces résultats car les patients en centre non spécialisé étaient significativement plus âgés et présentaient davantage de comorbidités. Une meilleure coopération entre les centres spécialisés et non spécialisés serait bénéfique aux patients.

M. Kreuter, P. Marijic, L. Schwarzkopf et al. Comparing outcomes of ILD patients managed in specialised versus non-specialised centres. Congrès ERS, 8F.

Pneumopathie interstitielle chez l'enfant associée à l'auto-immunité : vers l'IPAF ?

de Sabrina ABERBACHE

Les PID pédiatriques représentent un groupe hétérogène de maladies chroniques pulmonaires rares. Dans un grand nombre de cas, la cause de la PID pédiatrique reste inconnue. La pneumonie interstitielle à caractéristiques auto-immunes (IPAF) a été définie en 2015 par un groupe de travail ERS/ATS chargé de créer une nomenclature et des critères de classification pour les patients atteints de PID avec des caractéristiques d'auto-immunité chez l'adulte.

Objectif : déterminer si les enfants atteints de PID avec auto-immunité biologique pouvaient également remplir les critères de l'IPAF.

Résultats: 26 patients atteints de PID avec auto-immunité suivis à l'hôpital Necker-Enfants Malades (AP-HP) de 2008 à 2019 étaient rétrospectivement inclus et classés selon les critères spécifiques des maladies du tissu conjonctif (CTD) et de l'IPAF:

- 20 patients ont été classés comme ayant une connectivite (7 dermatomyosite, 4 lupus érythémateux disséminé, 2 sclérodermie, 2 connectivite mixte, 4 chevauchements des maladies du tissu conjonctif et 1 polyarthrite rhumatoïde).
- 6 patients (23 %) n'ont pas pu être classés comme ayant un CTD spécifique et répondent aux critères

de l'IPAF en ayant au moins un critère dans le domaine sérologique et un dans le domaine morphologique.

De ce fait, les résultats plaident en faveur de l'existence de l'IPAF chez les enfants et cette entité peut être ajoutée dans la classification de PID pédiatrique. La prévalence de 23 % dans ces séries est conforme aux données publiées chez les adultes.

A. Hadchouel-Duvergé, L. Aoust, B. Bader-Meunier, C. Bodemer. Interstitial lung disease in children associated with biological autoimmunity, analysis of a French monocentric retrospective cohort: towards IPAF in children? Congrès ERS, TP-24.

SARCOÏDOSE

Effets sur le long terme d'une bithérapie par corticoïdes et méthotrexate pour des patients atteints de sarcoïdose pulmonaire

Par Dr Juliette BRAVAIS

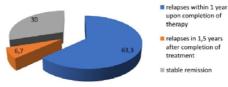
La sarcoïdose est une maladie inflammatoire granulomateuse, qui touche principalement le poumon. Lorsqu'un traitement est nécessaire, s'agit préférentiellement corticoïdes. Néanmoins, ceux-ci sont parfois mal tolérés, ou responsables d'effets secondaires, ce qui peut mener à l'introduction d'un autre traitement immunosuppresseur, comme méthotrexate. Bien que le traitement soit souvent efficace, un des problèmes majeurs est le taux de rechute fréquent à la fin du traitement.

Dans cette étude prospective de Butov et al., 30 patients atteints de sarcoïdose stade II ou III recevaient des corticoïdes en première intention (24 mg de dexaméthasone pendant 1 mois avant une décroissance progressive). Devant l'absence de régression des lésions au scanner, du méthotrexate était introduit à la dose de 10 mg par semaine, associé à une poursuite de la dexaméthasone à 12 mg/j.

Le traitement était poursuivi pour une durée moyenne de 13 mois. Après la fin du traitement, un suivi de la rémission était observé pour 9 patients uniquement. 19 patients rechutaient dans l'année suivant la fin du traitement, et 2 patients un an et demi après la fin du traitement. Le taux de rechute était donc de 70%.

Plusieurs limites peuvent être soulignées: le critère d'introduction du méthotrexate est peu clair (il y a habituellement peu de résistance aux corticoïdes), la dose de méthotrexate est faible et la modalité de décroissance des corticoïdes associée au méthotrexate est peu explicitée. Il est néanmoins intéressant de souligner le taux important de rechute, qui doit faire questionner la durée totale de traitement chez ces patients, notamment en cas de forme réfractaire.

Long-term outcomes of combination therapy with methotrexate and methylprednisolone



I. Merenkova - Congrès ERS 2022

I. Merenkova, V. Gavrysyuk, Y. Dziublyk, et al. Longterm outcomes of combination therapy with methotrexate and methylprednisolone in patients with pulmonary sarcoidosis. Congrès ERS, TP-24.

Sarcoïdose fibrosante : qu'en est-il de la prise en charge ?

Par Dr Juliette BRAVAIS

sarcoïdose La est une maladie inflammatoire qui touche principalement le poumon. La réaction inflammatoire, secondaire à un antigène non connu, va induire la formation de granulome prédisposés des patients génétiquement. Dans la plupart des cas, cette atteinte granulomateuse inflammatoire se résout spontanément ou sous traitement. Néanmoins, pour un tiers des patients, la sarcoïdose devient chronique, et pour 10 à 20 % de ces patients, une fibrose pulmonaire se développe. On parle alors de sarcoïdose stade IV.

En cas de sarcoïdose stade IV, la survie est moins bonne que dans la population générale, avec une survie à 10 ans de 84,1 % selon une étude rétrospective.

Cliniquement, les patients présentent un essoufflement et/ou de la toux, des crépitants à l'auscultation pulmonaire, une désaturation en oxygène à l'effort avec une limitation de l'activité. L'évolutivité est différente selon les patients : certains restent stables alors que la fibrose progresse pour d'autres. Contrairement à d'autres types de fibrose pulmonaire, le déclin de la fonction respiratoire n'est pas causé par des exacerbations aiguës.

L'atteinte fibrosante du parenchyme pulmonaire peut être sous-estimée en radiographie thoracique, raison pour laquelle le scanner thoracique est utilisé. La fibrose peut avoir une présentation très variable au scanner, avec principalement une distorsion de la scissure et des bronches, parfois des masses de fibrose, ou même du rayon de miel (aspect de rayon/alvéole d'une ruche).

En cas d'atteinte à type de rayon de miel au scanner, le pronostic de ces patients semble se rapprocher de ceux atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), soit un pronostic plus sombre que les patients atteints de sarcoïdose ne présentant pas de rayon de miel.

Le traitement de la sarcoïdose stade IV consiste essentiellement en l'utilisation de traitements immunosuppresseurs, mais ceux-ci sont parfois inefficaces. Plusieurs éléments permettraient de prédire une bonne réponse fonctionnelle à un traitement immunosuppresseur : la présence de signes d'activité au scanner thoracique (comme du verre dépoli qui traduit l'augmentation de densité du parenchyme, des micronodules, etc.), ou encore un hypermétabolisme en scintigraphie par TEP scanner.

SARCOÏDOSE

Les traitements antifibrosants pourraient-ils être efficaces?

Il existe trop peu de données pour pouvoir conclure, mais des essais thérapeutiques sont en cours afin de répondre à cette question.

La transplantation pulmonaire est parfois nécessaire en cas d'atteinte pulmonaire très sévère, et la médiane de survie au décours est comparable à d'autres pathologies pulmonaires.

Il n'existe pas d'essais thérapeutiques permettant d'avoir des stratégies de traitement consensuelles dans cette maladie : il est donc nécessaire de décider de la conduite à tenir en réunion multidisciplinaire et au cas par cas selon la présentation de la maladie.

Les recommandations actuelles proposent de traiter tout d'abord la part inflammatoire de la sarcoïdose via des traitements immunosuppresseurs : corticoïdes en première intention, puis méthotrexate ou azathioprine en seconde intention, et en cas d'échec, il est possible de prescrire des anti TNF ou encore du rituximab.

S'il ne persiste plus de part inflammatoire dans l'atteinte pulmonaire mais uniquement une part fibrosante, aucun consensus n' a été élaboré concernant la marche à suivre : essayer toute de même un traitement immunosuppresseur ? ou

antifibrosant ? ou plutôt une abstention thérapeutique ? La décision doit être prise au cas par cas et selon le rapport bénéfice/risque du traitement.

Au cours du suivi, il est également nécessaire de surveiller l'apparition de complications de la sarcoïdose stade IV: infectieuses avec notamment le risque d'aspergillose pulmonaire, et vasculaires avec le risque de développer une hypertension artérielle pulmonaire.

Vivienne Kahlmann - Management of fibrotic sarcoidosis. Congrès ERS, session 8G

SYNDROME VEXAS

Syndrome VEXAS: quand y penser en pneumologie?

Par Alexandre BRUDON

Le syndrome VEXAS (Vacuoles, E1 Enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic) est une maladie auto-inflammatoire, rare, causée par une mutation génétique non-transmissible. Elle est caractérisée par l'apparition d'une fièvre inexpliquée, de caillots de sang, et d'atteintes pulmonaires dans 72% des cas.

Objectif: les manifestations pulmonaires étant peu connues, une équipe française a constitué une cohorte de 114 patients porteurs du syndrome de VEXAS afin d'étudier la nature des atteintes pulmonaires et leur impact sur le pronostic des patients. L'âge médian de la cohorte était de 67 ans.

Résultats: sur les 114 patients, 45 présentaient des symptômes respiratoires (44% de l'essoufflement, 40% de la toux, 6% un besoin en oxygène à domicile) avec une proportion d'atteinte cutané, de chondrite et de fièvre comparable aux patients sans symptômes respiratoires. Les marqueurs de l'inflammation étaient plus élévés chez ces patients.

Les 45 patients avaient des atteintes pulmonaires au scanner et 53% y associaient une pleurésie (épanchement de liquide autour du poumon). Les corticoïdes à dose modérée ont permis d'améliorer l'état clinique de ces patients.

Le ruxolitinib a montré des résultats intéressants.

Au total, la médiane de survie des patients porteurs d'un syndrome de VEXAS compliqué d'atteintes pulmonaires n'était pas différente de celle des patients sans atteinte pulmonaire.

R. Borie, M.P. Debray, A. Audemard, et al. Pleuropulmonary manifestations of VEXAS syndrome. Congrès ERS. 8M.



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**.

Date limite : en fonction de la session choisie

Plus d'information

Appel à candidature « Ateliers de co-design en e-santé & maladies rares » - Fondation Maladies Rares

IL'objectif est de faire émerger et de soutenir des innovations en e-santé au bénéfice des patients atteints de maladies rares.

Date limite: 5 janvier 2023

Plus d'information

Appel à projets « Appel à projets « GenOmics of Rare Diseases » - Fondation Maladies Rares

L'objectif est de soutenir des projets de recherche utilisant le séquençage de nouvelle génération pour élucider les bases génétiques et moléculaires des maladies rares.

Date limite: 19 janvier 2023

Plus d'information

Prix Alnylam 2023 - « ARN interférents & maladies rares »

Le prix récompensera un projet de recherche innovant dans le domaine des maladies rares et portant sur l'un des thèmes suivants :

o Recherche translationnelle développant une approche d'ARN interférence et utilisant un modèle animal ou cellulaire

o Vectorisation innovante d'ARN interférents ciblant un organe ou un tissu

Date limite: 30 mars 2023

Plus d'information

Programme Joint Européen sur les Maladies Rares - (EJP RD)

Sujet : études d'Histoire Naturelle concernant les besoins non satisfaits au sein des maladies rares

L'objectif de cet appel à projets est de réaliser des études d'histoire naturelle efficaces, innovantes et de qualité qui faciliteront la compréhension de la progression de la maladie ou du groupe de pathologies (par exemple ayant la même étiologie) pendant la vie du patient.

Date limite: 15 février 2023

Plus d'information



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

https://www.respifil.fr/index.php/la-filiere/actualites/appels-a-proiet

LEXIQUE DE LA RECHERCHE CLINIQUE

♦ Aveugle

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

♦ Effet indésirable ou secondaire

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

♦ Étude clinique (phase 2 ou 3)

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

♦ Étude contrôlée

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

♦ Étude descriptive

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

♦ Étude d'extension

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

♦ Étude multicentrique

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

♦ Étude ouverte

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

♦ Étude prospective

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

♦ Étude rétrospective

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

♦ Inclusion

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

♦ Ouvert

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

♦ Placebo

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

♦ Randomisation (ou tirage au sort)

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

SAVE THE DATE

27 - 29 janvier 27e Congrès de Pneumologie de Langue Française (CPLF)

Marseille, Parc Chanot

En savoir +

28 février Journée Internationale des maladies rares

En savoir +

23 - 25 mars 16e Congrès de Médecine Générale, France

Palais des congrès, Paris

En savoir +

19 - 24 mai Congrès de l'American Thoracic Society

Washington, États-Unis

En savoir +

31 mai - 2 juin 16e Congrès de la société française de pédiatrie, France

Marseille, Parc Chanot

Programme à venir

7-9 juin Congrès des Urgences

Palais des congrès, Paris

En savoir +

Retrouvez l'actualité de la Filière sur :



Suivez - nous sur les réseaux sociaux :











Contactez - nous : respifil.france@aphp.fr

