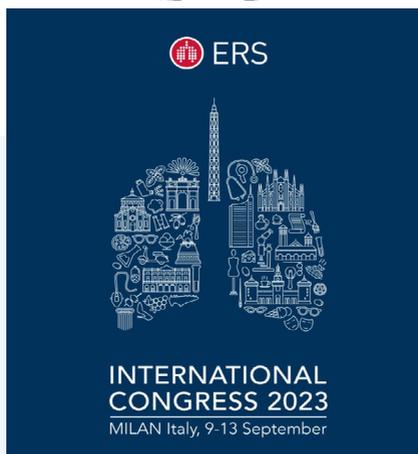
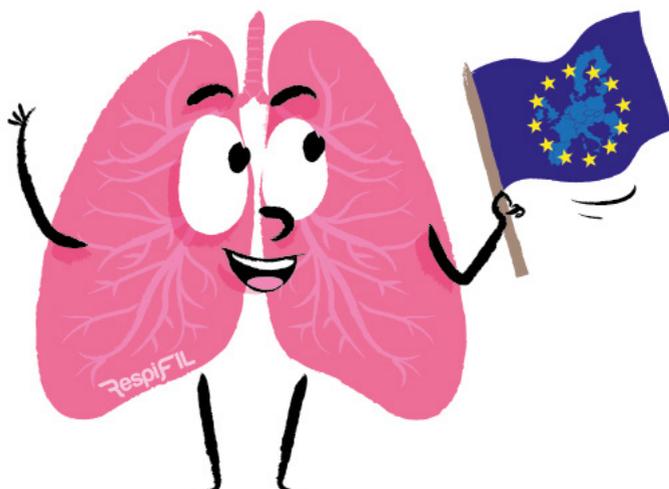


Bulletin de Recherche

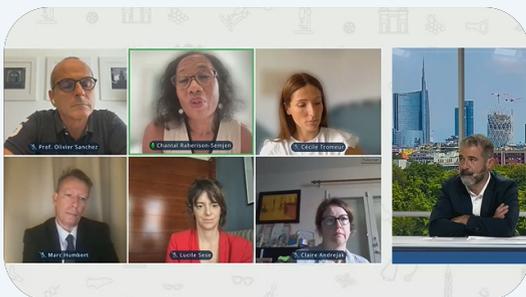
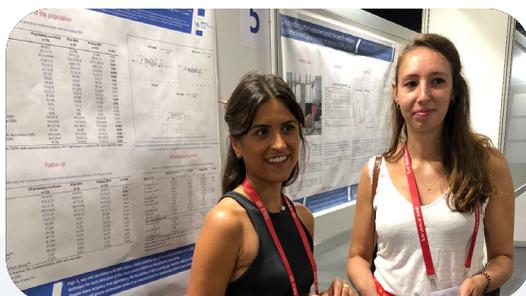
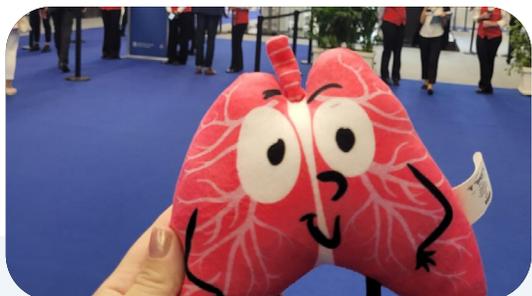
Filière RespiFIL

Spécial ERS

Novembre 2023



Photos flashes



Sommaire

1. RespiFIL au congrès de l'ERS	4
2. Paroles des lauréats	5
3. Génétique dans les maladies respiratoires	9
4. Exposome en pneumologie	11
5. Avancées de la recherche dans les maladies respiratoires rares	13
• Anomalies du contrôle respiratoire (ADP)	14
• Dilatation Des Bronches (DDB) hors mucoviscidose	17
• Dyskinésie Ciliaire Primitive (DCP)	21
• Hypertension pulmonaire (HTP)	30
• Lymphangioléiomyomatose (LAM)	44
• Pneumopathies interstitielles diffuses (PID)	45
• Sarcoïdose	78
• Ventilation non-invasive (VNI)	80
6. Appels à projets	83
7. Lexique de la recherche clinique	84
8. Save the date 2023/2024	86

RespiFIL au cœur de l'ERS: l'événement majeur de la médecine respiratoire !

Ce **bulletin de recherche** est au cœur de l'actualité pneumologique. Il est entièrement consacré au Congrès International de la Société Européenne de Pneumologie (ERS), un rendez-vous annuel incontournable de la recherche, de l'innovation et de la prévention dans les maladies respiratoires.

L'édition hybride du congrès de l'ERS s'est déroulée à Milan du 9 au 13 septembre 2023, mettant en lumière un dynamisme palpable avec plus de 4 000 communications dédiées aux avancées de la recherche épidémiologique, aux progrès diagnostiques et thérapeutiques, ainsi qu'à la compréhension des mécanismes des maladies respiratoires rares.

Pour la quatrième année consécutive, RespiFIL a eu le plaisir de soutenir financièrement neuf lauréats dans le cadre de son appel à candidature spécial ERS 2023, visant à encourager leur formation et

l'information. Ces jeunes professionnels ont eu l'opportunité d'assister aux conférences et partagent dans ce bulletin spécial ERS 2023, un condensé des communications présentées par les experts des maladies respiratoires rares.

Bloquez dès maintenant vos agendas pour la prochaine édition du congrès de l'ERS, qui se tiendra à Vienne du 7 au 11 septembre 2024.

Bonne lecture !

Paroles des lauréats 2023

Morgane BROWARSKI
CRMR constitutif **Orpholung**,
Pneumologue junior,
CHU Rennes



« C'était formidable d'avoir la chance de participer à ce congrès européen à la fois pour la formation, les nouveautés, l'expérience et les rencontres. Je remercie l'ensemble de l'équipe RespiFIL de m'avoir permis de participer à cet événement. »

Marion CARRARA
CRMR constitutif **RespiRare**,
Pneumopédiatre junior,
hôpital Robert-Debré (AP-HP)



« Merci à RespiFIL pour cette opportunité. La participation au congrès m'a permis de mieux me rendre compte de l'importance de la communauté de pneumologues internationaux. La richesse et la diversité des présentations étaient vraiment des sources d'apprentissage et les ateliers pratiques étaient top ! »

Julie CASSIBBA
CRMR constitutif **RespiRare**,
Pneumopédiatre junior, hôpital
Armand Trousseau (AP-HP)



« Merci pour cette superbe expérience professionnelle ainsi que pour ses belles rencontres. Cela permet de tisser un réseau de connaissances et d'écouter des spécialistes du monde entier. Très enrichissant ! »

Paroles des lauréats 2023

Tifenn DESROZIERS

CRMR constitutif **RespiRare**,
Ingénieure d'étude à l'unité
Inserm U933, hôpital Armand
Trousseau (AP-HP)



« Je souhaite remercier RespiFIL de m'avoir donné l'opportunité d'assister pour la première fois au congrès organisé par l'ERS. N'étant pas issu d'un cursus médical cela m'a permis de mieux connaître les maladies respiratoires au travers différents versants grâce à des présentations de qualité. Cela m'a également apporté un autre regard sur mes présentations lors d'échanges avec les différents participants sur mes projets de recherche. »

Kinan EL HUSSEINI

CRMR constitutif **Orphalung**,
Docteur, unité Inserm 1152,
hôpital Bichat (AP-HP)



« Participer au congrès de l'ERS a été comme chaque année une expérience très enrichissante. L'ERS est un réseau inestimable pour le partage des connaissances dans le domaine de la recherche en santé respiratoire, grâce à un excellent niveau scientifique. Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers RespiFIL pour la générosité et le soutien dont elle a fait preuve en facilitant ma présence à cet événement ! »

Julien GRYNBLAT

CRMR constitutif **PulmoTension**,
Cardiopédiatre, doctorant
UMR_S 999, hôpital Bicêtre
(AP-HP)



« Un grand merci à RespiFIL d'avoir organisé cet appel à candidature qui m'a permis de participer à un des plus grands congrès de pneumologie mondiaux. Les présentations étaient de très haut niveau et enrichissantes. »

Paroles des lauréats 2023

Floriane SAUVAGE

CRMR constitutif **RespiRare**,
Pneumopédiatre junior,
CHI Créteil



« Encore merci pour cette expérience RespiFIL, c'était vraiment un congrès passionnant, très enrichissant et qui m'a aidé dans ma formation pour les maladies respiratoires rares. L'organisation était vraiment réussie, merci beaucoup. »

Kenza TAHIRI

CRMR constitutif **RespiRare**,
Pneumopédiatre junior,
CHI Créteil



« Merci à RespiFIL pour cette expérience et ma formation dans les maladies respiratoires rares. »

Thomas VILLENEUVE

CCMR **RespiRare**,
Pneumologue chef de clinique,
CHU Toulouse



« L'ERS 2023 a été remarquablement bien organisé, offrant une expérience enrichissante pour tous. Pour les pathologies interstitielles diffuses, bien que cette année n'ait pas été marquée par des percées thérapeutiques immédiatement applicables à la pratique clinique, l'avenir s'annonce extrêmement prometteur, avec des avancées remarquables attendues dans les années à venir. »

RespiFIL sur Twitter



Top 10 Influential

-  [@EuroRespSoc](#) 100
-  [@RespiFIL](#) 60
-  [@ThomasGILLE_MD](#) 59
-  [@leticiakawano](#) 56
-  [@EuropeanLung](#) 55
-  [@LucillaPiccari](#) 55
-  [@EarlyCareerERS](#) 53
-  [@REMAP_ILD](#) 52
-  [@YinTing_Lam](#) 49

RespiFIL au top 10 #ERSCongress

Bravo aux lauréats et à l'équipe RespiFIL de nous avoir hissés dans le top des influenceurs sur Twitter pour l'ERSCongress 2023 !

GÉNÉTIQUE DANS LES MALADIES RESPIRATOIRES

Par Tifenn DESROZIERES

DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE : DÉCODER LES FONDAMENTAUX

Les variations génétiques peuvent se trouver dans les exons, les parties codantes de notre génome, qui ne représentent que 1,5 % du génome. Elles peuvent également se situer dans d'autres régions moins évidentes (régions régulatrices distales, intergéniques, promotrices, introniques). Chaque individu présente de nombreuses variations au sein des exons, et l'enjeu est de déterminer quelles variations sont réellement pathogènes et d'utiliser les outils appropriés pour les détecter.

Les modes de transmission

Les maladies associées à ces variations peuvent être à transmission dominante ou récessive. Dans le premier cas, un parent transmet un allèle avec la variation (hétérozygote) à l'enfant. Si la variation est absente chez les parents, elle est dite « *de novo* », et le risque de récurrence est plus faible. La transmission est récessive lorsque deux parents transmettent chacun un allèle avec la même variation à l'enfant (homozygote) ou deux variations différentes (hétérozygote composite). Les deux variations différentes peuvent provenir d'un même allèle transmis par un parent (allèle complexe) à l'enfant.

La classification des variations

Selon l'American College of Medical Genetic (ACMG), les variations sont classées de 1 (bénigne) à 5 (pathogène), avec des conseils génétiques pour les variations dites probablement pathogènes et pathogènes (4 et 5). Les conséquences moléculaires de la variation aident à déterminer sa pathogénicité. Par exemple, les variations qui induisent une absence de protéine en raison de l'arrêt précoce de la transcription avec une dégradation de l'ARNm sont considérées comme pathogènes. Les variations modifiant

un acide aminé de la protéine sans empêcher sa production (variation faux sens) sont plus complexes à classer et nécessitent de prendre en compte différents critères tels que leur fréquence, la conservation de l'acide aminé à travers l'évolution, l'épissage, le type d'acide aminé modifié, sa localisation, la transmission au sein de la famille et éventuellement des études fonctionnelles.

La variabilité du phénotype selon les variations

Pour un même gène, le phénotype peut être très différent en fonction du type de variation. Par exemple, dans le cas du gène *ABCA3*, deux variations conduisant à une absence de protéine ont été observées chez un nouveau-né décédé à un mois avec une détresse respiratoire. Dans un autre cas, une variation faux sens et une variation conduisant à une absence de protéine ont été identifiées chez un patient de 16 ans présentant une pneumopathie interstitielle diffuse (PID).

La détection des variations

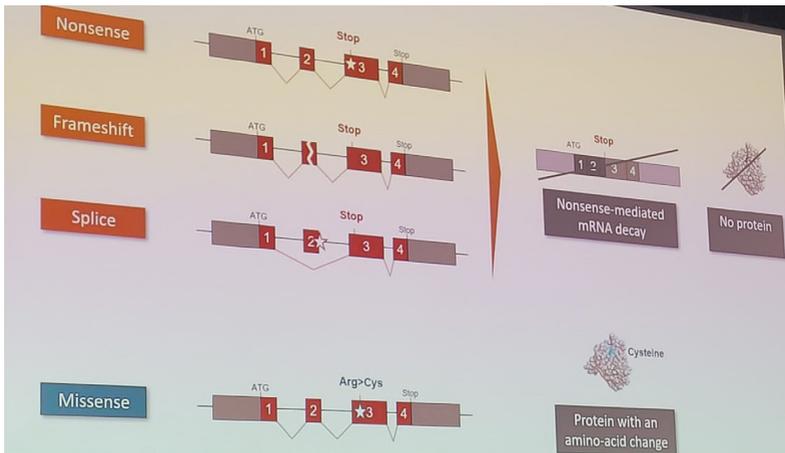
Pour détecter ces variations, diverses techniques sont disponibles, notamment le séquençage Sanger pour rechercher chez un apparenté une variation détectée chez le cas index. Les techniques de séquençage nouvelle génération

(NGS), à l'inverse, permettent de détecter sans a priori des variations. Le séquençage de panels de gènes permet de cibler précisément les séquences codantes de gènes candidats, le séquençage d'exome entier (WES) permet de chercher des variations dans tous les exons de gènes connus et le séquençage du génome entier (WGS) est utilisé pour rechercher en plus des variations exoniques les variations aux niveaux des introns, des régions régulatrices et intergéniques.

À retenir

La partie codante du génome comprend environ 30 000 variations. Parmi celles-ci, une faible proportion est considérée comme pathogène (10-100 variations). Le phénotype et le pronostic dépendent non seulement du gène impliqué, mais aussi du type de variation, d'où l'importance de pouvoir classer leur niveau de pathogénicité.

Marie Legendre. Basics of genetic diagnostics. Congrès ERS 2023, session 446.



Marie Legendre - Les variations pathogènes

	Point variations and small insertions/deletions in coding regions	Large heterozygous del/dup (≥ 1 exon)	Large homozygous del/dup (≥ 1 exon)	Deep-intronic or intergenic mutations
Sanger	+	-	≈	-
Targeted NGS (gene panel)	+	≈	≈	-
Whole Exome Sequencing (WES)	+	≈	≈	-
Whole Genome Sequencing (WGS)	+	≈	≈	+

+ detected ≈ variable detection - no detection

Marie Legendre - Les techniques de séquençage et leurs applications

EXPOSOME EN PNEUMOLOGIE

Par Sabrina ABERBACHE, RespiFIL

NOUVEAUX PARADIGMES ?

Dans sa présentation, le Pr Claire Andrejak (CHU Amiens) explore les relations complexes entre l'environnement et la santé respiratoire. À l'heure où notre compréhension des facteurs environnementaux influençant la santé pulmonaire s'affine, l'exposome se profile comme un concept novateur, englobant la multitude d'expositions qui influent sur notre système respiratoire.

L'exposome, concept défini en 2005, englobe toutes les expositions environnementales subies par un individu de sa conception à la fin de sa vie. Il représente une nouvelle stratégie visant à identifier les facteurs de risque associés aux maladies environnementales, complétant ainsi l'approche génomique. À noter que le microbiome, regroupant les micro-organismes que l'on retrouve sur toute la surface du corps, joue un rôle crucial dans les maladies respiratoires chroniques depuis bien avant l'émergence de l'exposome.

L'exposome est classé en trois catégories :

- Interne tel que le stress oxydatif, l'inflammation, etc.
- Externe, spécifique propre de l'individu, tel que le régime alimentaire, le tabagisme, la médication, l'activité physique, etc.
- Externe environnemental : climat, pollen, urbanisation, industries, etc.

L'évaluation de l'ensemble de ces facteurs permet une approche intégrée pour comprendre les pathologies respiratoires chroniques et permet d'optimiser les stratégies de prévention.

Comment évaluer l'exposition ?

Pour évaluer l'exposition, plusieurs méthodes sont employées comme des questionnaires, l'utilisation de l'intelligence artificielle (via smartphones et montres connectées), le recours à la mesure des biomarqueurs présents dans les urines et le sang ainsi que la collecte d'informations sur les produits consommés.

Il est important de souligner que l'évaluation de l'exposome demeure complexe. En effet, l'exposition à différents stades de la vie (conception, enfance, âge adulte) n'a pas le même impact sur le développement éventuel de la maladie.

Plusieurs études sur l'exposome méritent d'être mentionnées

Les expositions prénatales et précoces modifient l'expression des gènes de l'immunité innée : les expositions prénatales, en particulier celles liées à l'agriculture telles que la consommation de lait cru à la ferme, ont été démontrées comme modifiant favorablement l'expression des gènes de l'immunité innée dès le début de la vie du nouveau-né. Cette constatation découle de l'étude

de cohorte **PASTURE**, soulignant ainsi l'importance cruciale de ces expositions initiales dans le développement immunitaire.

L'exposome en début de vie et fonction pulmonaire chez les enfants en Europe :

un test de spirométrie valide a été enregistré pour l'enfant de 1033 couples mère enfant de la cohorte européenne Human Early-Life eXposome (**HELIX**) (composée de six cohortes longitudinales d'enfants nés entre 2003 et 200 en France, en Grèce, en Lituanie, en Norvège, en Espagne et au Royaume-Uni). Les évaluations portant sur 85 expositions prénatales et 125 expositions postnatales, couvrant divers facteurs environnementaux, intérieurs, chimiques et liés au mode de vie, mettent en lumière qu'une réduction de ces expositions pourrait restreindre les atteintes pulmonaires chez l'enfant.

Profil des expositions et de la fonction pulmonaire chez les adultes asthmatiques:

l'étude **EGEA** dévoile un profil spécifique de facteurs articulaires associé à un faible volume expiratoire maximum en une seconde (VEMS) chez les adultes asthmatiques. Bien que chaque exposition considérée indépendamment ne révèle pas d'association significative, cette approche globale offre des éléments précieux sur les liens complexes entre le mode de vie, l'environnement et la fonction pulmonaire chez les adultes asthmatiques.

Conclusion: l'exposome est une nouvelle notion assez prometteuse pour la compréhension de la causalité des maladies respiratoires chroniques. Bien que son évaluation soit un défi, la Société de Pneumologie de Langue Française (**SPLF**) a déjà dédié un axe de recherche à ce concept « *L'air qu'on respire - les pneumologues pour vous défendre de l'exposome* », soulignant son importance cruciale pour la santé respiratoire.



Claire Andrejak. One Health - Exposome: nouveaux paradigmes en pneumologie? / Exposome: new paradigms in pulmonology? Congrès ERS 2023, session 26.

AVANCÉES DE LA RECHERCHE DANS LES MALADIES RESPIRATOIRES RARES

- Anomalies du contrôle respiratoire (ADP)
- Dilatation Des Bronches (DDB) hors mucoviscidose
- Dyskinésie Ciliaire Primitive (DCP)
- Hypertension pulmonaire (HTP)
- Lymphangioléiomyomatose (LAM)
- Pneumopathies interstitielles diffuses (PID)
- Sarcôïdose
- Ventilation non-invasive (VNI)

LA PREMIÈRE OBSERVATION D'UNE VARIATION DE *NKX2.1* DANS LA DYSPLASIE ACINAIRE

Par *Tifenn DESROZIERS*

L'arrêt prématuré du développement pulmonaire pendant la période fœtale peut entraîner plusieurs anomalies telles que des dysplasies acinaires, des dysplasies alvéolaires congénitales, des dysplasies capillaires alvéolaires avec ou sans désalignement des veines pulmonaires. Le diagnostic est établi grâce à un examen histologique sur biopsie ou par autopsie. Le surfactant pulmonaire, essentiel pour la fonction pulmonaire, est composé de lipides et de protéines régulés par le facteur de transcription *NKX2.1*. Ce gène est associé au développement du syndrome cerveau-poumon-thyroïde.

Cette étude présente pour la première fois le cas d'un nouveau-né nait à terme atteint de dysplasie acinaire associée à une variation de *NKX2.1*.

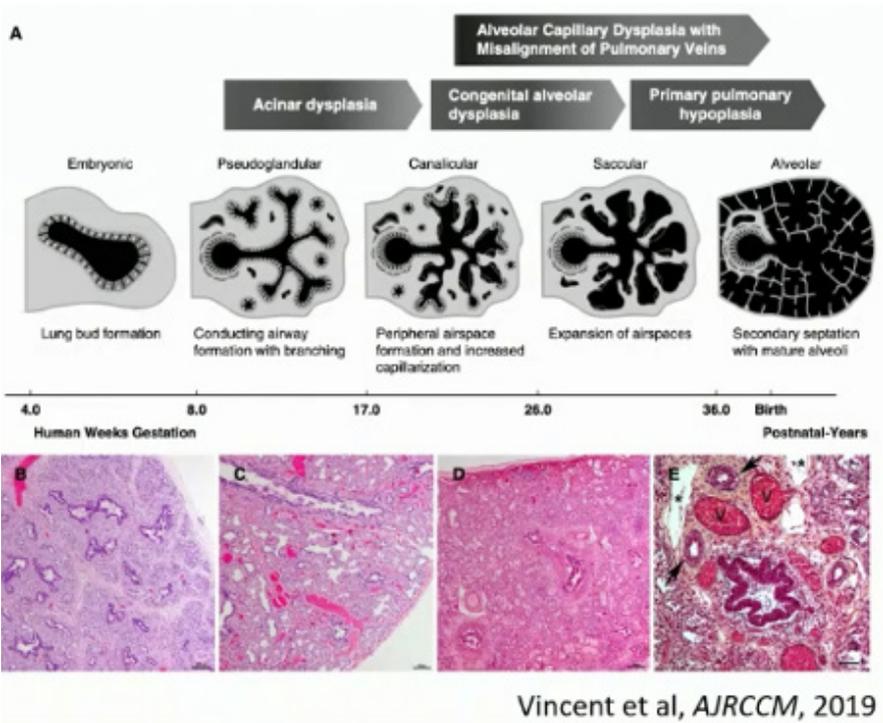
Résultats : la radiographie thoracique a montré un aspect de verre dépoli bilatéral dès le premier jour de vie, persistant au 16^e jour avec une distribution diffuse. Face à ces constatations radiographiques et à la détresse respiratoire immédiate associée à une hypotonie, une recherche génétique ciblant les gènes liés au surfactant et à l'hypotonie pulmonaire a été réalisée. Une variation hétérozygote faux sens a été identifiée pour

NKX2.1 c.731A>G p.(Tyr244Cys). Aucune autre variation n'a été détectée dans les autres gènes analysés. L'analyse histologique a révélé de petits lobules mal aérés, une absence de développement alvéolaire avec un mésenchyme prééminent, confirmant ainsi la dysplasie acinaire. La patiente est décédée après 5 semaines de vie.

Conclusion : cette étude rapporte le premier cas d'une patiente atteinte de dysplasie acinaire associée à une variation probablement pathogène de *NKX2.1*. Ce gène joue un rôle crucial dans le développement pulmonaire et la synthèse des protéines du surfactant. Les variations de *NKX2.1* sont principalement associées à l'hypothyroïdie, aux pneumopathies interstitielles diffuses et à des symptômes neurologiques.

Les origines des dysplasies acinaires demeurent encore incomprises. Cette étude, en associant pour la première fois la dysplasie acinaire à une variation de *NKX2.1*, apporte une contribution importante dans la compréhension du développement de la dysplasie acinaire.

Yohan Soreze et al. Acinar dysplasia in a full term newborn with a NKX2.1 variation. Congrès ERS 2023, session 485.



Yohan Soreze - Dysplasie acinaire

LA DYSPLASIE BRONCHO-PULMONAIRE MODIFIE-T-ELLE LA TRAJECTOIRE RESPIRATOIRE DES ENFANTS PRÉMATURÉS ?

Par **Kenza TAHIRI**

La prématurité est associée à un développement progressif de l'obstruction des voies aériennes et à un déclin de la fonction respiratoire chez les enfants. Cependant, l'influence de la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) sur la trajectoire du devenir respiratoire reste à préciser. L'objectif de cette étude est de décrire et de comparer la fonction respiratoire à l'âge de 4 ans ainsi que la morbidité respiratoire des enfants nés prématurés, avec ou sans DBP.

Méthodes : il s'agit d'une étude prospective incluant les enfants nés avant 28 semaines d'aménorrhée en néonatalogie à l'hôpital Intercommunal de Créteil en France, entre janvier 2006 et mars 2012. Ils ont été classifiés en DBP, ou non, en se basant sur le test statistique de Walsh. Ils ont ensuite été revus à l'âge de 4 ans et leur fonction respiratoire a été mesurée par la technique des oscillations forcées. Leur morbidité respiratoire a également été évaluée par un interrogatoire et un examen clinique.

Résultats : 136 enfants ont été inclus, dont 19 % présentaient une DBP. La mesure de la réactance (X5) et des résistances des voies aériennes centrales (R20) était normale et comparable dans les deux

groupes. La mesure des résistances des voies aériennes totales était augmentée, suggérant une obstruction des voies aériennes périphériques. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes. De plus, aucune amélioration n'a été constatée après un traitement par bronchodilatateur, indiquant une absence de broncho-réactivité. La prévalence de l'asthme dans la cohorte était de 30 %, sans différence significative entre les deux groupes.

Conclusion : l'évaluation de la fonction respiratoire à l'âge de 4 ans chez les enfants prématurés nés avant 28 SA a révélé l'existence d'une obstruction des petites voies aériennes, indépendamment de la DBP.

Céline Delestrain et al. Pulmonary Function by Impulse Oscillometry System and Outcomes in Children Born Extremely Preterm at 4 Years of Age. Congrès ERS 2023, session 223.

DILATATION DES BRONCHES (DDB)

LE BRENSOCATIB : UN BOOSTER ANTIMICROBIEN DANS LA BRONCHECTASIE ?

Par **Kenza TAHIRI**

La Secretary Leukocyte Peptidase Inhibitor (SLPI) est une protéine de défense de l'hôte à la fois antimicrobienne et anti-inflammatoire. Son action est associée à une atténuation de la gravité de la maladie chez les patients présentant des bronchiectasies (dilatation des bronches), exceptée chez ceux atteints de mucoviscidose. Par ailleurs, la Neutrophilic Elastase (NE) est une protéine qui clive et inactive la SLPI. Le brensocatib, un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 1 (DPP1), réduit l'activité de la NE dans les expectorations des patients atteints de bronchiectasies et rallonge l'intervalle avant la première exacerbation (étude WILLOW). Ainsi, l'équipe de J. Chalmers, a émis l'hypothèse que le traitement par le brensocatib augmenterait les taux de SLPI dans les expectorations.

Résultats : dans l'essai WILLOW (phase 2b), 256 patients ont été inclus. Les taux médians de SLPI dans les expectorations étaient comparables au début de l'étude pour le groupe traité par brensocatib et le groupe sous placebo. Après 24 semaines de traitement, les taux de SLPI dans le groupe placebo n'ont pas montré de changement statistiquement significatif. En revanche, les niveaux médians de SLPI ont augmenté dans le groupe traité par le brensocatib.

Conclusion : le brensocatib à la dose de 25 mg a significativement augmenté les niveaux de SLPI dans les expectorations, suggérant ainsi que les effets antimicrobiens et anti-inflammatoires de cette protéine sont attendus chez les patients traités.

Lidia Perera et al. Treatment with the dipeptidyl peptidase-1 inhibitor brensocatib increases the antimicrobial peptide secretary leukocyte peptidase inhibitor (SLPI) in patients with bronchiectasis: results from the WILLOW trial. Congrès ERS 2023, session 167.

ÉOSINOPHILES SANGUINS, CORTICOSTÉROÏDES INHALÉS ET EXACERBATIONS DANS LA BRONCHIECTASIE

Par Floriane SAUVAGE

Les éosinophiles sont un type de globules blancs (ou leucocytes), qui font partie du système immunitaire de l'organisme. Ils sont nommés ainsi en raison de leur affinité pour une coloration rouge foncé lorsqu'ils sont soumis à certains colorants, notamment l'éosine. Ils jouent un rôle crucial dans la défense de l'organisme contre les infections et dans la régulation des réponses immunitaires allergiques. Ils contiennent des substances chimiques qui peuvent être libérées lors d'une réaction allergique ou lors d'une infection parasitaire pour aider à détruire les corps étrangers.

Un taux élevé d'éosinophiles sanguins, appelé éosinophilie, peut être le signe d'un certain nombre de pathologies, comme des allergies, des infections parasitaires, des maladies auto-immunes ou hématologiques. Une éosinophilie élevée peut également être observée dans certaines maladies pulmonaires, notamment l'asthme et certaines formes de bronchiectasie, ce qui peut avoir un impact sur les choix du traitement. Les essais contrôlés randomisés portant sur la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) suggèrent que l'administration de corticostéroïdes inhalés réduit le nombre d'exacerbations

chez les patients présentant un taux élevé d'éosinophiles sanguins. Malgré l'absence d'essais cliniques randomisés à grande échelle, les corticoïdes inhalés sont couramment utilisés chez les patients atteints de bronchiectasie.

Dans cette étude, l'équipe du Dr Jennifer Pollock a examiné la relation entre le traitement par corticoïdes inhalés et les exacerbations chez les patients atteints de DDB, en se basant sur les données du registre **EMBARC**.

Résultats : parmi les 9730 patients inclus, 32,7 % étaient sous traitement par corticoïdes inhalés (CSI). Les utilisateurs de CSI semblaient présenter une sévérité plus marquée, caractérisée par un indice de gravité de la bronchiectasie élevé, un VEMS plus bas et une fréquence accrue d'exacerbations. Sur les 4269 personnes ayant subi un dosage d'éosinophiles, 302 (6,8 %) avaient des éosinophiles $> 400/\text{mm}^3$. Comparativement aux patients utilisant des CSI avec un taux normal d'éosinophiles, ceux présentant une élévation des éosinophiles ont connu moins d'exacerbations au cours du suivi. De plus, les hospitalisations étaient moins fréquentes chez les utilisateurs de CSI ayant une éosinophilie sanguine élevée.

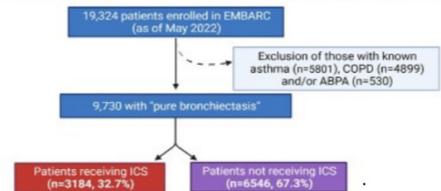
Conclusion : les patients atteints de bronchiectasie présentant un taux élevé d'éosinophiles semblent tirer un avantage de l'administration de corticoïdes inhalés. Des essais cliniques randomisés sur l'utilisation des CSI dans la bronchiectasie sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Jennifer Pollock et al. Blood eosinophils, inhaled corticosteroids and exacerbations in bronchiectasis: Data from the EMBARC registry. Congrès ERS 2023, session 167.

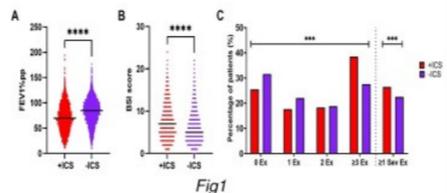


Jennifer Pollock, congrès ERS 2023.

ICS use is common in BE and associated with disease severity



- ICS users had **reduced FEV1** ($p < 0.0001$, Fig1A), **higher BSI scores** ($p < 0.0001$, Fig1B) and **increased exacerbation and hospitalisation frequency** ($p < 0.001$, Fig1C) compared to non-ICS users.



- Long-term follow-up revealed **ICS users had a significantly higher risk of exacerbation** (RR 1.08 95% CI 1.04-1.12, $p < 0.001$) and **mortality** (HR 1.28 95% CI 1.03-1.60, $p = 0.027$) following adjustment for relevant confounders.

Jennifer Pollock - Corticoïdes inhalés et sévérité de la bronchiectasie.

DILATATION DES BRONCHES (DDB)

ANTIBIOTIQUES ET PÉNÉTRATION PULMONAIRE

Par Floriane SAUVAGE

La pénétration pulmonaire fait référence à la capacité d'un médicament (ou d'une substance) à atteindre et à être distribué dans les tissus pulmonaires lorsqu'il est administré par voie systémique (par exemple, par voie intraveineuse ou orale). En effet, déterminer la pénétration pulmonaire des médicaments, notamment des antibiotiques est essentielle, car cela influence leur efficacité dans le traitement des infections respiratoires.

Les antibiotiques (ATB) sont couramment prescrits pour le traitement des infections des voies respiratoires inférieures, cependant, des échecs de traitement peuvent exister.

Une étude prospective a été menée par l'équipe du Pr Claire Andrejak à l'hôpital universitaire d'Amiens afin d'évaluer la pénétration pulmonaire, le rapport entre la concentration alvéolaire et sanguine de l'ATB, ainsi que pour déterminer les facteurs prédictifs de la pénétration pulmonaire.

Résultats : 90 patients traités par des bêta-lactamines pour une infection des voies respiratoires inférieures nécessitant une bronchoscopie souple ont été inclus. Les concentrations d'ATB ont été mesurées dans le sérum et dans le lavage broncho-alvéolaire (BAL).

Le taux de pénétration pulmonaire était de $246,25 \pm 1126$ (27 [1-8410]). Il variait de $68 \pm 82,87$ (16 [1 236]) pour la ceftriaxone (bêta-lactamine du groupe des céphalosporines de 3^e génération) à $463,47 \pm 1924,47$ (11 [2-8420]) pour la piperacilline (bêta-lactamine du groupe des uréidopénicillines). Aucun des facteurs étudiés n'a démontré une capacité prédictive de la pénétration pulmonaire. De plus, aucune corrélation n'a été observée entre la pénétration alvéolaire des bêta-lactamines et celle des inhibiteurs, lorsqu'ils étaient administrés simultanément. Au moins un virus a été détecté dans 60% des LBA. En effet, les virus ont été plus fréquemment identifiés chez les patients atteints de bronchiectasie. Les co-infections fongiques étaient également plus fréquentes chez les patients atteints de bronchiectasie ou de BPCO.

Conclusion : la pénétration pulmonaire des antibiotiques présente une grande variabilité. Les concentrations d'antibiotiques dans le sérum ne permettent pas de prédire les concentrations alvéolaires.

Julia Delomez et al. Predictive factors for a good pulmonary penetration of antibiotics: AntiBiotics dosage in BronchoAlveolar Lavage. Congrès ERS 2023, session 289.

DYSKINÉSIE CILIAIRE PRIMITIVE (DCP)

CE QUE L'ON SAIT SUR LA DYSKINÉSIE CILIAIRE PRIMITIVE !

Par Marion CARRARA

La dyskinésie ciliaire primitive (DCP) est une maladie respiratoire rare, touchant environ 1 personne sur 7500. Elle se caractérise par un dysfonctionnement des cils vibratiles présents à la surface des voies respiratoires, entraînant une altération de l'élimination des sécrétions bronchiques et une clairance mucociliaire réduite. Les symptômes peuvent varier grandement d'une personne à l'autre, ce qui rend le diagnostic complexe.

Une maladie aux multiples facettes

Cette maladie peut toucher plusieurs organes :

- Atteinte cardiaque : chez environ la moitié des patients et une disposition inversée des organes internes (situs inversus).
- Atteinte respiratoire : souvent dès la naissance et qui se manifeste par une toux productive, des infections pulmonaires récurrentes et une inflammation chronique pouvant conduire à des bronchiectasies (dilatation des bronches).
- Atteinte ORL se traduisant le plus souvent par une rhinite ou une sinusite chronique.

Certains patients peuvent également présenter une atteinte au niveau de l'oreille moyenne, avec par exemple

des écoulements post-opératoires ou une perte auditive qui peut devenir plus fréquente après 30 ans. Un examen de l'oreille à l'aide d'un otoscope peut révéler des signes de sclérose tympanique chez l'adulte. Selon une étude regroupant 400 patients, l'atteinte nasale est observée chez tous les groupes d'âge, mais est plus fréquente chez les adultes, avec des symptômes tels que des polypes nasaux, une altération de l'odorat et des problèmes sinusaux. D'autres organes peuvent également être touchés, comme le cerveau (hydrocéphalie), les yeux (anomalies rétinienne) ou la fertilité.

Un diagnostic de plus en plus pointu

Le diagnostic de la DCP repose sur différents examens complémentaires, tels que la mesure du taux de monoxyde d'azote dans le nez (NO nasal), la vidéo-microscopie haute vitesse ou encore la microscopie électronique à transmission, ainsi que des analyses génétiques. Le NO nasal est souvent le premier examen réalisé, mais il est important de noter que les résultats peuvent varier notamment en fonction de la technique utilisée et l'environnement. Des recommandations précises ont été émises par l'**European Respiratory Society** pour la réalisation de ce test.

DYSKINÉSIE CILIAIRE PRIMITIVE (DCP)

Ainsi, il est souvent nécessaire de le répéter et un résultat normal n'exclut pas le diagnostic.

Par ailleurs, la génétique de la DCP est un domaine en constante évolution grâce aux progrès des techniques moléculaires. Actuellement, plus de 56 gènes ont été décrits comme étant impliqués dans cette maladie, et 5 d'entre eux ont été découverts au cours l'année qui vient de s'écouler. Environ 1000 mutations sont identifiées, la plupart des patients ayant leur propre mutation spécifique. Le gène *HYDIN* est le plus fréquemment touché. Certaines mutations sont fréquentes en fonction des régions du monde, d'où l'intérêt d'utiliser des panels génétiques spécifiques en fonction de l'origine géographique du patient. Au final, environ 70 % des patients ont un diagnostic de DCP confirmé génétiquement, mais il est important de noter qu'un diagnostic de DCP ne peut être exclu uniquement sur l'absence de mutation génétique.

Le scanner thoracique n'est pas un outil diagnostique à proprement parler, mais il permet de suivre l'évolution de la maladie et de corréler les données phénotypiques, génotypiques et scannographiques.

Prise en charge : une expertise pluridisciplinaire

Repérer les signes d'alerte et établir le diagnostic de la DCP est crucial pour mettre en place une prise en charge

adaptée et complète. Cela comprend des conseils génétiques, des traitements pour soulager les symptômes, des évaluations pour comprendre l'étendue de la maladie, et parfois la possibilité de participer à des études de recherche pour explorer de nouvelles options thérapeutiques.

En ce qui concerne les traitements, une étude de phase II a montré des résultats encourageants avec un inhibiteur appelé idrevloride (voir ci-dessous), qui a amélioré la fonction respiratoire chez 123 patients atteints de DCP. De plus, d'autres pistes thérapeutiques sont explorées en ciblant les marqueurs d'inflammation pulmonaire tels que les neutrophiles : IL-8, TNF- α , IL-1 β et IL-6.

En conclusion, la DCP est une maladie génétique complexe et variée. Les avancées en génétique permettent désormais un diagnostic précis et offrent de nouvelles perspectives thérapeutiques. Une prise en charge coordonnée entre différents spécialistes est essentielle, surtout pour les atteintes en dehors des poumons, car elles peuvent avoir un impact sur la qualité de vie et la survie.

Amelia Shoemark. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and management. Congrès ERS 2023, session 119.

ÉVALUATION DES RELATIONS GÈNE-MALADIE DANS LES CILIOPATHIES MOBILES : UNE COLLABORATION INTERNATIONALE *CLINGEN* ET *BEAT-PCD ERS CRC*

Par **Kenza TAHIRI**

Actuellement, 86 gènes ont été associés aux ciliopathies mobiles : DCP, infertilité masculine et troubles connexes. Cependant, établir une relation de causalité entre le défaut de l'un de ces gènes et l'apparition de la maladie demeure une tâche délicate. En effet, les interactions entre les gènes et les maladies sont encore sujettes à des incertitudes, ce qui peut entraîner des erreurs diagnostiques.

En 2021, le groupe d'experts *ClinGen Motile Ciliopathy Gene Curation Expert Panel (GCEP)* a été créé, regroupant des généticiens, des pneumologues et des biologistes du monde entier. Ces experts se réunissent mensuellement pour évaluer la validité clinique des liens entre gènes et maladies liés aux ciliopathies mobiles. Jusqu'à présent, ils ont pu établir plus de 43 relations entre gènes et maladies impliquant 39 gènes différents.

Vous pouvez consulter la liste complète en suivant [ce lien](#).

La diversité tant phénotypique que génétique de la dyskésie ciliaire primitive est largement reconnue. Afin de définir précisément cette maladie, des critères cliniques et biologiques ont été fixés, incluant :

- Une toux persistante dès le jeune âge, associée à l'un des critères suivants :
 - Congestion nasale persistante depuis le jeune âge
 - Détresse respiratoire néonatale chez un nouveau-né à terme
 - Défaut de latéralisation des organes
 - Apparition de bronchiectasies
- Confirmation diagnostique par :
 - Diminution du NO nasal
 - Anomalie de l'axonème de la protéine en immunofluorescence
 - Défaut de mobilité des cils observé en vidéomicroscopie
 - Anomalie de la structure du cil en microscopie électronique
 - Défaut de battement ciliaire ou de clairance du mucus

En somme, ces efforts constituent une base solide pour les futures classifications des liens entre gènes et maladies. L'objectif du GCEP est d'utiliser les avancées de la recherche pour renforcer la fiabilité des tests génétiques, améliorant ainsi la précision des diagnostics et la détection clinique des ciliopathies mobiles.

Suzanne Crowley et al. Evaluating gene-disease relationships in motile ciliopathies: an international ClinGen and BEAT-PCD ERS CRC collaboration. Congrès ERS 2023, session 286.

L'ÂGE AU DIAGNOSTIC DE DYSKINÉSIE CILIAIRE PRIMITIVE A-T-IL UN EFFET SUR LE DEVENIR RESPIRATOIRE ?

Par **Kenza TAHIRI**

Des études ont démontré que le diagnostic précoce de la mucoviscidose améliore la santé respiratoire à long terme chez les enfants. Toutefois, pour les enfants atteints de dyskinésie ciliaire primitive, il existe peu de données similaires.

Méthodes : cette étude rétrospective porte sur des enfants ayant reçu un diagnostic confirmé de DCP et suivis à l'hôpital pour enfants (Toronto, Canada) entre 2000 et 2022. La cohorte a été subdivisée en trois groupes selon l'âge au diagnostic :

- Groupe 1 : diagnostic précoce, avant un an ;
- Groupe 2 : diagnostic classique, entre 5 et 9 ans ;
- Groupe 3 : diagnostic tardif, entre 10 et 14 ans.

Résultats : au total, 112 enfants ont été inclus dans l'étude, soit 43 dans le groupe 1, 34 dans le groupe 2 et 35 dans le groupe 3. Le défaut de latéralité (DL) et la détresse respiratoire néonatale inexpliquée (DRN) étaient significativement plus fréquents dans le groupe 1 que dans les groupes 2 et 3. À l'âge de 8 ans, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes 1 et 2 concernant le VEMS ou l'indice de masse corporelle. À 14 ans, les patients du groupe 2 avaient des valeurs

de VEMS significativement plus élevées que ceux du groupe 3 (VEMS 92,3 % contre 81,4 %). Entre 15 et 17 ans, une tendance similaire a été observée, avec des valeurs annuelles de VEMS plus élevées dans le groupe 2 que dans le groupe 3, bien que cela ne soit pas significatif. À 17 ans, les valeurs moyennes du VEMS étaient de 93 % contre 80,7 % dans les groupes 2 et 3, respectivement.

Conclusion : un diagnostic tardif (après 9 ans) de DCP a été associé à une moins bonne fonction respiratoire à l'adolescence, bien que le taux de déclin annuel reste inchangé. Aucune différence notable n'a été observée entre le groupe de diagnostic précoce et les autres groupes, bien que les mutations génétiques de ce groupe ne soient pas directement comparables. En outre, le nombre d'infections pulmonaires est comparable dans les trois groupes.

Dvir Gatt et al. Does timing of diagnosis effect outcome in primary ciliary dyskinesia? Congrès ERS 2023, session 439.

NORMES TECHNIQUES DE L'EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS) POUR LA MESURE DU NO NASAL

Par Julie CASSIBBA

La mesure du NO nasal est un précieux outil pour le diagnostic précoce de la dyskinésie ciliaire primitive (DCP) dès l'âge d'un an. Plusieurs techniques sont disponibles, toutes pouvant être utilisées en routine. Les experts en exploration fonctionnelle pédiatrique de l'ERS, dont fait partie le Dr Nicole Beydon, hôpital Armand Trousseau (AP-HP), centre de référence des maladies respiratoires rares (RespiRare), ont œuvré à standardiser les procédures respiratoires et les valeurs diagnostiques. Cette démarche vise à encourager l'adoption généralisée de la mesure du NO dans le diagnostic des DCP, en s'appuyant sur des recommandations et des normes rigoureuses. La technique qui doit être privilégiée est la chimiluminescence, en raison de sa précision, fiabilité et reproductibilité supérieures. Cependant, elle demande un investissement plus important en termes de coûts et d'expertise. L'électrochimie est moins précise et ne dispose pas de valeurs de référence chez l'enfant, mais elle est plus abordable et fournit des résultats en temps réel. Une échelle a été élaborée pour évaluer les différentes procédures de mesure du NO en fonction de leur mode d'application (chimiluminescence ou électrochimie), de la technique utilisée (volume courant pour les moins de 5 ans, contre résistance, ou en apnée), ainsi

que de la variabilité entre les narines et intra-narines. Ces grades permettent d'interpréter les résultats.

Des facteurs à prendre en considération

Il est essentiel de prendre en considération des facteurs tels que l'état de santé de l'enfant, la présence d'une obstruction nasale, une éventuelle biopsie ORL précédente, et la mesure du NO ambiant, car un niveau excessif peut compromettre la fiabilité de la mesure. Ces recommandations ont été publiées dans *l'European Respiratory Journal*. Des ressources en ligne sont également mises à disposition, comprenant des outils pour les professionnels comme une grille d'évaluation des résultats et des explications détaillées sur les techniques de mesure. Des vidéos sont également accessibles aux parents et aux enfants pour les guider dans le processus. Ces recommandations visent à encourager le développement de la mesure du NO dans le diagnostic des DCP, en tant qu'outil simple et accessible pour toutes les équipes médicales, à partir de l'âge d'un an.

Nicole Beydon et al. Late Breaking Abstract - Nasal nitric oxide measurement in children for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia: ERS technical standard. Congrès ERS 2023, session 181.

VARIABILITÉ DE LA FONCTION PULMONAIRE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE DYSKINÉSIE CILIAIRE PRIMITIVE

Par Floriane SAUVAGE

Les personnes atteintes de dyskinésie ciliaire primitive peuvent présenter une altération de leur fonction pulmonaire qui tend à se détériorer au fil du temps. Cependant, les études sur la variabilité intra-individuelle de la fonction respiratoire lors des consultations de routine pour ces patients sont rares.

Méthodes : cette étude multicentrique observationnelle prospective sur la variabilité de la fonction pulmonaire chez les patients stables atteints de DCP (PROVALF-PCD), dirigée par le Dr Bruna Rubbo (Royaume-Uni), visait à évaluer la variabilité du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) lors des rendez-vous de suivi dans les centres participant à l'étude BEAT-PCD. Ainsi, 1297 mesures provenant de 302 personnes âgées de 5 à 70 ans ont été analysées. Ces patients, issus de 12 pays différents, ont été inclus entre 2017 et 2018.

Résultats : le coefficient de variation des mesures répétées du VEMS entre les différentes consultations était de 10 %. La limite supérieure de la normale à 95 % pour les changements relatifs du VEMS entre les visites était de 26 %. Les z-scores moyens du VEMS ont peu varié en un an, bien qu'il y ait eu une

variabilité interindividuelle dans ce taux de changement du VEMS.

Conclusion : entre les visites et lorsqu'ils sont stables, plus de 95 % des variations du VEMS sont inférieures à 26 %. Cela suggère une grande variabilité intraindividuelle du VEMS lorsqu'il est stable et souligne l'importance de prendre en compte cette variabilité lors de la surveillance de la fonction pulmonaire des patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive.

Bruna Rubbo et al. Variability of lung function in patients with primary ciliary dyskinesia (PCD): longitudinal analysis from the PROVALF-PCD cohort, a BEAT-PCD Collaboration. Congrès ERS 2023, session 286.

COMPRENDRE LES EFFETS DES INFECTIONS RESPIRATOIRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE DYSKINÉSIE CILIAIRE PRIMITIVE

Par Marion CARRARA

Les patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive (DCP) sont souvent sujets à des infections chroniques par des agents pathogènes respiratoires. Actuellement, il n'existe aucune recommandation spécifique pour la prise en charge de ces comorbidités infectieuses dans le contexte de la DCP. Bien que les stratégies thérapeutiques se basent souvent sur celles utilisées dans la mucoviscidose, il convient de noter que ces deux maladies ont des physiopathologies distinctes. Les données sur l'impact des pathogènes respiratoires sur la fonction respiratoire sont limitées, et la plupart des études existantes sont rétrospectives et observationnelles.

Objectif : étudier le lien entre la fonction respiratoire et la présence de pathogènes respiratoires chez les patients atteints de DCP.

Résultats : 408 patients atteints de DCP ont participé à l'étude, dont 280 enfants, issus de la cohorte internationale PROVALF-PCD, qui regroupe 12 pays. L'âge médian au moment du diagnostic était de 6 ans, et lors de l'évaluation de la fonction respiratoire, il était de 15 ans. Sur les 408 patients, 194 avaient reçu un diagnostic de DCP basé sur des critères génétiques et/ou la microscopie électronique. Parmi eux, 337 avaient fait l'objet d'une exploration microbiologique, principalement par expectoration. Les agents pathogènes

les plus fréquemment identifiés étaient *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* méticilline-sensible (SAMS) et *Pseudomonas aeruginosa*. Parmi l'ensemble des patients, ceux porteurs de *P. aeruginosa* ou prenant des antibiotiques en prévention présentaient une altération plus marquée de leur fonction respiratoire. En revanche, aucune différence fonctionnelle significative n'a été observée pour les patients porteurs de SAMS ou de *H. influenzae*. De plus, les patients avec un indice de masse corporel (IMC) plus élevé avaient de meilleurs paramètres respiratoires. Ces résultats étaient cohérents chez les adultes et les enfants, à l'exception de la présence de *P. aeruginosa*, qui n'était pas associée à un déclin plus marqué de la fonction respiratoire chez les enfants.

Conclusion : chez les patients atteints de DCP, la présence de *P. aeruginosa* est associée à une altération de la fonction respiratoire indépendamment de la présence d'autres germes (SAMS ou d'*H. influenzae*), du type d'échantillon microbiologique, de l'âge au diagnostic ou de l'âge lors de l'évaluation de la fonction respiratoire, de l'IMC ou de l'utilisation potentielle d'une antibioprophylaxie.

Bruna Rubbo et al. Lung function and airway microbiology in primary ciliary dyskinesia (PCD): cross-sectional analysis from the PROVALF-PCD cohort, a BEAT-PCD Collaboration. Congrès ERS 2023, session 286.

L'IDREVLORIDE : UN NOUVEAU TRAITEMENT DANS LA DYSKINÉSIE CILIAIRE PRIMITIVE ?

Par Morgane BROWARSKI

La dyskinésie ciliaire primitive (DCP) est une maladie respiratoire rare d'origine génétique caractérisée par le défaut de mouvement des cils mobiles, qui est insuffisant, voire absent. Ceci entraîne une stagnation du mucus dans les voies respiratoires. Il retient ainsi toutes les particules inhalées (poussières, bactéries, allergènes, etc.) ce qui cause des infections répétées des voies respiratoires supérieures (nez, oreille, gorge) et inférieures (bronches et poumon).

Cela conduit à des dilatations des bronches (DDB) et à un déclin progressif de la fonction pulmonaire. Actuellement, il n'existe aucun traitement démontrant une amélioration de la clairance mucociliaire ou de la fonction pulmonaire chez les patients atteints de DCP.

Méthodes : un essai de phase 2 a évalué la sécurité et l'efficacité de l'idrevloride, un inhibiteur du canal sodique épithélial (ENaC), chez les adolescents et les adultes atteints de DCP.

Résultats : le pourcentage de la capacité vitale forcée CVF (par rapport à la valeur théorique) s'est amélioré par rapport aux valeurs initiales après un traitement par idrevloride dans le sérum salé hypertonique

(SSH) pendant 28 jours par rapport au SSH seul. Les effets indésirables observés étaient similaires à ceux constatés chez les patients atteints de diabète de type 2 et ne différaient pas d'un groupe de traitement à l'autre.

Conclusion : l'inhalation d'idrevloride sur une période d'un mois améliore la valeur de la CVF chez les personnes atteintes de DCP. Il serait intéressant de mener des études à plus long terme afin de confirmer ces effets ainsi que la sécurité et la tolérance du traitement.

Thomas Ferkol. ALERT 1: pharmacological treatments of COPD, asthma, ILD, PCD, and lung transplantation. Congrès ERS 2023, session 102.

CONSEILS EN MATIÈRE DE FERTILITÉ POUR LES PERSONNES ATTEINTES DE DYSKINÉSIE CILIAIRE PRIMITIVE

Par **Kenza TAHIRI**

Les personnes atteintes de dyskinésie ciliaire primitive (DCP) sont plus susceptibles de rencontrer des problèmes de fertilité. Malheureusement, les conseils en fertilité ne sont que rarement intégrés dans les soins standards, et il existe actuellement peu de directives spécifiques à ce sujet.

L'objectif de cette étude est d'explorer le nombre de personnes atteintes de DCP ayant bénéficié de conseils en fertilité, d'identifier qui les a dirigées vers ces conseils, quels sont les éléments influant sur cette orientation, et si les individus étaient satisfaits des informations qu'ils ont reçues.

Méthodes : les données de l'étude collaborative internationale COVID-PCD ont été analysées. Les participants ont complété un questionnaire en ligne portant sur les conseils reçus en matière de fertilité.

Résultats :

- Au total, 380 individus ont pris part à cette étude : 262 adultes, 16 adolescents et 102 parents d'enfants atteints de DCP.
- 96 % des participants estimaient qu'il était essentiel d'orienter les personnes atteintes de DCP vers des spécialistes de la fertilité.
- 52 % d'entre eux ont consulté des professionnels de santé concernant la fertilité, mais seulement la moitié s'est dite satisfaite des informations obtenues.

- Pour les adultes, l'âge médian de consultation était de 30 ans (plage interquartile de 27 à 33), en moyenne dix ans après le diagnostic de DCP.
- Un tiers d'entre eux ont été orientés par des médecins non spécialisés dans la DCP, un tiers ont organisé leur orientation eux-mêmes, 15 % ont sollicité explicitement une orientation et 13 % ont été dirigés par des médecins spécialistes de la DCP.
- Les consultations chez un spécialiste de la fertilité étaient plus fréquentes pour ceux qui rencontraient des difficultés à concevoir ou qui accordaient une grande importance à la question de la fertilité, tandis que les femmes étaient moins enclines à le faire.

Conclusion : les jeunes adultes, en particulier les femmes atteintes de DCP, ne sont pas systématiquement orientées vers des spécialistes de la fertilité. Pour la plupart, la consultation d'un spécialiste de la fertilité survient après avoir rencontré des difficultés pour concevoir, ou à leur propre initiative. Ainsi, l'orientation vers un spécialiste de la fertilité devrait être intégrée en routine dans la prise en charge de la DCP, dès l'adolescence.

Leonie Daria Schreck. Fertility counselling in people with primary ciliary dyskinesia. Congrès ERS 2023, session 286.

LE Pr MARC HUMBERT REVIENT SUR LES PROGRÈS MARQUANTS DANS LE DIAGNOSTIC ET LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION PULMONAIRE

Par Meryem SARI HASSOUN, *RespiFIL*

Vous avez peut-être raté les faits marquants du congrès de l'ERS sur le thème de l'hypertension pulmonaire ?

Retrouvez dans cet épisode « **My Congress 2023 de l'ERS** », le **Pr Marc Humbert, Président de l'ERS 2022, coordonnateur du centre de référence de l'hypertension pulmonaire (hôpital Bicêtre, AP-HP) et de la filière RespiFIL**, qui livre les progrès réalisés dans la prise en charge de l'hypertension pulmonaire, particulièrement **les nouvelles données** publiées dans le *European Respiratory Journal* concernant le sotatercept, un nouveau médicament en cours de développement pour le traitement des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (lire les résumés des études ci-dessous).

« Il était très plaisant d'être présent dans la salle pour écouter l'intervention du Pr Marius M. Hoeper, tout en ayant la publication de l'article qui s'affichait sur nos téléphones. Nous espérons observer, grâce à ce type de traitement, une réversibilité, au moins partielle des lésions obstruant les vaisseaux pulmonaires chez ces patients. Pendant une très longue période, nous avons traité les patients atteints d'HTAP avec des médicaments de grande qualité, principalement vasodilatateurs par nature. À

présent, nous disposons de médicaments qui ciblent véritablement les mécanismes sous-jacents dans cette pathologie. Grâce à une meilleure compréhension des mécanismes, de nouveaux agents sont désormais capables de rééquilibrer l'homéostasie des vaisseaux du poumon » explique le Pr Marc Humbert.

Par ailleurs, lors de ce congrès ERS 2023, une session a mis en lumière les défis complexes de la prise en charge de l'hypertension pulmonaire. Les experts ont partagé leurs connaissances, en mettant l'accent sur la gestion des grossesses à risque et le traitement des patients en unité de soins intensifs. Les discussions ont également porté sur les patients âgés présentant des comorbidités cardiaques et pulmonaires qui influent considérablement sur les décisions thérapeutiques. De surcroît, les récentes **recommandations sur l'HTAP** ont introduit une classification pertinente, en mettant particulièrement l'accent sur les maladies pulmonaires chroniques. Ainsi, une session essentielle a porté sur les avancées en matière de diagnostic et de traitement pour ces patients.

Les résultats prometteurs de certains médicaments suggèrent des perspectives encourageantes pour leur prise en charge au quotidien rapporte l'expert.



Pr Marc Humbert - My Congress 2023: Part 2 - pulmonary hypertension

Regardez la vidéo !



RÉVOLUTION DANS LA RECHERCHE SUR L'HTAP : LES RÉSULTATS PROMETTEURS DE L'ESSAI STELLAR

Par Meryem SARI HASSOUN, RespiFIL

Dans la quête pour mieux comprendre et traiter l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), une percée majeure a été réalisée grâce à l'essai STELLAR. Cette étude met en lumière le rôle crucial de la dysrégulation des membres de la superfamille du transforming growth factor-beta (TGF- β), notamment le récepteur de type IIA de l'activine (ActRIIA) et ses ligands, dans le remodelage vasculaire pulmonaire observé chez les patients atteints d'HTAP. Le sotatercept (une biothérapie), correspond à la fusion de la partie extracellulaire du récepteur ActRIIA et du fragment constant d'une immunoglobuline IgG1 humaine. Il fonctionne comme un piège en séquestrant les ligands d'ActRIIA et donc en bloquant la voie de signalisation du TGF- β , permettant ainsi de réduire le remodelage vasculaire pulmonaire.

Le Pr Marius M. Hoeper, directeur du département de médecine respiratoire à l'école médicale de Hanovre en Allemagne, a partagé ces avancées lors de deux présentations majeures. D'abord, il a commenté les résultats de l'essai STELLAR publiés en avril 2023 dans le *New England Journal of Medicine* lors d'une session intitulée « *Disease modification in pulmonary arterial hypertension* ». Cette étude multicentrique de phase 3 a été

menée chez 323 patients atteints d'HTAP symptomatique de classe fonctionnelle II ou III de l'OMS, déjà sous traitement de fond contre l'HTAP (une à trois molécules). Ils recevaient en plus toutes les trois semaines : soit le sotatercept en sous-cutané, soit un placebo.

Les résultats ont démontré que le sotatercept améliorait la distance de marche de six minutes après 24 semaines, ainsi que huit des neuf critères d'évaluation secondaire, notamment une amélioration du critère composite (TM6, taux de NTproBNP, classe fonctionnelle) dans 39 % versus 10 % des cas. La résistance vasculaire pulmonaire (RVP) est significativement réduite, de même que le taux de NTproBNP. En outre, le traitement s'est avéré relativement sûr et bien toléré.

Marius M. Hoeper. Sotatercept for the treatment of PAH: an update. Congrès ERS 2023, session 103.

RÉVÉLATION DE L'IMPACT HÉMODYNAMIQUE DU SOTATERCEPT DANS L'HTAP

Par Meryem SARI HASSOUN, RespiFIL

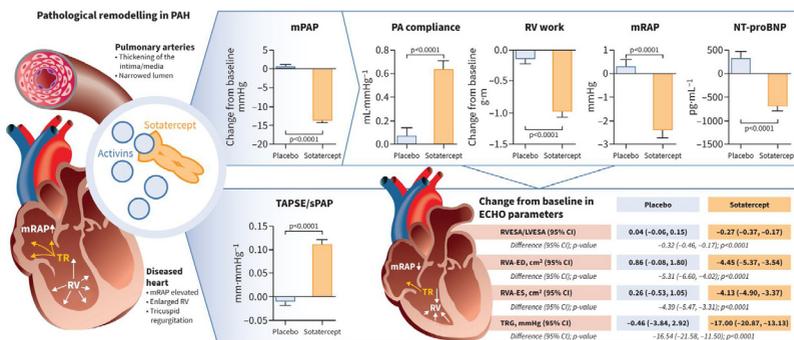
La deuxième présentation du Pr Marius M. Hoepfer lors de la session « *Journal session: From the Editor's Desk* », s'est concentrée sur une analyse post-hoc de l'essai STELLAR publiée récemment dans l'*European Respiratory Journal*, mettant en lumière les effets bénéfiques du sotatercept sur l'hémodynamique et la fonction cardiaque droite. En effet, à la semaine 24, le sotatercept a entraîné :

- une grande réduction de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) ;
- une modification des volumes systoliques et diastoliques du ventricule gauche (VG) ;
- une légère mais significative réduction de la fraction d'éjection du VG ;
- aucune modification du débit cardiaque ;
- une amélioration de la complaisance de l'artère pulmonaire ;
- une réduction du travail du ventricule droit et de la pression atriale droite ;

- une amélioration des paramètres échocardiographiques, notamment une diminution significative de la régurgitation tricuspide.

« Une diminution d'environ 14 mmHg de la PAPm chez les patients HTAP sous sotatercept est remarquable », a souligné le Pr Hoepfer. Il est pertinent de noter que la variation de la PAPm était étroitement liée aux modifications du taux de NT-proBNP et de la distance au test de marche de 6 minutes, qui est le principal critère d'évaluation de l'essai STELLAR. « Nous réussissons à soulager efficacement la surcharge du ventricule droit en réduisant la pression artérielle pulmonaire. Cet effet aligne parfaitement nos objectifs pour les patients atteints d'HTAP, où le bien-être cardiaque est primordial », a-t-il conclu.

Marius M. Hoepfer. Sotatercept for the treatment of PAH: an update. Congrès ERS 2023, session 103.



Résumé des principales conclusions de l'étude STELLAR (figure tirée de l'article)

HYPERTENSION PULMONAIRE (HTP)

UNE NOUVELLE VOIE DANS LE TRAITEMENT DE L'HTAP ?

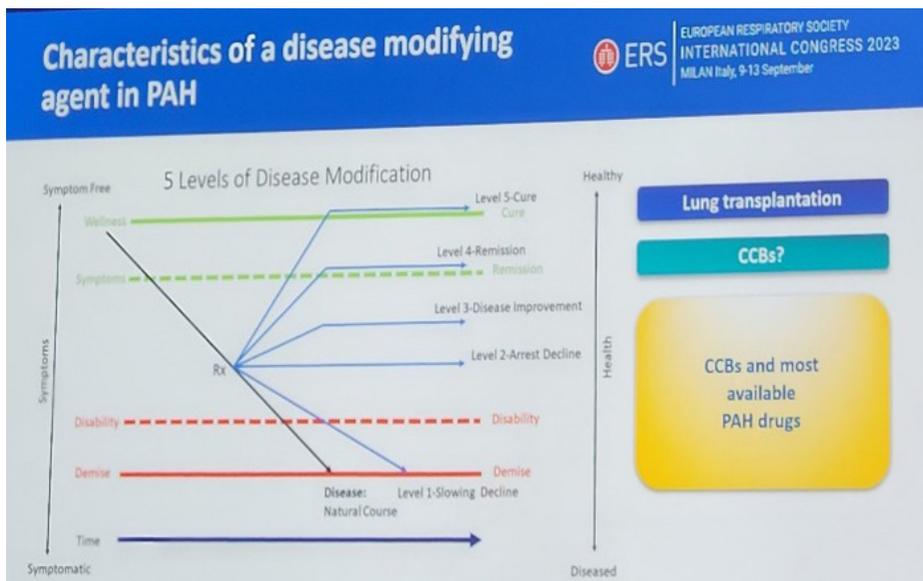
Par Sabrina BOUATIA et Meryem SARI HASSOUN, *RespiFIL*

Les médicaments modifiant la maladie visent à retarder ou ralentir la progression d'une maladie en ciblant ses causes sous-jacentes, ce qui diffère des médicaments qui ciblent l'amélioration des symptômes.

Le Pr Olivier Sitbon, centre de référence coordonnateur de l'hypertension pulmonaire (hôpital Bicêtre, AP-HP), cite l'exemple des inhibiteurs de la tyrosine kinase, qui ont démontré leur efficacité dans les cas de leucémie myéloïde chronique (LMC) en améliorant le taux de

survie, mais uniquement chez les patients âgés de 65 ans ou moins.

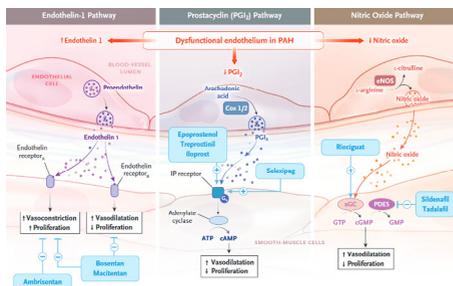
Les inhibiteurs des canaux calciques (CCBs) sont des vasodilatateurs qui permettent de ralentir la progression de l'hypertension pulmonaire et qui, chez quelques patients, améliorent les symptômes, la tolérance à l'effort ainsi que l'hémodynamique. Ils sont également fortement recommandés pour les patients atteints d'hypertension pulmonaire vasoréactive.



Olivier Sitbon, congrès ERS 2023

« Actuellement, il existe trois cibles thérapeutiques distinctes pour l'hypertension pulmonaire » rapporte l'expert. Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline sont utilisés comme vasodilatateurs, mais possèdent également des effets antiprolifératifs, ce qui en fait des médicaments modifiant la maladie. Diverses études indiquent l'efficacité de la triple thérapie.

Bien que les experts ne soient actuellement pas unanimes sur la position idéale du sotatercept dans l'algorithme thérapeutique de l'HTAP, il s'attend à ce que cette biothérapie trouve sa place comme traitement de deuxième intention pour les patients à risque intermédiaire faible ou intermédiaire élevé, avec éventuellement une prise en compte des patients à haut risque.



Olivier Sitbon. Are approved PAH drugs disease-modifying? Congrès ERS 2023, session 103.

Les trois cibles thérapeutiques dans l'HTAP (figure tirée de l'article)

Par ailleurs, l'expert a mis en avant les études en cours avec le sotatercept, notamment :

- l'essai **ZENITH**, axé sur les patients atteints d'HTAP à risque très élevé, recevant déjà deux ou trois traitements, dont le critère d'évaluation principal est la mortalité/le besoin de transplantation pulmonaire ;
- l'essai **HYPERION**, destiné aux patients atteints d'HTAP à risque intermédiaire et élevé diagnostiqués depuis moins de 1 an, dont le critère d'évaluation principal est le temps jusqu'à l'aggravation clinique.

HYPERTENSION PULMONAIRE (HTP)

DE NOUVELLES PERSPECTIVES POUR LE SOTATERCEPT DANS L'HTAP

Par Meryem SARI HASSOUN, RespiFIL

Le congrès de l'ERS 2023 a également dévoilé deux études supplémentaires sur le potentiel du sotatercept.

Le Dr Ioana R. Preston au Tufts Medical Center de Boston, a présenté une analyse intermédiaire de **SOTERIA**, une étude de suivi à long terme du sotatercept dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). En effet, l'objectif principal de cette étude est d'évaluer la sécurité et la tolérabilité du sotatercept à long terme. L'objectif secondaire est d'évaluer l'efficacité continue de cette biothérapie, mesurée par la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (TM6), le taux des marqueurs cardiaques (NT-proBNP), la classe fonctionnelle de l'OMS, la résistance vasculaire pulmonaire (RVP), la survie globale et le score de risque.

Ainsi, 409 patients HTAP ont été inclus. Le sotatercept a été bien toléré et le profil de sécurité était similaire aux études précédentes. Des événements indésirables liés au traitement ont été rapportés par 81,7 % des patients. Des événements indésirables graves ont été observés chez 19,3 % des participants, toutefois, seule une faible proportion a conduit à l'arrêt du traitement (1,5 % ; n = 6/409) ou au décès (1,0 % ; n = 4/409).

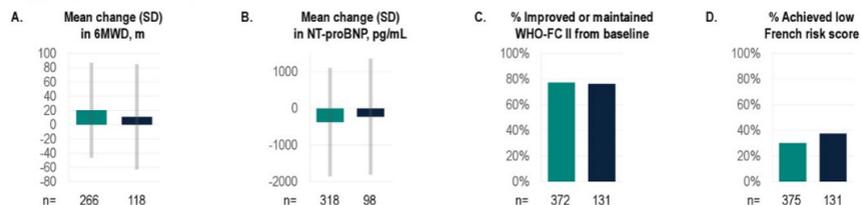
De manière significative, les bénéfices cliniques ont été maintenus après une année complète de traitement. De surcroît, des ajustements dans le traitement de fond de l'HTAP ont été enregistrés pour l'ensemble des participants. Parmi ceux sous prostacycline, 29/272 (10,7%) ont vu leur dose réduite. Pour ceux recevant une prostacycline par perfusion, 22/154 (14,3%) ont vu leur dose diminuer.

Les conclusions de l'étude SOTERIA viennent donc renforcer l'efficacité à long terme et la sécurité du sotatercept dans le traitement de l'HTAP. Il est important de souligner que les patients ont eu l'opportunité d'opter pour une thérapie d'auto-administration à domicile, ce qui élimine le besoin de se rendre régulièrement en consultation médicale.

Par ailleurs, dans son introduction, le Dr Vallerie McLaughlin de l'Université du Michigan à Ann Arbor a déclaré que malgré les traitements disponibles, l'HTAP reste une maladie incurable, avec une morbidité et une mortalité élevées, soulignant le besoin urgent de nouveaux traitements ciblant de nouvelles voies.

Elle a présenté une étude décrivant l'impact à long terme du sotatercept sur la morbidité et la mortalité. Cette étude a

Figure 1. Change from baseline at week 24 (■) and 1 year (■) in (A) 6MWD, (B) NT-proBNP, (C) WHO-FC II, and (D) French risk score among participants who completed the particular visit^a



^aWeek 24 and 1 year correspond to Visit 9 and Visit 17, respectively. If either visit was missing, then another visit within a 12-week window was used.

- Mean change (SD) from baseline at week 24 in 6MWD (20.2 ± 66.5 m) and NT-proBNP (-374.9 ± 1479.4 pg/mL) were largely maintained at 1 year (10.9 ± 73.6 m and -227.2 ± 1580.1 pg/mL, respectively)
- The proportion of participants who improved or maintained WHO-FC II from baseline at week 24 (77.2%) was similar to that at 1 year (76.3%)
- 30.1% of participants achieved low French risk score (WHO-FC I/II, 6MWD >440 m, NT-proBNP <300 pg/mL) at week 24, and 37.4% at 1 year

Ioana R Preston - Résultats de l'étude SOTERIA

analysé les données de l'essai STELLAR pour comprendre l'évolution du profil de risque des patients sur les 24 semaines de l'étude.

Ensuite, les données du registre du monde réel COMPERA ont été utilisées pour extrapoler la mortalité et le besoin de transplantation pulmonaire sur 30 ans.

Selon le modèle de simulation, l'addition du sotatercept à la thérapie de fond devrait tripler l'espérance de vie tout en évitant près de 700 hospitalisations et 4 transplantations pulmonaires/cardiaques pour 1 000 patients.

Cependant, des données du monde réel sont nécessaires pour confirmer ces conclusions.

Ioana R Preston et al. Late Breaking Abstract - A long-term follow-up (LTFU) study of sotatercept for pulmonary arterial hypertension (PAH). Congrès ERS 2023, session 96.

- Valerie McLaughlin et al. Population health model predicting the long-term impact of sotatercept on morbidity and mortality in patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). Congrès ERS 2023, session 96.

HYPERTENSION PULMONAIRE (HTP)

L'HYPERTENSION PULMONAIRE (HTP) ASSOCIÉE AUX PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES : QUE DISENT LES CLINICIENS ?

Par *Julien GRYNBLAT*

L'hypertension pulmonaire (HTP) associée aux pneumopathies interstitielles diffuses (HTP-PID) constitue une pathologie rare et sévère, pour laquelle la caractérisation des patients au sein de ce groupe demeure lacunaire.

Méthode : une enquête rétrospective en ligne a été conduite afin de recueillir les avis des cliniciens sur la prise en charge actuelle de cette maladie ainsi que sur ses aspects cliniques.

Résultats : 55 cliniciens ont participé à cette enquête, rapportant respectivement 294 (\pm 500), 146 (\pm 214) et 38 (\pm 37) patients atteints de pneumopathies interstitielles, d'HTP et d'HTP associée à des pneumopathies interstitielles.

La majorité des patients était âgée de plus de 60 ans (73 %). 68 % (\pm 20) des patients atteints d'HTP associée à des pathologies pulmonaires interstitielles avaient reçu leur diagnostic plus de 2 ans avant le développement de l'HTP, tandis que 41 % (\pm 24) présentaient une HTP diagnostiquée il y a plus d'un an.

Lors du diagnostic d'HTP, 72% (\pm 21) des patients présentant une pathologie pulmonaire interstitielle associée se

situait en classe fonctionnelle 3-4 selon l'Organisation Mondiale de la Santé, et 46 % (\pm 5) présentaient une capacité vitale forcée (CVF) de 50 à 70 %.

La sclérodermie constituait la pathologie pulmonaire sous-jacente la plus fréquente (30 % \pm 24 des patients), suivie de la fibrose pulmonaire idiopathique (29 % \pm 19), de la fibrose pulmonaire (29 % \pm 19) et de la combinaison fibrose pulmonaire et emphysème (15 % \pm 12).

Des symptômes tels que la dyspnée, la fatigue et la toux étaient fréquemment observés (présents chez plus de 50 % des patients, et rapportés par 100 %, 80 % et 58 % des cliniciens respectivement).

De surcroît, Les principales raisons d'hospitalisation étaient l'insuffisance cardiaque droite (31% \pm 15), l'exacerbation aiguë de la pathologie interstitielle (27 % \pm 17), la gestion des symptômes (21 % \pm 16) et les comorbidités (16 % \pm 9).

Les taux annuels d'hospitalisation et d'admission aux urgences étaient de 2.8 (+/- 3.6) et 1.9 (+/- 3.7) respectivement (données fournies par 29/55 cliniciens).

HYPERTENSION PULMONAIRE (HTP)

LES ACTUALITÉS DANS L'HYPERTENSION PULMONAIRE THROMBOEMBOLIQUE CHRONIQUE

Par Julien GRYNBLAT

Son incidence...

Le groupe 4 des hypertensions pulmonaires (HTP) englobe les cas associés à des obstructions artérielles pulmonaires. L'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) représente environ un tiers des patients suivis dans les centres spécialisés en HTP, avec une incidence de 6 cas pour un million de personnes. Elle survient chez environ 3 % des individus ayant survécu à une embolie pulmonaire (EP). Les symptômes sont souvent peu spécifiques, incluant l'essoufflement et la fatigue. Dans certains cas, les patients peuvent présenter des signes d'insuffisance cardiaque droite, et plus rarement, des hémoptysies.

Son mécanisme...

Le développement de l'HTP-TEC s'inscrit dans une séquence d'événements débutant par une résolution incomplète du thrombus provoqué par l'EP, conduisant à l'obstruction des grandes artères pulmonaires. Cette maladie se caractérise par deux types de lésions vasculaires pulmonaires : une obstruction vasculaire due à des caillots fibrotiques et une microvasculopathie secondaire caractérisée par un remodelage obstructif non thrombotique touchant les artéioles pulmonaires et les capillaires. Ainsi, trois compartiments sont

impactés : les compartiments proximaux et distaux obstrués par le matériel fibrotique persistant, ainsi que les artères pulmonaires pré-capillaires, susceptibles d'être affectées, à l'instar de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

Son diagnostic...

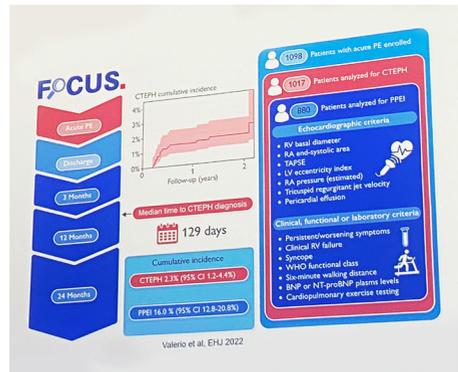
Le diagnostic repose sur les résultats d'examen complémentaires effectués après au moins trois mois d'anticoagulation efficace. Il s'appuie sur un cathétérisme cardiaque droit confirmant la composante pré-capillaire, des anomalies de perfusion visibles sur la scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion, ainsi que des signes d'HTP-TEC visibles sur l'angioscanner thoracique ou l'angiographie pulmonaire, révélant des bandes intravasculaires ou toiles, des sténoses annulaires et des occlusions complètes chroniques.

Sa prise en charge...

La prise en charge thérapeutique est assurée par une équipe pluridisciplinaire spécialisée, travaillant dans un centre de référence ou de compétence de l'hypertension pulmonaire. Cette équipe comprend des pneumologues, des chirurgiens et des radiologues. Divers traitements sont envisagés selon les formes de la maladie et leur opérabilité. Il peut

s'agir d'une intervention chirurgicale (endartériectomie pulmonaire), d'une procédure interventionnelle (angioplastie pulmonaire par ballonnet) éventuellement associée à un traitement médicamenteux par vasodilatateurs pulmonaires. Après ces interventions, qu'elles soient chirurgicales ou médicales, il est crucial de suivre les patients à long terme, en incluant une réévaluation clinique et une réévaluation hémodynamique invasive.

Marion Delcroix. The natural history of CTEPH. Congrès ERS2023, session 154.



Marion Delcroix - Délai du diagnostic de l'HTP-TEC

CTEPH prevention by thrombolysis? – NO

PEITHO LT FU	Tenecteplase (n=175)	Placebo (n=183)	P value
Persisting clinical symptoms at 2y	63 (36.0%)	55 (30.1%)	0.23
of them, exertional dyspnoea	55	50	
exertional chest pain	4	0	
	Tenecteplase (n=190)	Placebo (n=186)	P value
CTEPH confirmed	4 (2.1%)	6 (3.2%)	0.79

Konstantinides S, et al, for the PEITHO Investigators. J Am Coll Cardiol 2017;69:1536-1544

Marion Delcroix - La thrombolyse utilisée comme traitement de l'embolie pulmonaire ne prévient pas l'apparition de l'HTP-TEC

RÉSISTANCE AUX INHIBITEURS CALCIQUES CHEZ LES PATIENTS HTAP : LES FACTEURS DE RISQUE DÉCRYPTÉS

Par Julien GRYNBLAT

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare caractérisée par une augmentation des résistances et des pressions dans la circulation pulmonaire due à un remodelage des petites artères. La vasoréactivité en aigu fait référence à la capacité des vaisseaux sanguins de réagir rapidement à des changements dans la pression sanguine et de réguler le débit sanguin en conséquence. Le test de vasoréactivité en aigu, généralement effectué par inhalation de monoxyde d'azote lors du cathétérisme cardiaque droit, permet de repérer un sous-groupe de patients qui peuvent bénéficier efficacement d'un traitement par inhibiteurs calciques (ICa).

Bien que ces patients aient généralement un meilleur pronostic avec des pressions moins élevées que les non-répondants, certains d'entre eux développent une résistance au traitement par ICa. Les facteurs de risque de cette résistance sont encore peu connus.

Résultats : une étude rétrospective a été menée sur des patients atteints d'HTAP répondant aux critères de vasoréactivité et traités par un ICa entre 2007 et décembre 2019. Ainsi, 80 patients ont été inclus

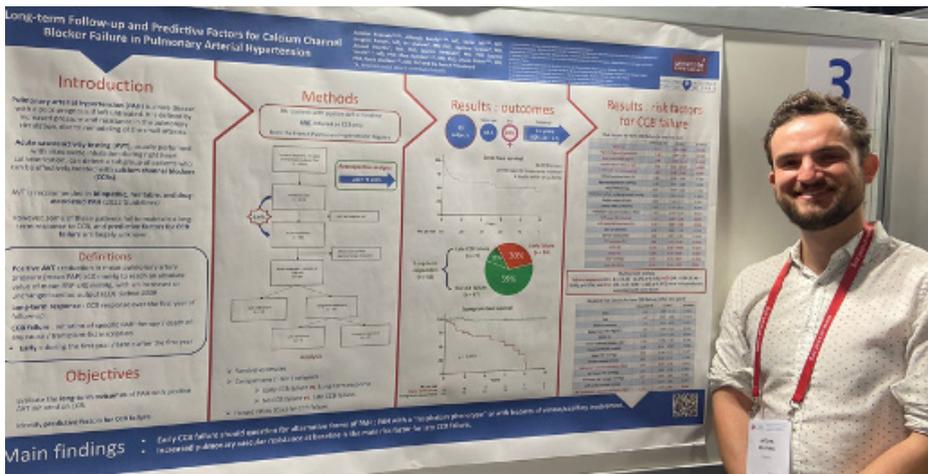
avec un suivi moyen de $4,9 \pm 3,3$ ans. 24 patients (30 %) ont montré une résistance au traitement par ICa au cours de la première année. L'analyse multivariée a identifié le tabagisme, la PaO₂ et le VEMS comme des facteurs de risque pour cette résistance précoce.

Parmi les répondants au-delà de la première année de suivi (n=56), 9 patients (16 %) ont développé une résistance aux ICa à long terme.

Au moment du diagnostic, les résistances vasculaires pulmonaires de base et celles pendant le test de vasoréactivité étaient des facteurs de risque pour cette résistance tardive.

À la première évaluation à 3 mois, les prédictions étaient liées au test de marche, à l'augmentation des BNP/NT-proBNP, aux résistances vasculaires pulmonaires, à la saturation veineuse en O₂ et à la PAPm pendant le test de vasoréactivité.

La survie sans transplantation était de 95 % à 1 an, 84 % à 5 ans et 63 % à 10 ans pour les répondants aigus, et de 95 % à 5 ans et à 10 ans pour les répondants à long terme.



Antoine Beauvais, congrès ERS 2023

Conclusion : un échec précoce du traitement par ICa chez les patients avec vasoréactivité aiguë devrait inciter à envisager un diagnostic alternatif à l’HTAP ou à une forme particulière d’HTAP avec un « phénotype respiratoire » ou une atteinte atteinte veineuse pulmonaire (homme âgé, tabagique, DLCO et PaO₂ basses).

Cela souligne l’importance d’évaluations hémodynamiques régulières chez les patients atteints d’HTAP avec vasoréactivité aiguë et traités à long terme par ICa.

Antoine Beauvais et al. Follow-up of Calcium-Channel Blockers Responders and Risk Factors of Treatment Failure. Congrès ERS 2023, session 386.

Le principal facteur de risque d’une résistance tardive au traitement par ICa est l’augmentation des résistances vasculaires pulmonaires au moment du diagnostic et une forme plus sévère lors de la première évaluation.

LYMPHANGIOLÉIOMYOMATOSE (LAM)

LE NINTÉDANIB DANS LA LYMPHANGIOLÉIOMYOMATOSE : UNE NOUVELLE PERSPECTIVE THÉRAPEUTIQUE ?

Par Thomas **VILLENEUVE**

La lymphangioléiomyomatose (LAM) est une maladie pulmonaire rare qui touche principalement les femmes en âge de procréer. Bien que l'essai MILES ait démontré l'efficacité du sirolimus dans le traitement de cette maladie, certains patients éprouvent des effets secondaires et voient leur état se détériorer malgré le traitement. Cette étude vise à évaluer l'efficacité et la sécurité du nintédanib, un antifibrosant couramment utilisé chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI).

Méthode : cette étude italienne a inclus des patients atteints de LAM dont la fonction pulmonaire se détériorait malgré un traitement au sirolimus ou en raison de ses effets secondaires. Ces patients ont été traités avec du nintédanib pendant 12 mois, puis ont été suivis pendant 12 mois supplémentaires sans traitement. Le principal indicateur était l'amélioration du volume expiratoire forcé en une seconde (VEMS) pendant la période de traitement.

Résultats : 30 patients atteints de LAM (âge moyen de 50 ans, dont deux atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville) ont été inclus. Huit patients ont interrompu le traitement (quatre pour progression de la maladie et quatre en raison

d'effets secondaires mineurs), tandis que 22 ont achevé la première année de l'étude et 19 ont terminé les 12 mois de suivi supplémentaires. Après un an de traitement, le VEMS, la capacité vitale forcée (CVF), la diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) et la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes (TM6) sont restés stables. Cependant, lors de l'année sans traitement, une légère baisse du VEMS a été observée, bien que les autres paramètres soient restés stables. Aucun événement indésirable grave n'a été signalé.

Conclusion : le nintédanib semble capable de stabiliser la progression de la maladie chez les patients atteints de LAM, et il est généralement bien toléré. Toutefois, il est important de noter qu'en raison du faible nombre de participants et du pourcentage non négligeable de patients n'ayant pas achevé l'étude, les résultats doivent être interprétés avec prudence. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces conclusions prometteuses.

Sergio Alfonso Harari et al. Late Breaking Abstract - Nintedanib for Lymphangioliomyomatosis: an open-label phase II study. Congrès ERS 2023, session 337.

FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE (FPI)

IMPACT DE LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE SUR LA SURVIE DANS LA FPI EN FONCTION DU POLYMORPHISME *MUC5B*

Par *Kinan EL HUSSEINI*

La pollution atmosphérique, omniprésente dans nos sociétés industrialisées, a des conséquences bien documentées sur la santé respiratoire. Dans le cas de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), maladie pulmonaire progressive, son rôle néfaste est établi par diverses études.

La génétique peut jouer un rôle dans la manière dont un individu subit cette pollution. Le polymorphisme *MUC5B* est connu pour être associé à l'incidence de la FPI et est également un bon indicateur pronostique.

Objectif : cette étude visait à explorer comment la pollution affecte la survie des patients atteints de FPI, en fonction de leur statut *MUC5B*.

Méthodes : les patients ont été sélectionnés à partir de la cohorte prospective française multicentrique « COFI ». Les niveaux d'exposition à divers polluants ont été mesurés à

partir de la station de qualité de l'air la plus proche du domicile du patient. Le polymorphisme *MUC5B* rs35705950 a également été analysé. Les effets de la pollution sur la survie, en fonction du statut *MUC5B*, ont été estimés, en s'ajustant sur

l'âge et la capacité vitale fonctionnelle (CVF).

Résultats : parmi les 236 patients de la cohorte COFI, 117 avaient des données disponibles concernant le polymorphisme *MUC5B* et l'exposition à la pollution. Les niveaux d'exposition moyens étaient similaires quel que soit le statut allélique. Les patients possédant au moins un allèle T présentaient une meilleure médiane de survie. Parmi les polluants étudiés, seul le PM2.5 (particules fines < 2,5 µm) avait un impact négatif sur la survie, et cela était vrai quel que soit le statut *MUC5B*.

Conclusion : cette étude renforce la compréhension du lien entre le polymorphisme *MUC5B* et la survie en cas de FPI. Cependant, malgré les différences génétiques, l'effet néfaste des particules fines sur la survie semble constant. Cela souligne l'importance cruciale de lutter contre la pollution atmosphérique pour protéger la santé respiratoire de tous.

Lucile Sese et al. Impact of air pollution on survival in idiopathic pulmonary fibrosis according to the MUC5B polymorphism. Congrès ERS 2023, session 348.

PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES (PID)

FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE (FPI)

POUR MIEUX IDENTIFIER L'EXACERBATION AIGÜE DE LA FPI

Par Morgane BROWARSKI

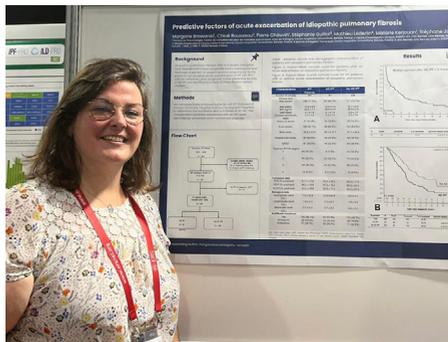
La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une forme sévère de pneumopathie interstitielle diffuse, caractérisée par des altérations radiologiques et histologiques spécifiques. Les patients atteints de FPI sont susceptibles de connaître des exacerbations aiguës de la maladie, lesquelles sont souvent associées à un pronostic défavorable. L'objectif de cette étude était d'identifier les facteurs prédictifs et pronostiques liés à ces exacerbations.

Méthodes : l'équipe du centre de compétence des maladies pulmonaires rares (OrphaLung) du CHU de Rennes a mené une analyse rétrospective à partir des données de patients atteints de FPI suivis dans ce centre hospitalier ainsi que dans quatre hôpitaux publics locaux. Ils ont ainsi examiné l'incidence et les issues des exacerbations aiguës de la FPI.

Résultats : sur les 307 patients inclus, 81 (26,4 %) ont connu une exacerbation aiguë de la FPI lors du suivi, en moyenne $2,2 \pm 2,0$ ans après le diagnostic initial. Les facteurs indépendamment liés à la survenue d'une exacerbation étaient une capacité vitale forcée (CVF) plus basse ainsi qu'un taux plus élevé de neutrophiles et de lymphocytes sanguins au moment du diagnostic. La survie médiane après

une exacerbation aiguë de la FPI était de 5,39 mois. De surcroît, les patients ayant connu une exacerbation avaient une survie globale médiane plus courte : 2,84 ans contre 4,33 ans.

Conclusion : il est essentiel d'accorder une attention particulière à la numération des leucocytes lors du diagnostic initial. Des recherches supplémentaires, idéalement au sein d'études prospectives, sont nécessaires pour confirmer ces résultats.



Morgane BROWARSKI, lauréate RespFIL pour le congrès ERS 2023

Morgane Browarski et al. Predicting factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Congrès ERS 2023, session 138.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ET FPI : L'ŒUF OU LA POULE ?

Par *Kinan EL HUSSEINI*

En histologie (analyse du tissu) pulmonaire, l'aspect de pneumonie interstitielle commune (PIC) est un élément clé caractéristique de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). On observe également ce même aspect chez près de 40 % des individus atteints de la maladie pulmonaire interstitielle liée à la polyarthrite rhumatoïde (PR-PID).

Le débat est encore ouvert pour savoir si la PR PID découle d'une relation causale entre la polyarthrite rhumatoïde et la PIC, ou si c'est l'inverse, ou encore si cela résulte simplement d'une co-occurrence de la polyarthrite rhumatoïde et de la FPI en raison de facteurs de risque démographiques, génétiques ou environnementaux partagés.

Méthode : les chercheurs ont appliqué une méthode statistique spécifique (randomisation mendélienne) pour étudier de manière bidirectionnelle les effets causaux entre la polyarthrite rhumatoïde et la pneumonie interstitielle commune, en se basant sur des données de séquençage génétique exhaustives provenant de patients atteints de PR.

Résultats : l'analyse a mis en évidence un effet causal fortement significatif de la

FPI sur les cas de polyarthrite rhumatoïde séropositive. Ces résultats viennent étayer l'hypothèse selon laquelle le phénotype PR PID pourrait résulter d'une relation de cause à effet entre la FPI et la PR. Ils suggèrent également que les mécanismes pathogènes impliqués dans le développement de la pneumonie interstitielle commune pourraient favoriser l'émergence de la PR.

Joshua Solomon et al. Rheumatoid arthritis and idiopathic pulmonary fibrosis: a bidirectional Mendelian randomisation study. Congrès ERS 2023, session 114.

FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE (FPI)

DE LA MORPHINE POUR LE TRAITEMENT DE LA TOUX DANS LA FPI

Par *Kinan EL HUSSEINI*

La toux est un symptôme fréquent et invalidant chez la majorité des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), entraînant des répercussions négatives sur leur bien-être physique, social et psychologique.

Objectif : évaluer l'efficacité de la morphine à faible dose comme traitement antitussif chez les patients FPI.

Méthodes : les critères d'inclusion clés comprenaient une toux signalée par le patient (> 8 semaines) avec un score de toux évalué sur une échelle visuelle analogique (VAS) $\geq 30/100$ mm. Les patients ont été répartis pour recevoir soit un placebo, soit 5 mg de morphine deux fois par jour pendant une période de 14 jours, puis les groupes ont été intervertis après une période sans traitement de 7 jours.

Résultats : 44 patients ont été inclus (âge moyen : 71 ans ; 70 % d'hommes). La morphine a réduit la fréquence objective de la toux de 39,4 % par rapport au placebo. De plus, le traitement par morphine a entraîné des améliorations dans tous les scores de toux subjectifs. Les principaux effets secondaires observés étaient des nausées (14 %) et une constipation (21 %).

Conclusion : la morphine est un antitussif efficace chez les patients atteints de FPI, au profil de sécurité bien connu. Ces résultats semblent donc rapidement transposables en pratique clinique.

Phil Molyneux et al. Late Breaking Abstract - Morphine sulfate for the treatment of cough in Idiopathic Pulmonary Fibrosis The PAciFy Cough Randomized Clinical Trial. Congrès ERS 2023, session 405.

QU'EN EST-IL DE LA PIRFÉNIDONE INHALÉE DANS LA FPI ?

Par Morgane BROWARSKI

Les traitements par voie orale dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) sont efficaces mais peuvent entraîner des effets secondaires fréquents, conduisant parfois à l'arrêt du traitement ou à une réduction de la dose.

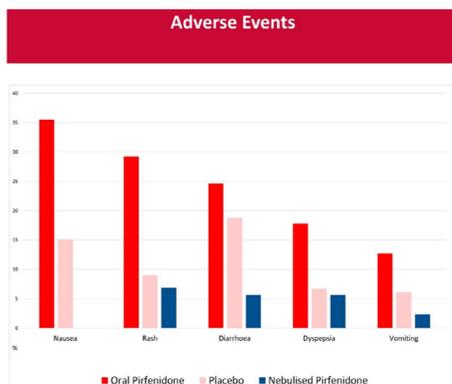
Objectif : l'étude de phase 2 (réalisée dans 22 centres répartis dans 6 pays) a évalué l'efficacité de la pirfénidone nébulisée chez les patients atteints de pneumopathies interstitielles fibrosantes progressives, y compris la FPI.

Méthodes : 72 patients atteints de FPI ont participé à l'étude, dont 41 avaient déjà participé à la phase 1b (cohorte 1) et 31 nouvellement recrutés dans la cohorte 2. Les données sur la capacité vitale forcée (CVF) à 48 semaines ont été analysées pour 48 patients entre juin 2021 et février 2023.

Résultats : la durée médiane du traitement était de 424 jours pour la cohorte 1 et de 318 jours pour la cohorte 2. Le changement moyen de la CVF à 48 semaines était de -165,5 mL et de -151,1 mL respectivement. En comparaison, les études précédentes sur la pirfénidone orale montraient des changements moyens de -235 mL (traitement) et de -428 mL (placebo) à 52

semaines. La tolérance de la pirfénidone inhalée était meilleure, avec moins d'effets secondaires gastro-intestinaux que la forme orale et moins d'interruptions de traitement.

Conclusion : ces résultats suggèrent que la pirfénidone nébulisée pourrait être un traitement efficace et mieux toléré pour les patients atteints de FPI. Toutefois, des études de phase 3 avec une plus grande cohorte de patients sont nécessaires pour confirmer ces observations.



Alex West -Effets indésirables de la pirfénidone inhalée versus placebo

Alex West et al. Nebulised pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): first look at FVC data. Congrès ERS 2023, session 267.

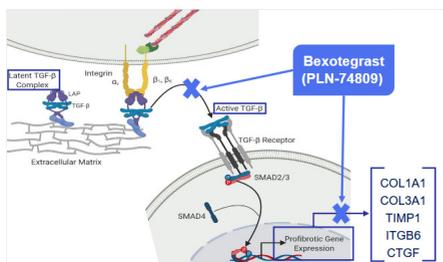
PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES (PID)

FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE (FPI)

ÉTUDE INTEGRIS-IPF : UN NOUVEAU MÉDICAMENT TESTÉ DANS LA FPI

Par Thomas VILLENEUVE

La FPI est une maladie pulmonaire rare pour laquelle les options thérapeutiques antifibrosantes restent limitées. Une récente étude a exploré l'efficacité d'un nouveau médicament, le bexotegrast, un inhibiteur oral bi-sélectif des intégrines $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ et $\alpha\text{v}\beta\text{1}$. Ces intégrines, en raison de leur surexpression dans la FPI, activent une substance appelée TGF- β , impliquée dans les mécanismes de fibrose.



Wim A. Wuyts - Mécanisme d'action du Bexotegrast

Les objectifs de cette étude de phase 2a était d'évaluer la sécurité d'utilisation du bexotegrast sur une période de 48 semaines, ainsi que son potentiel à ralentir la progression de la maladie et à prévenir le déclin respiratoire.

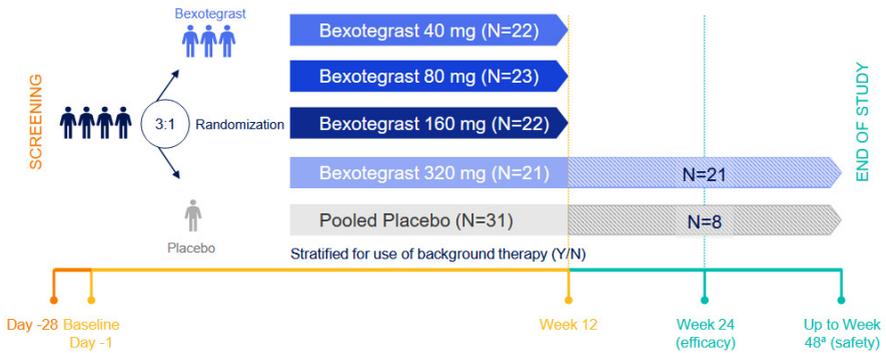
Méthodes : des patients atteints de FPI ont été répartis en deux groupes, l'un recevant le bexotegrast et l'autre un placebo, sur une période de 48 semaines. L'évolution

de la capacité vitale forcée (CVF) et du score de fibrose pulmonaire a été analysée à 24 semaines.

Résultats : les patients sous bexotegrast n'ont pas présenté d'effets secondaires graves, et la plupart étaient légers, tels que la diarrhée (31,8 % pour le bexotegrast, 37,5 % pour le placebo), probablement liés aux thérapies antifibrosantes habituelles.

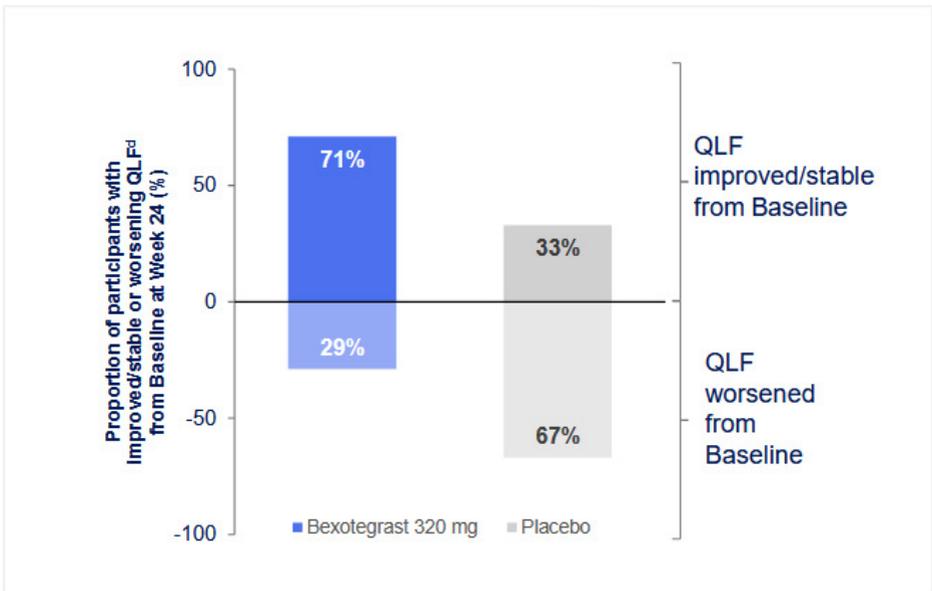
Aucun participant n'a dû interrompre le traitement en raison d'effets secondaires majeurs. Les chercheurs ont noté une réduction du déclin de la CVF chez 50 % des participants sous bexotegrast à la semaine 12, et 89 % d'entre eux ont maintenu cette amélioration à la semaine 24. De plus, 71 % des participants ont présenté une stabilité ou une amélioration de leur score de fibrose, contre 33 % dans le groupe placebo à la semaine 24.

Conclusion : le bexotegrast semble être un traitement sûr et bien toléré sur une période de 48 semaines. Il présente également des signes d'amélioration de la capacité pulmonaire et de réduction de la fibrose chez les patients atteints de FPI. Des études plus approfondies seront réalisées pour confirmer ces résultats prometteurs.



Wim A. Wuyts - Schéma de l'étude INTEGRIS-IPF

Stabilization/improvement in fibrosis



Wim A. Wuyts - Résultats de l'étude INTEGRIS-IPF

Wim A. Wuyts et al. Late Breaking Abstract - Safety, tolerability and antifibrotic activity of bexotegrast: Phase 2a INTEGRIS-IPF study (NCT04396756). *Congres ERS 2023, session 167.*

FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE (FPI)

L'INHIBITEUR PDE4B PRÉVIENT LE DÉCLIN DE LA FONCTION RESPIRATOIRE CHEZ LES PATIENTS FPI

Par Floriane SAUVAGE

Plusieurs essais cliniques indiquent que l'inhibiteur préférentiel de la PDE4B, le BI 1015550, prévient le déclin de la fonction respiratoire chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Les auteurs de cette étude ont examiné l'effet du BI 1015550 sur l'activité des gènes et leur relation avec la fonction respiratoire.

Méthode : cette étude, menée en double aveugle et de manière prospective, a inclus 147 patients atteints de FPI. Certains d'entre eux suivaient déjà un traitement antifibrotique (AF), tandis que d'autres non. Les participants ont été répartis aléatoirement et ont été soumis au BI 1015550 (AF n=49 ; non-AF n=48) ou à un placebo (n=25) pendant 12 semaines. L'effet du BI 1015550 sur les profils d'expression génique et leur corrélation avec les changements de la fonction respiratoire ont été analysés.

Résultats : bien qu'aucune différence significative n'ait été observée dans les profils d'expression génique entre les deux groupes de traitement, les patients traités au BI 1015550 ont révélé des corrélations entre les variations de plusieurs gènes liés à la fibrose et les améliorations de la fonction respiratoire au fil du temps, dans les deux groupes. Cela met en lumière

une réelle amélioration de la capacité pulmonaire chez les patients sous BI 1015550.

Conclusion : le traitement par le BI 1015550 a conduit à une amélioration de la fonction respiratoire, et peu d'effets secondaires ont été rapportés. Ces résultats ouvrent des perspectives prometteuses pour les patients atteints de FPI et soulignent le potentiel de ce médicament dans leur prise en charge.

Luca Richeldi et al. Effect of BI 1015550, a preferential PDE4B inhibitor, on gene expression profiles and lung function in IPF. Congrès ERS 2023, session 26.



Vincent Cottin, congrès ERS 2023

L'INHIBITEUR PDE4B DANS LA FPI : DES MÉCANISMES D'ACTION À ÉLUCIDER

Par *Kinan EL HUSSEINI*

Dans un essai clinique, l'inhibiteur PDE4B, le BI 1015550, a démontré une capacité à préserver la capacité vitale fonctionnelle (CVF) des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) sur une période de 12 semaines, qu'ils aient ou non reçu un traitement antifibrotique (pirfénidone ou nintédanib).

Objectifs : évaluer l'effet bronchodilatateur du BI 1015550, c'est-à-dire sa capacité à élargir les bronches, en mesurant son impact sur le rapport VEMS/CVF.

Méthodes : Au total, 147 patients atteints de FPI ont été randomisés pour recevoir soit une dose de BI 1015550 (n=97), soit un placebo (n=50), deux fois par jour pendant 12 semaines. L'évolution moyenne du rapport VEMS/CVF a été évaluée au cours de cette période.

Résultats : aucun effet du BI 1015550 sur le rapport VEMS/CVF n'a été observé. À la semaine 12, ce rapport a légèrement diminué dans les deux groupes, mais la différence n'était pas significative. Ces résultats étaient cohérents même lors de la subdivision des patients en sous-groupes selon leur traitement antifibrotique.

Conclusions : bien que le BI 1015550 ait démontré un effet bénéfique sur la CVF des patients atteints de FPI, il n'a pas eu d'impact sur le rapport VEMS/CVF.

Ceci suggère que l'amélioration de la CVF ne résulte pas d'un effet bronchodilatateur, mais pourrait être attribuée à d'autres mécanismes d'action du médicament.

Vincent Cottin et al. Effect of BI 1015550, a preferential PDE4B inhibitor, on FEV1/FVC ratio in IPF. Congrès ERS 2023, session 348.

FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE (FPI)

SÉQUELLES POST-COVID : DES SIMILITUDES AVEC LA FPI ?

Par *Kinan EL HUSSEINI*

Après une infection par le COVID-19, certains patients développent des anomalies persistantes (COVID long), caractérisées par des séquelles pulmonaires incluant potentiellement une fibrose pulmonaire.

Pour mieux appréhender ces changements, les chercheurs ont examiné les profils d'expression génique dans les poumons des patients COVID long et les ont comparés à ceux des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI).

Méthode : l'analyse a porté sur l'expression de près de 1000 gènes à l'échelle cellulaire individuelle à partir d'échantillons de tissu pulmonaire.

Résultats : dans les poumons des patients atteints de COVID long ou de FPI, il existe une augmentation proportionnelle de certains types de cellules, notamment des fibroblastes et des macrophages, qui contribuent au durcissement du tissu pulmonaire.

De plus, les poumons des patients atteints de COVID long présentaient également davantage de plasmocytes, un type de cellule immunitaire, près des principales voies respiratoires, ainsi que la présence d'autres cellules atypiques.

Conclusion : les poumons des patients atteints de COVID long exhibent des caractéristiques similaires à ceux des patients atteints de FPI.

Aurélien Justet et al. Spatial transcriptomic analysis reveals similar gene expression patterns in the Long COVID and IPF lungs. Congrès ERS 2023, session 405.

FIBROSE PULMONAIRE PROGRESSIVE (FPP)

LES DÉFIS DIAGNOSTIQUES ET BIOMARQUEURS POUR PROFILER LA PROGRESSION DE LA FIBROSE PULMONAIRE. LE TEMPS EST PRÉCIEUX.

Par **Thomas VILLENEUVE**

Bien que les traitements antifibrosants aient considérablement contribué à ralentir la progression de la fibrose pulmonaire idiopathique au fil des années, leur effet demeure limité dans le temps. Récemment, l'émergence du concept de « fibrose pulmonaire progressive (FPP) » a permis d'élargir l'usage des antifibrosants à d'autres formes de fibrose pulmonaire.

Le diagnostic de la FPP requiert la présence d'au moins deux critères parmi les suivants (survenant au cours de la dernière année) : aggravation des symptômes respiratoires, détérioration de la capacité pulmonaire ou de diffusion, ou progression des lésions fibreuses à l'imagerie, sans explication évidente.

Repérer les signes d'alerte

Anticiper la progression de la fibrose avant qu'elle ne survienne serait un enjeu majeur pour une intervention précoce. Actuellement, les moyens de prédire cette évolution restent limités. Par exemple, le motif de « Pneumopathie Interstitielle Commune (PIC) », qu'il soit observé à l'imagerie ou en biopsie, constitue un indicateur de risque de dégradation de la fonction pulmonaire chez les patients.

Marqueurs prometteurs et innovations

Diverses approches sont en cours d'exploration pour identifier les facteurs de risque de progression de la maladie. Celles-ci incluent l'analyse d'ARN à partir de biopsies transbronchiques, l'évaluation du nombre de monocytes dans le sang, l'utilisation de biomarqueurs protéomiques, le suivi spirométrique à domicile, ainsi que des techniques d'imagerie avancées soutenues par l'intelligence artificielle, qui promettent une meilleure identification et surveillance de la progression de la maladie, ainsi qu'une évaluation plus précise de l'efficacité du traitement.

En résumé, la FPP se caractérise par un déclin graduel de la capacité pulmonaire. Un diagnostic précoce et précis revêt une importance cruciale, de même qu'une intervention rapide.

Les avancées dans la caractérisation moléculaire, les biomarqueurs et les techniques d'imagerie promettent d'enrichir notre compréhension de cette maladie et d'optimiser les essais cliniques, dans l'intérêt des patients.

Anna Podolanczuk. Diagnostic challenges and biomarkers to profile progression. Time is gold. Congrès ERS 2023, session 73.

FIBROSE PULMONAIRE PROGRESSIVE (FPP)

LE TRAITEMENT CONTINU PAR NINTÉDANIB CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE FIBROSE PULMONAIRE PROGRESSIVE

Par Morgane BROWARSKI

Dans l'étude INBUILD, le nintédanib a montré qu'il pouvait ralentir la progression de la fibrose pulmonaire chez les patients ayant une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) fibrosante, autre que la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Les principaux effets secondaires étaient gastro-intestinaux. Après avoir terminé l'essai INBUILD, les patients ont eu la possibilité de participer à une étude prolongée appelée INBUILD-ON.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'innocuité du nintédanib chez les patients atteints de pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes.

Résultats : la plupart des patients ont pris du nintédanib pendant environ 22 mois alors que certains l'ont pris pendant plus de 38 mois. L'effet indésirable le plus fréquent était la diarrhée. Les taux (pour 100 patients-années) d'événements indésirables ayant conduit à l'arrêt définitif du nintédanib étaient respectivement de 13,8 et 19,8 chez les patients ayant poursuivi le nintédanib (n=212) et chez ceux ayant initié le nintédanib (n=222) dans l'étude INBUILD-ON. De plus, le nintédanib pourrait aider à ralentir la perte de la fonction pulmonaire. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec

précaution car les patients n'ont pas été répartis au hasard dans les groupes de traitement.

Conclusion : les effets indésirables observés avec le nintédanib dans l'étude INBUILD-ON étaient similaires à ceux rapportés dans l'étude INBUILD, ce qui renforce la confiance dans son utilisation continue en toute sécurité pour le traitement de la fibrose pulmonaire progressive.

Wim A. Wuyts et al. Continued nintedanib treatment in patients with progressive pulmonary fibrosis: data from INBUILD-ON. Congrès ERS 2023, session 292.

NOUVEAU MÉDICAMENT DANS LA FIBROSE PULMONAIRE PROGRESSIVE ?

Par Morgane BROWARSKI

Le BMS-986278 est un médicament oral qui agit en tant qu'antagoniste du récepteur 1 de l'acide lysophosphatidique. Il a démontré son efficacité en ralentissant la progression de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) dans une étude de phase 2, en réduisant le taux de déclin de la capacité vitale forcée (CVF) prédite. Qu'en est-il de l'efficacité et la sécurité du BMS-986278 chez des patients atteints de fibrose pulmonaire progressive (PPF) ?

Méthode : des patients ayant reçu un diagnostic de pneumopathie interstitielle diffuse avec des critères de PPF établis dans les deux dernières années, ont été répartis au hasard en trois groupes : placebo, 30 mg de BMS-986278 et 60 mg de BMS-986278. Le traitement était administré deux fois par jour. L'utilisation concomitante de nintédanib, de la pirfédonone ou d'immunosuppresseurs était autorisée.

Résultats : au total, 125 patients ont été inclus dans l'étude et 123 ont reçu le traitement (CVF moyenne de 66,7 % ; 38 % avec traitement antifibrosant ; 52 % avec un motif de pneumopathie interstitielle commune (PIC)). La différence entre le BMS-986278 et le placebo était de 1,6 % pour la dose de 30 mg et de 3,2 % pour la dose de 60 mg. Cela

représente des réductions relatives de 37 % et 74 % respectivement à 26 semaines de traitement. Ces différences étaient également observées dans les sous-groupes, qu'il y ait ou non un traitement antifibrosant et quel que soit le motif scannographique de PIC.

Conclusion : chez les patients atteints de PPF, une dose de 60 mg de BMS-986278 a démontré une réduction significative du risque de déclin de la CVF à 26 semaines par rapport au placebo. L'efficacité du traitement persiste dans les analyses en sous-groupes, qu'un traitement antifibrosant soit en cours ou non, et indépendamment du motif scannographique de PIC. Le traitement a été bien toléré, avec très peu d'interruption. Il est donc recommandé de poursuivre le développement du BMS-986278 dans les études de phase 3.

Corte et al. ALERT 1: pharmacological treatments Treatment of COPD, asthma, ILD, PCD, and lung transplantation. Congrès ERS 2023, session 102.

FIBROSE PULMONAIRE PROGRESSIVE (FPP)

LE NINTÉDANIB CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE FIBROSE PULMONAIRE PROGRESSIVE ASSOCIÉE À UNE CONNECTIVITE : UNE ÉTUDE EN TEMPS RÉEL

Par Sabrina ABERBACHE, RespiFIL

Certains patients atteints de pneumopathies interstitielles diffuses (PID) présentent un phénotype fibrotique progressif appelé fibrose pulmonaire progressive ayant un pronostic aussi défavorable que la fibrose pulmonaire idiopathique.

Le nintédanib (un antifibrosant) a récemment été approuvé pour le traitement de la fibrose progressive autre que la fibrose pulmonaire idiopathique mais les données en temps réel concernant son efficacité et sa sécurité sont inconnues.

Résultats : dans cette étude rétrospective, les données ont été collectées dans deux centres : l'un en Grèce et l'autre en France. 35 patients ont été inclus dont 21 (60 %) de femmes avec un âge moyen de 65 ans (+/- 12).

La majorité présentait des connectivites comme l'arthrite rhumatoïde (60 %), la sclérodermie (22,9 %), le syndrome de Gougerot Sjögren (11,4 %) et le lupus érythémateux systémique (5,7 %).

Environ un tiers des patients présentaient un schéma interstitiel habituel sur HRCT (tomodensitométrie haute résolution).

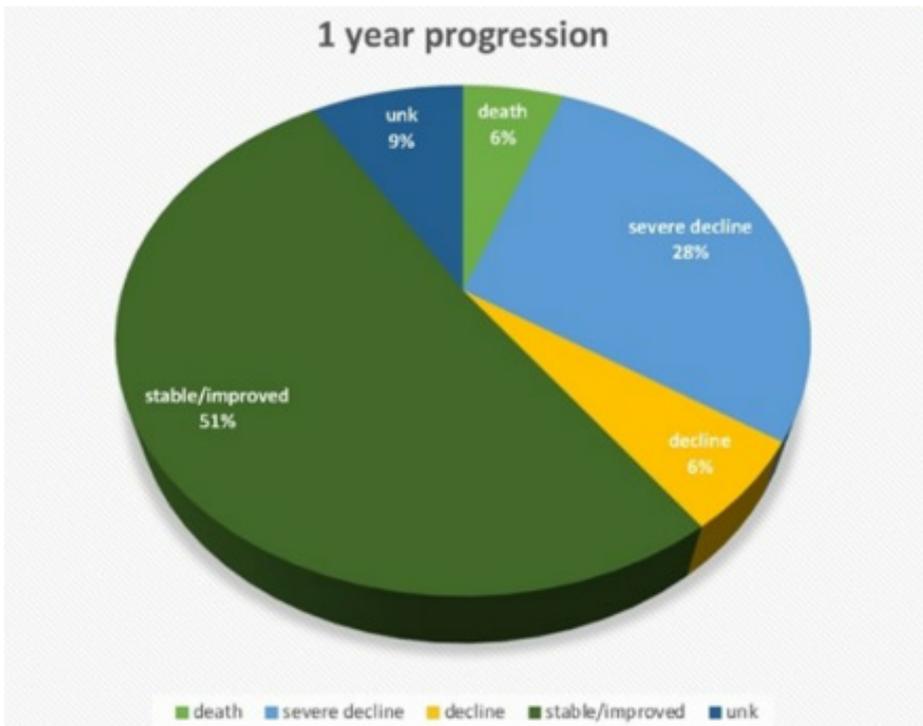
91 % des patients ont également été sous traitement immunomodulateur à l'inclusion.

Durant la première année, aucun déclin significatif de la fonction pulmonaire n'a été observé, bien que deux patients soient décédés.

La tolérance au médicament était globalement bonne, bien que 18 (51,4 %) patients aient signalé des effets secondaires, principalement de la diarrhée (31,4 %). Seulement quatre patients ont interrompu le traitement en raison d'événements indésirables.

Conclusion : cette étude en temps réel a démontré la sécurité et la tolérance du nintédanib dans la fibrose pulmonaire progressive associée à une connectivite.

En terme d'efficacité, la fonction pulmonaire est stabilisée après un an du traitement. Il est important de noter que le nintédanib ne semble pas avoir des effets indésirables excessifs lorsqu'il est pris en association avec d'autres immunosuppresseurs, ce qui renforce son rôle de traitement complémentaire chez ces patients.



Eirini Vasarmidi - Résultats après un an d'initiation du nintédanib chez 35 patients atteints de FPP associée à une connectivite

Eirini Vasarmidi et al. Nintedanib for patients with CTD related pulmonary fibrosis: real-life data. Congrès ERS 2023, session 58.

FIBROSE PULMONAIRE PROGRESSIVE (FPP)

LE PROFIL DES PATHOLOGIES INTERSTITIELLES DIFFUSES LIÉES À UNE MUTATION DE *SFTPC* OU *ABCA3* CHEZ LES ADULTES

Par Marion CARRARA et Tifenn DESROZIERS

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) regroupent plus de 200 maladies mais seulement 3 à 5 % d'entre elles ont une cause génétique liée aux gènes du surfactant pulmonaire. Le surfactant pulmonaire est principalement composé de phospholipides (90 %) et de protéines, notamment la protéine du surfactant (SP-C) et le transporteur *ABCA3*, qui jouent un rôle essentiel dans le métabolisme pulmonaire. Les PID associées à des mutations pathogènes dans les gènes *SFTPC* (qui code pour SP-C) ou *ABCA3* sont principalement documentées chez les enfants, mais, peu de données sont disponibles chez les adultes.

Objectif : décrire les caractéristiques des PID liées à des mutations de *SFTPC* et de *ABCA3* chez les adultes.

Méthodes : dans cette étude multicentrique, 36 patients ont été inclus à partir des données collectées via les centres de référence et de compétence des maladies pulmonaires rares - OrphaLung.

Parmi ces derniers, 22 avaient des mutations de *SFTPC* et 14 de *ABCA3*.

Résultats : l'âge médian au moment du diagnostic était plus élevé pour les patients mutés *SFTPC* (39 ans contre 31 ans). Les cas de détresse respiratoire néonatale et de symptômes survenus dans l'enfance étaient plus fréquents dans le groupe *ABCA3* (21 % contre 9 % et 36 % contre 27 % respectivement). De surcroît, la plupart des patients mutés pour *SFTPC* avaient des antécédents familiaux (82 %).

Par ailleurs, au niveau fonctionnel, il était fréquent d'observer une restriction pulmonaire avec une diminution de la DLCO (qui mesure les capacités d'échange de gaz dans les poumons). L'analyse de l'imagerie (scanner) a permis de démontrer des lésions fibrosantes indéterminées des PID. Cependant, seuls 16 patients ont eu des analyses approfondies des tissus pulmonaires, qui ont révélé des altérations de type pneumopathie interstitielle non spécifique pour les cas liés à *ABCA3* et de pneumopathie interstitielle commune pour ceux liés à *SFTPC*.

Le pronostic était particulièrement grave chez les patients porteurs de mutations *SFTPC*, avec un total de 5 décès et 9 transplantations pulmonaires.

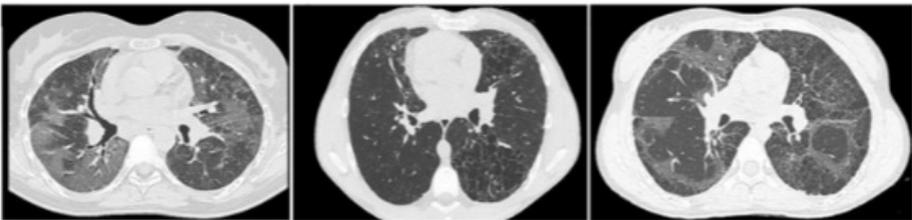
Radiographic findings

Unclassifiable fibrosing ILD (85%):

- With predominant GGO (44%)
- With predominant cysts (9%)
- Mixed GGO and cysts (32%)

Other findings:

- > 90% with fibrosis features
- Emphysema (38%)
- Apical caps (88%)



GGO

Cysts

Mixed

Histopathology

N = 16 patients with available data

- *SFTPC* (n = 9): 33% UIP, 22% end-stage fibrosis, 11% NSIP
- *ABCA3* (n = 7): 71% NSIP
- Other findings: emphysema, bronchiolitis, cysts, fibroelastosis foci

Rémi Diesler - Résultats d'imagerie des patients adultes atteints de PID liées à des mutations de *SFTPC* et de *ABCA3*

Conclusion : les mutations des gènes *SFTPC* et *ABCA3* sont extrêmement rares chez les adultes et sont associées à un phénotype de pneumopathie interstitielle non spécifique fibrosante.

Rémi Diesler et al. Phenotypic characterization of interstitial lung disease associated with mutations in SFTPC and ABCA3 in adults. Congrès ERS 2023, session 337.

Le pronostic de ces formes de PID est sévère et nécessite une prise en charge adaptée. Ces observations pourraient contribuer ainsi à identifier ces rares cas de PID associées à des mutations de *SFTPC* et *ABCA3*.

FIBROSE PULMONAIRE PROGRESSIVE (FPP)

MUTATION HYPOMORPHE : QUAND LE GÈNE *SFTPB* DÉVOILE UNE FIBROSE PULMONAIRE CHEZ L'ADULTE

Par Julie CASSIBBA

Une mutation hypomorphe est une altération génétique qui réduit partiellement l'activité d'un gène par rapport à sa version normale. Cela signifie que la fonction de la protéine produite par ce gène est altérée mais pas complètement éliminée.

Le déficit en protéine du surfactant (SP-B) dû à une variation pathogène bi-allélique a été associé à des formes graves de pneumopathies interstitielles chez les nouveau-nés et à une survie exceptionnelle chez les jeunes enfants. Nous rapportons ici pour la première fois deux adultes apparentés atteints de fibrose pulmonaire due à une variation homozygote de la *SFTPB*. Le but était d'étudier l'effet pathogène de la variation c.582G>A p.(Gln194).

Résultats :

Présentation du cas

- Le père (cas index), homozygote pour la variation a présenté une pneumopathie interstitielle fibrosante à 34 ans. Son scanner thoracique a montré des opacités en verre dépoli et de la fibrose. Il a bénéficié d'une transplantation bi-pulmonaire à 51 ans.
- Son fils, également porteur de la variation homozygote présentait des opacités alvéolo-interstitielles et une hémorragie alvéolaire à 10 mois. Son

scanner thoracique à 16 ans montrait de légères opacités en verre dépoli et des signes de pneumopathie interstitielle à 22 ans.

Impact de la variation c.582G>A p.(Gln194=)

- L'analyse de la transcription *in vitro* de la variation a révélé un épissage anormal avec une persistance d'introns correctement épissés comme observée dans la cellule non mutée, sauvage.
- L'examen microscopique du poumon du patient a révélé la présence de zones de fibroblastes, caractéristiques d'une pneumonie interstitielle. Le poumon du nouveau-né présentait des septas épaissis et les témoins sains présentaient un parenchyme normal.
- La coloration de la SP-B a montré une perte presque totale de son expression, tandis que chez le nouveau-né atteint de déficit en SP-B, il n'y avait aucune expression. Chez les témoins en bonne santé, ces protéines étaient également absentes.

Conclusion : la variation pathogène c.582G>A p.(Gln194=) affecte drastiquement l'épissage ainsi que l'expression des SP-B et SP-C. Cependant, il existe un effet partiel, illustré par la

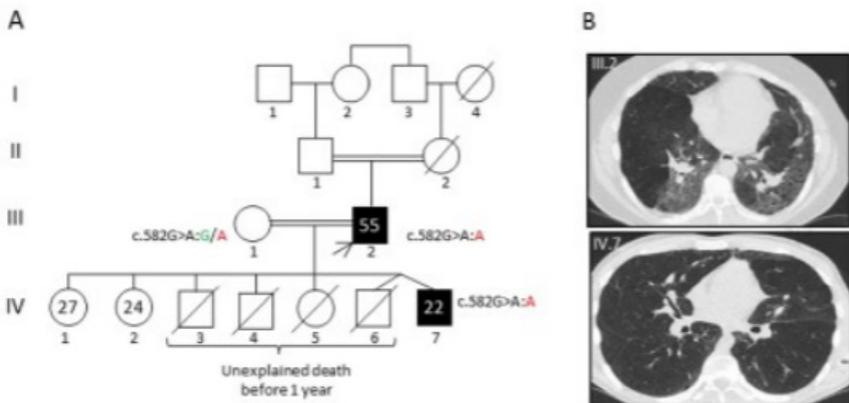


Figure 1: (A) Genealogical tree of the described family. The genotypes are provided with the reference nucleotide in green and the pathogenic variant in red. (B) The CT-scan of the proband at 51 years (left) and his son at 16 years (right)

Tifenn Desroziers - Présentation du cas

persistance d'un épissage correct qui permet une expression résiduelle de SP-B, ce qui pourrait expliquer la survie prolongée malgré la présence d'une pneumopathie interstitielle fibrosante.

Ces résultats suggèrent qu'il est important de considérer les variants de *SFTPB* lorsqu'on observe des présentations inhabituelles de pneumopathies interstitielles chez les adultes, en particulier dans un contexte familial.

Tifenn Desroziers et al. Hypomorphic mutation in SFTPB leads to adult pulmonary fibrosis. Congrès ERS 2023, session 385.

contenu cellulaire et du milieu de culture, puis analysées par western blot et co-immunoprécipitation. Des analyses par immunofluorescence ont également été réalisées.

Résultats : les protéines SP-A mutées présentent un schéma d'oligomérisation anormal dans le lysat soluble, avec une absence d'octadécamères par rapport aux versions normales. De manière intéressante, la co-expression avec SP-A normale augmente la quantité de SP-A mutée et rétablit la formation d'octadécamères. Par ailleurs, dans la fraction insoluble du contenu cellulaire, la SP-A mutée est plus abondante en l'absence de SP-A normale. Cela suggère que la présence de SP-A normale favorise la solubilisation de la SP-A mutée. Il avait déjà été démontré précédemment que la SP-A mutée n'était pas sécrétée.

Cette étude confirme ces observations, notamment par immunofluorescence, où seules les cellules contenant de la SP-A normale montrent des vésicules de sécrétion.

À nouveau, la co-introduction de SP-A normale permet partiellement la sécrétion des protéines mutées. Enfin, les analyses par co-immunoprécipitation des extraits cellulaires et du milieu de culture ont confirmé l'interaction entre les versions normales et mutées de SP-A.

Conclusion : cette étude révèle pour la première fois les bénéfices de la protéine SP-A normale dans la restauration du profil d'oligomérisation et de sécrétion des protéines SP-A mutées. Ces résultats préliminaires ouvrent la voie à l'éventuelle utilisation de SP-A en tant que traitement pour les patients atteints de fibrose pulmonaire liée à des mutations de *SFTPA1* ou *SFTPA2*.

Tifenn Desrozières et al. WT SP-A restores abnormal oligomerization and secretion of mutant SFTPA1 and SFTPA2. Congrès ERS 2023, session 385.

FIBROSE PULMONAIRE PROGRESSIVE (FPP)

ÉTUDE ANDROTELO : NOUVELLE VOIE THÉRAPEUTIQUE POUR LA FIBROSE PULMONAIRE LIÉE À LA TÉLOMÉROPATHIE ?

Par Julie CASSIBBA

Parmi les patients atteints de fibrose pulmonaire, environ 10 % rapportent des antécédents familiaux de pneumopathies interstitielles. De plus, des mutations liées aux télomères (appelées téloméropathies) sont retrouvées chez 25 à 30 % des cas de fibrose pulmonaire familiale. Il est important de noter que chez les patients porteurs de téloméropathies, la fibrose pulmonaire tend à être plus sévère. Une option thérapeutique explorée est le danazol qui a plusieurs cibles : active la télomérase, allonge la longueur des télomères, améliore les pathologies hématologiques et ralentit le déclin de la capacité vitale forcée chez les patients atteints de fibrose pulmonaire sévère.

Méthodes : l'étude française ANDROTELO (phase 2) a été menée en mode ouvert. Les patients éligibles étaient âgés de plus de 15 ans, présentaient une fibrose pulmonaire associée à une téloméropathie et avaient des anomalies hématologiques (plaquettes < 20 g/L, hémoglobine < 8 g/L ou nécessité de transfusions, polynucléaires neutrophiles < 0,5 g/L). Un dépistage initial des patients a été réalisé, puis 60 jours après, ils ont été inclus dans l'étude. Ils ont ensuite pris du danazol (400 mg/j) pendant une durée d'un an.

Résultats : au total, 24 patients ont été inclus, dont 16 étaient des hommes. L'âge médian était de 57 ans. Parmi ces patients, 7 présentaient des anomalies hématologiques, 3 avaient des atteintes hépatologiques. La médiane de la capacité vitale (CV) était de 69 % et celle de la DLCO (diffusion du CO) de 44 %. En ce qui concerne les mutations des gènes des télomères, 12 cas de *TERT*, 6 de *TERC*, 2 de *PARN* et 2 de *RETL1* ont été relevés. Sur les 10 patients ayant terminé l'essai, 9 ont signalé des effets indésirables, 3 sont malheureusement décédés, 1 a subi une transplantation, 1 a vu une aggravation de sa fibrose pulmonaire, et 1 s'est retiré de l'essai. Chez 14 patients, la CV a diminué de 2 % après un an de traitement.

Conclusion : le danazol se profile comme une option thérapeutique pour les patients atteints de pathologies hématologiques liées à des mutations du complexe des télomères. Toutefois, l'étude ANDROTELO souligne une tolérance médiocre chez les patients atteints de fibrose pulmonaire et de téloméropathie, ce qui rend improbable son utilisation à long terme en raison des effets indésirables constatés. Par conséquent, il est essentiel de poursuivre la recherche pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Raphaël Borie et al. Late Breaking Abstract - Efficacy and safety of DANAZOL for pulmonary fibrosis associated with telomere related gene mutation. Congrès ERS 2023, session 267.

L'IA POUR UNE MEILLEURE PRISE EN CHARGE DE PID ASSOCIÉE À LA SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE ?

Par *Kinan EL HUSSEINI*

La sclérodémie systémique (ScS), une maladie rare du tissu conjonctif, est souvent associée à une atteinte pulmonaire interstitielle. L'analyse des images obtenues par scanner thoracique est importante pour suivre l'évolution de cette maladie, nécessitant une interprétation radiologique précise. L'introduction d'une méthode d'analyse d'image quantitative assistée par intelligence artificielle (IA) pourrait considérablement améliorer la prise en charge des patients.

Méthodes : cette étude a analysé rétrospectivement les scanners thoraciques de 68 patients atteints de PID-ScS. La plateforme LungQ (Thirona, Pays-Bas) a été employée pour quantifier les anomalies interstitielles pulmonaires (ILA%, exprimé en pourcentage du volume pulmonaire total) et mesurer les vaisseaux pulmonaires.

Résultats : sur les 68 patients atteints de PID-ScS, 25 présentaient une fibrose pulmonaire progressive (FPP). Ces derniers présentaient un taux d'anomalies interstitielles (ILA%) initial plus élevé. De plus, la diminution de la capacité vitale fonctionnelle au fil du temps était corrélée à l'augmentation des anomalies interstitielles (ILA%) et à l'élargissement des artères pulmonaires.

Conclusion : l'application de la quantification assistée par intelligence artificielle pourrait faciliter l'interprétation des images pour les radiologues et les cliniciens, conduisant ainsi à une prise en charge plus précise des patients et à une détection plus précoce des maladies évolutives. Cette méthode pourrait être particulièrement utile dans le cadre d'essais cliniques pour évaluer de manière plus objective la réponse au traitement.

Julien Guiot et al. AI-based quantification of ILD and pulmonary vasculature in a retrospective SSC-ILD cohort correlates with pulmonary function test: a perspective from the PROFILE.net ERS Clinical Research Collaboration. Congrès ERS 2023, session 114.

FIBROSE PULMONAIRE PROGRESSIVE (FPP)

L'UTILISATION DU NINTÉDANIB DANS LA PID ASSOCIÉE À LA SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE : RÉSULTATS EN VIE RÉELLE

Par **Thomas VILLENEUVE**

Introduction : l'étude SENSICIS a démontré l'efficacité du nintédanib dans le ralentissement du déclin de la fonction respiratoire chez les patients atteints de PID liée à la sclérodémie systémique (PID-ScS). Il n'existe pas de données en vie réelle de l'utilisation de ce traitement dans la PID-ScS. Une étude française multicentrique a été menée pour évaluer le profil de tolérance et l'efficacité du nintédanib chez les patients atteints PID-ScS dans des conditions de pratique courante.

Méthodes : les données cliniques et fonctionnelles de 116 patients atteints de PID-ScS ont été collectées avant et après l'administration du nintédanib sur appel à observations à travers le GFRS (Groupe Francophone de Recherche sur la Sclérodémie), la SNFMI (Société Nationale Française de Médecine Interne) et OrphaLung (centre de référence des maladies pulmonaires rares).

Résultats : les patients avaient une moyenne d'âge de 57 ans. La plupart d'entre eux présentaient une forme étendue de la maladie au niveau pulmonaire. Les examens pulmonaires ont révélé un ralentissement du déclin de

la fonction respiratoire après 6 et 12 mois de traitement par nintédanib. Toutefois, environ la moitié des patients ont signalé des effets secondaires après 6 mois, et un tiers après 12 mois, principalement digestifs. Il est important de souligner que les caractéristiques des patients dans cette étude étaient similaires à celles de l'étude SENSICIS, bien que les valeurs initiales de la capacité pulmonaire étaient légèrement plus basses.

Conclusion : ces premiers résultats en vie réelle dans une population de PID-ScS plus sévère que l'essai pivot suggère que le nintédanib limite le déclin de la CVF à 6 mois. On observe un nombre important d'effets secondaires en particulier sur le plan digestif qui renforcent la nécessité d'une meilleure gestion de ceux-ci. Cette étude encore en cours permettra de disposer des données supplémentaires en vie réelle à 6, 12 et 24 mois.

Vincent Koether et al. Real-life multicentric national observational study of the use of nintédanib in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Congrès ERS 2023, session 58.

PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES PÉDIATRIQUES

LES PATHOLOGIES INTERSTITIELLES DIFFUSES CHEZ L'ENFANT EN FRANCE EN CHIFFRES

Par Marion CARRARA

Les pathologies interstitielles diffuses (PID) chez les enfants forment un ensemble de maladies rares caractérisées par des altérations dans les tissus pulmonaires visibles notamment à l'imagerie médicale, comme des anomalies interstitielles à la radiographie ou au scanner thoracique. Ces PID peuvent se manifester dès la naissance jusqu'à l'adolescence. Leur gravité varie considérablement, allant de formes peu symptomatiques à des insuffisances respiratoires critiques nécessitant parfois une transplantation pulmonaire, voire pouvant conduire au décès.

Traditionnellement, les PID de l'enfant sont divisées en deux groupes selon l'âge des patients : ceux diagnostiqués avant l'âge de 2 ans et ceux diagnostiqués entre 2 et 18 ans. En 2022, la prévalence des PID chez les enfants était de 44 cas pour un million d'habitants et l'incidence sur un an était de 4,4 cas pour un million d'habitants.

Objectif : fournir une description épidémiologique des PID chez les enfants en France, en se basant sur des paramètres tels que la prévalence, l'incidence, et en prenant en compte les différentes causes de ces maladies, ainsi que l'âge auquel elles se manifestent.

Méthode : cette étude est observationnelle, combinant une analyse rétrospective couvrant la période de 2000 à 2022 et une prospective de février 2022 à 2023. Elle est nationale et multicentrique. Les données ont été collectées à partir de la base e-Respire, de l'outil de gestion des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) RespiFIL des PID pédiatriques, ainsi que directement auprès des centres hospitaliers.

Résultats : l'étude a inclus 790 patients, principalement des enfants âgés de moins de 2 ans. Parmi eux, 18 % étaient nés prématurés et 17 % avaient des antécédents familiaux de PID. L'âge médian au moment du diagnostic était de 3 mois, avec un ratio équilibré entre les sexes. Les examens complémentaires systématiquement réalisés comprenaient le scanner thoracique, révélant principalement des lésions de type verre dépoli, l'échographie cardiaque (20 % des cas montrant une hypertension pulmonaire) et un bilan immunitaire. Environ 75 % des patients ont bénéficié d'une analyse génétique, aboutissant à des résultats positifs dans 40 % des cas. D'autres examens tels que la fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire et, plus rarement, la biopsie pulmonaire, ont également été réalisés.

L'OPTIMISATION DU DIAGNOSTIC ET DE LA PRISE EN CHARGE DES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES PÉDIATRIQUES GRÂCE AUX RÉUNIONS DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRES (RCP) RESPIFIL

Par *Tifenn DESROZIERS*

Les pneumopathies interstitielles diffuses de l'enfant (chILD) représentent un groupe très hétérogène de maladies respiratoires rares. Les données épidémiologiques restent très limitées et la chILD est souvent sous-diagnostiquée. Pour améliorer les connaissances sur ces maladies, il est essentiel d'établir des bases de données nationales ou internationales et de rassembler un réseau de professionnels pluridisciplinaires experts.

Dans cet objectif, la filière RespiFIL a mis en place les réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) depuis 2018, visant à améliorer le diagnostic et la prise en charge de la chILD.

Méthodes : une étude rétrospective et descriptive sur les RCP traitant des chILD a été menée de 2018 à 2022. Chaque mois, des RCP sont organisées par visioconférence, rassemblant en moyenne une dizaine de participants, incluant des pneumopédiatres, radiologues, généticiens et pneumologues.

Un rapport écrit est rédigé après chaque réunion. Un sondage a été envoyé aux participants au moins 3 mois après la RCP pour évaluer l'efficacité des RCP et le niveau de satisfaction.

Résultats : entre avril 2018 et décembre 2022, 216 patients ont été présentés lors des RCP, dont 178 (46 % de filles) provenaient des centres français de référence et de compétence des maladies respiratoires rares (RespiRare) et 38 d'autres pays. L'âge médian des patients était de moins de 2 ans. Avant les RCP, les CT-scans thoraciques étaient la technique la plus courante de diagnostic. Les analyses génétiques non invasives étaient largement réalisées chez 71 % des enfants, tandis que seulement 19 % avaient eu une biopsie.



PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES PÉDIATRIQUES

Les participants ont rapporté de nombreux avantages des RCP dans le sondage, notamment une assistance à la prise en charge thérapeutique (75 %), au diagnostic (68,8 %) et une amélioration générale des connaissances (43,8 %).

La satisfaction des participants à ces RCP était élevée, avec 73,8 % attribuant une note de plus de 7/10, et seulement 6,2 % donnant une note inférieure à 5/10.

Conclusion : cette étude souligne l'importance des RCP pour les professionnels de santé traitant des maladies respiratoires rares. En effet, elles s'avèrent bénéfiques pour établir un diagnostic, prendre en charge et traiter les PID chez les enfants. Elles facilitent également l'échange d'informations et l'amélioration des connaissances générales sur ces maladies rares, tout en encourageant des projets de recherche prometteurs.

Julie Cassibba et al. The value of multidisciplinary team meetings in the diagnosis and management of childhood interstitial lung disease among the RespiRare network. Congrès ERS 2023, session 59.

DÉCRYPTAGE DES MUTATIONS *ABCA3* ET *SFTPB* CHEZ LES ENFANTS

Par Tifenn DESROZIERS

Certaines variations dans les gènes liés au métabolisme du surfactant pulmonaire sont des causes majeures de pneumopathies interstitielles chez les enfants (chILD). Les maladies récessives dues à un déficit de protéine du surfactant B (SP-B) et *ABCA3* sont particulièrement graves, mais peu étudiées.

Depuis 2004, plus de 200 variations pathogènes différentes ont été identifiées pour *ABCA3* et plus de 40 pour *SFTPB* (gène de SP-B). En 2014, une classification selon l'effet fonctionnel a été proposée pour les variations de *ABCA3*.

Objectifs : comprendre l'évolution clinique des patients atteints de déficits en SP-B et *ABCA3* dans la cohorte *RespiRare* et établir des liens entre les caractéristiques cliniques et les variations génétiques pour améliorer la prise en charge et le conseil génétique.

Déterminer également quels patients pourraient bénéficier des modulateurs de *CFTR* en fonction des variations trouvées dans *ABCA3*.

Méthodes : cette étude multicentrique, rétrospective, réalisée entre 1995 et 2022 a inclus des patients de 0 à 18 ans présentant des mutations bi-alléliques de *ABCA3* ou

SFTPB de classe 4 ou 5 (probablement pathogènes ou pathogènes). Les données proviennent de la base de données e-RespiRare, de correspondances avec les centres de référence et de compétence des maladies respiratoires rares (RespiRare) et les réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) PID pédiatrique.

Résultats : parmi les 623 patients de la cohorte, l'étude a porté sur 47 patients, dont 37 avec des variations bi-alléliques de *ABCA3* et 10 de *SFTPB*. La plupart des patients étaient nés à terme et avaient nécessité une ventilation invasive. Les symptômes sont apparus principalement dès la naissance.

Pour *ABCA3*, une minorité a présenté des symptômes après un an, avec un meilleur pronostic. La majorité des patients sont décédés vers l'âge de 3 mois pour *ABCA3* et 1 mois pour *SFTPB*.

Conclusion : les enfants porteurs de mutations dans le gène *SFTPB* présentent généralement des cas plus graves, alors que pour *ABCA3*, la gravité peut varier.

PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES (PID)

PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES PÉDIATRIQUES

Phenotype-genotype correlations of pediatric patients with biallelic mutations in ABCA3 and SFTPB surfactant-related genes

Introduction

Among childhood interstitial lung diseases (CHILD) etiologies, the main genetic causes are due to surfactant metabolism abnormalities.

Mutations in the ATP-binding-cassette transporter A3 (ABCA3) and in SFTPB genes lead to ABCA3 and SP-B deficiencies respectively. Both recessive diseases, they are the most severe causes of CHILD. Cohort studies remain limited.

The main goal of this study was to describe the clinical presentation and the evolution of patients with ABCA3 and SP-B deficiency in the French paediatric Respirare cohort in order to establish phenotype-genotype correlations.

The secondary objective of the ABCA3 cohort was to attempt to predict, through sequences homology with CFTR (ABCC7), the potential effect of CFTR modulators in patients.

Methods

Type of study

- Observational
- Retrospective (1995 - 2022)
- National, multicentric (all the Respirare centres in France)
- Legal issue: ethics committee gave their authorization

Inclusion criteria

- Biallelic mutations of ABCA3 or SFTPB genes (ACMG class 4 and 5)
- Patients aged 0-18 years

Exclusion criteria

- Not followed in France

Data collection

- Respirare database
- Multidisciplinary team meetings (MDOT) for CHILD
- Direct emails to the centres

Eligibility of ABCA3 mutations for CFTR modulators

Eligibility	Code	Type of pathogenic variants
Not eligible	1	Null alleles
Not eligible	2	Null alleles
Not eligible	3	Null alleles
Not eligible	4	Null alleles
Not eligible	5	Null alleles
Not eligible	6	Null alleles
Not eligible	7	Null alleles
Not eligible	8	Null alleles
Not eligible	9	Null alleles
Not eligible	10	Null alleles
Not eligible	11	Null alleles
Not eligible	12	Null alleles
Not eligible	13	Null alleles
Not eligible	14	Null alleles
Not eligible	15	Null alleles
Not eligible	16	Null alleles
Not eligible	17	Null alleles
Not eligible	18	Null alleles
Not eligible	19	Null alleles
Not eligible	20	Null alleles
Not eligible	21	Null alleles
Not eligible	22	Null alleles
Not eligible	23	Null alleles
Not eligible	24	Null alleles
Not eligible	25	Null alleles
Not eligible	26	Null alleles
Not eligible	27	Null alleles
Not eligible	28	Null alleles
Not eligible	29	Null alleles
Not eligible	30	Null alleles
Not eligible	31	Null alleles
Not eligible	32	Null alleles
Not eligible	33	Null alleles
Not eligible	34	Null alleles
Not eligible	35	Null alleles
Not eligible	36	Null alleles
Not eligible	37	Null alleles
Not eligible	38	Null alleles
Not eligible	39	Null alleles
Not eligible	40	Null alleles
Not eligible	41	Null alleles
Not eligible	42	Null alleles
Not eligible	43	Null alleles
Not eligible	44	Null alleles
Not eligible	45	Null alleles
Not eligible	46	Null alleles
Not eligible	47	Null alleles
Not eligible	48	Null alleles
Not eligible	49	Null alleles
Not eligible	50	Null alleles

Results

A total of 47 patients were included: ABCA3 = 37 patients, SP-B = 10 patients

General characteristics

ABCA3 cohort	SP-B cohort
Sex ratio	1.5
Full term birth	30 (81%)
Family history of I.D.	11 (30%)
Previous ventilation	27 (73%)
Age range (y)	11 (30%)

Distribution of ABCA3 genotypes

Genotype	n (%)
70% null/null	26 (70%)
22% hetero/nil	8 (22%)
8% nul/nil	3 (8%)

Age at onset of symptoms

- In the ABCA3 cohort: Majority (86%)
- In the SP-B cohort: Majority (14%)
- In the SP-B cohort: 50% of progression

Evolution

- In the ABCA3 cohort: 73% died at a median of 8 months
- In the SP-B cohort: Better prognosis, onset disease (y) < 1

Conclusion and conclusion

Genotype-genotype correlations of ABCA3 patients with a null allele, as in the case for SP-B, suggest both deficiencies, suggesting therapeutic response intranasal

Logos: Respirare, MEDECINE GORBOUNN UNIVERSITE

Nadia Nathan, congrès ERS 2023

L'association entre le type de mutation (génotype) et l'expression clinique de la maladie (phénotype) au sein de la cohorte ABCA3 confirme que les patients ayant un génotype nul/nul* sont nettement plus sévère. L'utilisation de modulateurs de CFTR pourrait offrir une perspective thérapeutique prometteuse pour les patients présentant des variations de ABCA3.

*Génotype nul/nul fait référence à une situation génétique où un individu possède deux copies du même allèle nul (sans fonction).

Cela signifie que le gène en question est présent sous sa forme inactivée ou absente. Ce terme est souvent utilisé

pour décrire une mutation génétique qui entraîne une perte totale de fonction pour le gène en question.

Manon Fleury et al. Phenotype-genotype correlations of pediatric patients with biallelic mutations in ABCA3 and SFTPB surfactant related genes. Congrès ERS 2023, session 59.

EFFICACITÉ DES INHIBITEURS DE JAK CHEZ LES ENFANTS PRÉSENTANT UNE HÉMORRAGIE INTRA-ALVÉOLAIRE NON LIÉE À DES MUTATIONS DU GÈNE COPA

Par Floriane SAUVAGE

L'hémorragie intra-alvéolaire (HIA) est une maladie rare et souvent grave chez les enfants. On distingue trois groupes de causes : les origines auto-immunes (comprenant les cas associés à une mutation du gène COPA), les causes non auto-immunes et les hémosidéroses pulmonaires idiopathiques. Dans le cas de l'HIA liée au syndrome COPA, l'utilisation du ruxolitinib (un inhibiteur de Jak) s'est avérée bénéfique.

Résultats : quatre enfants ont été inclus entre juillet 2021 et juin 2022 à l'hôpital Necker enfants malades (Paris) et aux Hospices civils de Lyon. Le suivi a été effectué sur une période de 16 à 32 mois après le début du traitement. Sous ruxolitinib, le nombre de poussées d'HIA a diminué de 60 à 100 % selon les patients. Deux patients ont pu réduire leur traitement par corticoïdes, tandis que les deux autres l'ont totalement arrêté. Une

amélioration générale a été observée, notamment en termes de croissance. Le traitement a été bien toléré, sans effet indésirable significatif.

Conclusion : bien que le nombre de patients soit limité, ces résultats sont prometteurs. En effet, les patients atteints d'hémorragie intra-alvéolaire devraient faire l'objet d'une évaluation de la signature de l'interféron, même en l'absence de mutation du gène COPA.

En cas de positivité de la signature interféron, le recours au ruxolitinib devrait être envisagé en cas d'échec des autres traitements.

Anais LE. Efficacy of Jak inhibitors in children with intra-alveolar haemorrhage not related to COPA gene mutations. Congrès ERS 2023, session 385.

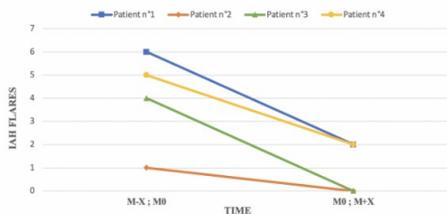


Figure 1 : IAH flares according to time. Number of flares before and after the introduction of ruxolitinib. X is the duration of follow-up for each patient since the introduction of ruxolitinib.

PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES PÉDIATRIQUES

ANALYSE CRITIQUE DE LA BIOPSIE PULMONAIRE EN RÉANIMATION PÉDIATRIQUE

Par Julie CASSIBBA

La biopsie pulmonaire est considérée comme l'examen de référence pour le diagnostic des pneumopathies interstitielles diffuses chez l'enfant. Cependant, son utilisation doit être soigneusement évaluée en raison de son caractère invasif et des risques associés. Cette étude vise à évaluer à la fois l'efficacité diagnostique et la sécurité de la biopsie pulmonaire chez les enfants hospitalisés en réanimation pédiatrique.

Méthodes : le Pr Nadia Nathan et al. ont mené une étude observationnelle à l'hôpital Armand Trousseau (Paris) sur une période allant de 1995 à 2022, en incluant les enfants hospitalisés en réanimation pédiatrique, à l'exclusion de ceux ayant déjà subi une biopsie pulmonaire lors d'une opération antérieure, ainsi que ceux ayant eu une biopsie post mortem ou lors d'une autopsie.

Résultats : un total de 31 patients a été inclus, principalement des nouveau-nés hospitalisés pour une détresse respiratoire aiguë. L'âge médian au moment de la biopsie pulmonaire était de 18 mois. Tous les patients ayant subi une biopsie étaient intubés et sous ventilation en réanimation. Parmi eux, 22 étaient sous circulation extra-corporelle, 26 souffraient d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), et 8 avaient développé des problèmes de coagulation. Concernant les examens complémentaires, 25 avaient eu une radiographie pulmonaire,

13 un scanner thoracique, 5 une fibroscopie bronchique, et tous avaient subi un panel génétique. La biopsie pulmonaire a permis d'établir un diagnostic chez 81 % des patients. Les troubles du développement pulmonaire étaient présents chez 15 patients (49%), principalement des dysplasies capillaires alvéolaires, suivis des pathologies du surfactant chez 5 patients (16%). La fiabilité du diagnostic diminuait avec l'âge (95%, 71% et 0% chez les nouveau-nés, de 1 mois à 2 ans et > 2 ans, respectivement). Des complications sont survenues chez 9 patients (29%), dont 8 sous circulation extra-corporelle, avec des hémorragies massives dans 7 cas.

Conclusion : en réanimation pédiatrique, en situation d'urgence vitale sans diagnostic établi, la réalisation d'une biopsie pulmonaire et d'analyses génétiques doit être effectuée. La biopsie pulmonaire est un outil fiable chez les nouveau-nés en situation critique chez lesquels un trouble du développement pulmonaire est suspecté. Pour les cas les plus graves, la biopsie a souvent été suivie d'un arrêt de soins. Cette étude a porté principalement sur des enfants de moins de 2 ans, car la biopsie n'a pas été contributive pour le diagnostic chez les enfants plus âgés. Cependant, chez ces derniers, les risques associés à la procédure semblaient élevés par rapport à son apport diagnostique.

Nadia Nathan et al. Lung biopsies in infants and children in critical care situation. Congrès ERS 2023, session 223.

L'IMPACT DES CORTICOÏDES ET DE L'HYDROXYCHLOROQUINE DANS LE TRAITEMENT DES PID DE L'ENFANT : L'EXPÉRIENCE D'UN CENTRE SPÉCIALISÉ

Par Marion CARRARA

Actuellement, il n'existe pas de recommandations ni d'essais randomisés contrôlés spécifiques pour les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) chez l'enfant. Les traitements empiriques couramment utilisés comprennent la corticothérapie par voie orale (prednisolone) ou par bolus intraveineux (méthylprednisolone), ainsi que l'hydroxychloroquine (plaquenil), bien que leur efficacité n'ait pas été pleinement établie.

Objectif : évaluer l'impact de ces traitements chez les enfants atteints de PID.

Résultats : 86 enfants présentant une PID ont été inclus dans cette étude rétrospective menée de 2010 à 2022. 52 % avaient reçu l'un des traitements. Une diminution significative du score de Fan* (médiane : 4 à 2) ainsi qu'une amélioration des résultats au test de marche de 6 minutes (médiane de 398m à 511m) après le traitement ont été observés.

Cependant, la fonction pulmonaire n'a pas présenté d'amélioration, bien qu'une légère augmentation ait été notée. De plus, les lésions pulmonaires observées au scanner sont demeurées stables.

Conclusion : la corticothérapie par voie orale ou par bolus intraveineux, ainsi que l'hydroxychloroquine, semblent pouvoir améliorer l'état clinique et la qualité de vie des patients. Cependant, leur impact sur la fonction pulmonaire et les résultats scannographiques semblent limités. Ces traitements pourraient donc constituer l'une des options thérapeutiques dans la prise en charge des PID chez l'enfant.

*Score de Fan : (1) asymptomatique, (2) symptomatique, saturation en oxygène normale dans l'air ambiant, (3) symptomatique, saturation en oxygène normale au repos dans l'air ambiant, mais saturation anormale (<90 %) lors du sommeil ou à l'effort, (4) symptomatique, saturation en oxygène au repos anormale dans l'air ambiant (<90 %), (5) symptomatique avec hypertension pulmonaire.

Beril Ecem Kiraci et al. Impact of steroid and hydroxychloroquine treatment on chILD: A tertiary care experience. Congrès ERS 2023, session 286.

SARCOÏDOSE ET HOSPITALISATION EN URGENCE : RÉAGIR RAPIDEMENT

Par Thomas **VILLENEUVE**

La sarcoïdose est une maladie qui touche plusieurs organes avec parfois un risque vital. Cela nécessite, dans ces cas-là, une hospitalisation d'urgence avec la mise en place d'un traitement rapide.

Objectif : déterminer les causes pour lesquelles les patients atteints de sarcoïdose se retrouvent à l'hôpital en urgence et identifier les signes qui pourraient indiquer un risque de décès plus élevé chez ces patients. Pour ce faire, les dossiers de patients atteints de sarcoïdose, admis en urgence, en soins intensifs ou à l'hôpital Avicenne (AP-HP, Bobigny, France) sans rendez-vous entre janvier 2017 et juillet 2020, ont été examinés.

Résultats: durant cette période, 410 patients atteints de sarcoïdose ont été hospitalisés. Parmi eux, 154 sont allés à l'hôpital en urgence, et 14 d'entre eux (soit 9 %) ont dû être transférés en unité de soins intensifs. L'âge moyen des patients était de 55 ans. Plus de la moitié d'entre eux prenaient des corticoïdes et environ un quart prenaient des immunosuppresseurs. Pour 20 patients, le diagnostic de la sarcoïdose a été posé lors de l'hospitalisation. Les principales raisons de ces hospitalisations en urgence étaient des infections graves des voies respiratoires, mais aussi des

complications respiratoires, cardiaques et atteintes du système nerveux central liés à la sarcoïdose. La plupart d'entre eux sont restés à l'hôpital environ 6 jours. Après leur sortie, environ 73 % des patients ont survécu pendant 5 ans. Il est important de noter que 3,9 % des patients sont décédés pendant leur séjour à l'hôpital.

Conclusion : en résumé, cette étude démontre que les causes pour lesquelles les patients atteints de sarcoïdose se retrouvent à l'hôpital en urgence sont diverses. Malheureusement, le taux de décès à l'hôpital est relativement élevé. Le recours à la ventilation mécanique, une capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) réduite et un âge avancé étaient des facteurs de risque de décès plus élevés. Il est essentiel que les patients atteints de sarcoïdose et leurs médecins soient conscients de ces informations pour mieux gérer la maladie et réagir rapidement en cas d'urgence.

Pierre Gazengel et al. Sarcoidosis and emergency hospitalization: causes and prognosis. Congrès ERS 2023, session 193..

ESSAI SARCORT : DÉBAT SUR LES DOSES DE CORTICOÏDES DANS LE TRAITEMENT DE LA SARCOÏDOSE PULMONAIRE

Par Morgane BROWARSKI

Actuellement, les recommandations suggèrent une dose de 20 à 40 mg/jour de prednisolone par voie orale dans le traitement de la sarcoïdose pulmonaire. Toutefois, il est important de déterminer si une dose plus élevée (40 mg/jour) apporte des avantages supplémentaires.

Méthodes : le Dr Sahajal Dhooria et al. ont mené une étude monocentrique, contrôlée, randomisée, en groupes parallèles. Des patients atteints de sarcoïdose pulmonaire ont été répartis de manière aléatoire (1:1) pour recevoir soit une forte dose (40 mg/jour en initiation), soit une faible dose (20 mg/jour en initiation) de prednisolone par voie orale.

Ces doses ont ensuite été progressivement ajustées sur une période de 6 mois.

Résultats et conclusion : sur les 86 patients inclus, 42 et 43 ont respectivement terminé les traitements à fortes et basses doses. Le suivi de la progression de la maladie pendant 18 mois a permis de démontrer que les deux groupes ont eu des résultats très similaires en termes de rechutes et d'effets secondaires.

En résumé, il n'y a pas de différence significative entre l'utilisation de doses élevées et de doses plus faibles de corticoïdes par voie orale dans la sarcoïdose pulmonaire. Il convient cependant de noter qu'un ajustement individualisé peut être nécessaire pour les patients présentant une atteinte plus sévère.

Sahajal Dhooria et al. Congrès ERS 2023

TÉLÉSURVEILLANCE DES PATIENTS SOUS VENTILATION NON INVASIVE (VNI) À DOMICILE : AMIE OU ENNEMIE ?

Par Marion CARRARA

Le nombre de patients sous ventilation (VNI) non invasive à domicile est en constante augmentation, tandis que la survie de ces patients reste faible et la qualité de vie souvent insatisfaisante. L'introduction du télémonitoring à domicile pourrait représenter une avancée importante dans la prise en charge de cette population. Toutefois, il est important de noter que malgré son potentiel bénéfique, il existe actuellement un manque de recommandations officielles concernant le télémonitoring, et son utilisation peut entraîner des coûts significatifs pour le système de santé (pouvant aller jusqu'à 3700 euros pour une période de 90 jours).

Objectif : évaluer l'efficacité des algorithmes dans l'analyse des données recueillies grâce au télémonitoring chez les patients sous VNI à long terme, en mettant l'accent sur ceux présentant des signes de mauvaise ventilation.

Méthodes : les données sont collectées quotidiennement de la machine pendant une période de 90 jours, incluant des paramètres tels que l'observance, le volume courant, les fuites non intentionnelles, la fréquence respiratoire et les respirations auto-déclenchées. Ces données ont ensuite été analysées par 11 algorithmes différents, élaborés par des experts européens. Les

critères de mauvaise ventilation sous VNI étaient définis par une observance inférieure à 4 heures par jour, la présence d'effets indésirables graves liés à la VNI, la présence d'événements résiduels supérieurs ou égaux à 10 par heure et une normocapnie diurne.

Résultats : 100 patients ont été inclus présentant diverses pathologies, principalement des syndromes d'obésité-hypoventilation et des BPCO. Les résultats ont démontré que 66 % des patients répondaient à au moins un critère de mauvaise ventilation. Seulement 4 des 11 algorithmes ont réussi à détecter les patients mal ventilés.

Conclusion : cette étude souligne que le télémonitoring présente des limites quant à sa capacité à détecter efficacement les patients mal ventilés. Actuellement, aucun des 11 algorithmes testés n'est utilisé en pratique clinique. Cela souligne le besoin d'approfondir la recherche pour développer des outils plus fiables et adaptés au suivi des patients sous VNI à domicile.

Clara Bianquis et al. Telemonitoring of home non-invasive ventilation (NIV) patients: Friend or foe. Congrès ERS 2023, session 322.

L'ASSISTANCE RESPIRATOIRE NON INVASIVE PÉDIATRIQUE À LONG TERME CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS DE TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL: UNE ÉTUDE TRANSVERSALE FRANÇAISE

Par Julie CASSIBA

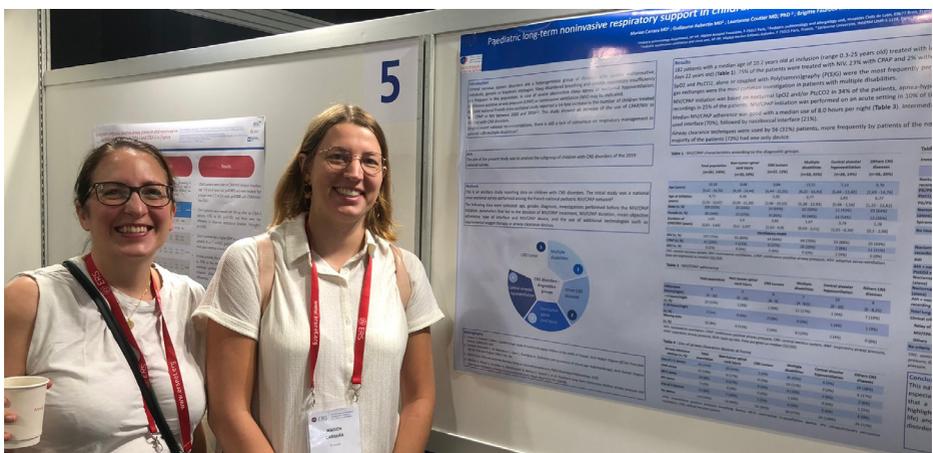
Les troubles du système nerveux central constituent un groupe hétérogène de maladies d'origine malformative, métabolique, génétique ou traumatique. Les troubles respiratoires du sommeil et l'insuffisance respiratoire chronique sont fréquents dans cette population. En cas d'apnée obstructive sévère du sommeil ou d'hypoventilation nocturne, la pression positive continue (PPC) ou la ventilation non invasive (VNI) peuvent être indiquées.

Une récente étude transversale nationale française a rapporté une multiplication par 14 du nombre d'enfants traités par PPC ou VNI entre 2019 et 2020, soit une

augmentation de plus d'un tiers par rapport à l'année précédente.

Cette étude a montré une augmentation de l'utilisation de la PPC/VNI chez les enfants souffrant de troubles du SNC. Malgré les récentes recommandations nationales, il n'y a toujours pas de consensus sur la prise en charge respiratoire des patients souffrant d'handicaps multiples.

L'objectif de cette étude était d'analyser spécifiquement le sous-groupe d'enfants atteints de troubles du SNC à partir de l'enquête nationale de 2019.



Jessica Taytard (à gauche) et Marion Carrara (à droite), lauréate RespiFIL pour le congrès ERS 2023

VENTILATION NON-INVASIVE

Méthode : il s'agit d'une étude ancillaire présentant des données sur les enfants atteints de troubles du SNC. L'étude initiale était une enquête nationale transversale réalisée auprès du réseau national français de VNI/CPAP pédiatrique.

Résultats : 182 patients d'un âge médian de 10,2 ans à l'inclusion traités par VNI ou PPC au long cours ont été inclus. L'âge médian au début de la VNI/CPAP était de 6,7 ans. 75 % des patients étaient traités par VNI, 23 % par PPC et 2 % par servo-ventilation adaptative. La SpO_2 et la $PtcCO_2$, seules ou couplées à la Polysomnographie (PSG) ont été les examens les plus fréquemment réalisés. Aucun examen n'a été réalisé chez 20 enfants (11 %). Les échanges gazeux nocturnes ont été l'examen le plus fréquent chez les patients souffrant de handicaps multiples. La mise en route de la VNI/CPAP était basée sur la SpO_2 et/ou la $PtcCO_2$ nocturnes chez 34 % des patients, sur l'indice d'apnée-hypopnée (IAH) chez 23 % des patients et sur l'association de l'IAH et des enregistrements des échanges gazeux nocturnes chez 25 % des patients.

L'instauration de la VNI/PCAP a été réalisée dans un contexte aigu chez 10 % des patients. L'observance médiane de la VNI/PCAP était bonne, avec une utilisation médiane de 8,0 heures par nuit. Les dispositifs intermédiaires et de maintien des fonctions vitales ont été les plus fréquemment utilisés. Le masque

nasal était l'interface la plus (70 %), suivie de l'interface nasobuccale (21 %). Les techniques de désobstruction des voies aériennes ont été utilisées par 56 (31 %) patients, plus fréquemment par les patients des sous-groupes des lésions médullaires non tumorales, des polyhandicaps ou d'autres maladies du SNC. La majorité des patients (73 %) n'avaient qu'un seul appareil.

Conclusion : cette étude nationale multicentrique reflète le développement de la VNI/CPAP dans la population pédiatrique, en particulier dans ce sous-groupe de patients présentant des pathologies complexes et difficiles. Elle a également montré qu'une majorité (59 %) d'enfants ne bénéficie pas des techniques de désobstruction des voies aériennes.

Cela souligne la nécessité de mener des études sur les résultats rapportés par les patients (qualité du sommeil, qualité de vie), sur l'efficacité clinique des techniques de désobstruction des voies respiratoires de longue durée, sur l'efficacité clinique de la VNI/CPAP à long terme et la nécessité de normaliser le dépistage des troubles respiratoires du sommeil et la prise en charge des patients.

Marion Carrara et al. Paediatric long-term noninvasive respiratory support in children with central nervous system disorders: a French cross-sectional study. Congrès ERS 2023, session 2

APPELS À PROJETS | ÉCHÉANCES

- **Appel à projets de soutien à la formation en Éducation 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'informations [ici](#)

- **Appels à projets de la Fondation Maladies Rares**

La Fondation mène une politique scientifique active et lance 4 à 6 appels à projets par an. Elle offre aux équipes de recherche lauréates un financement, un accès à des technologies innovantes telles que le séquençage de nouvelle génération (exomes, génomes entiers et nouvelles technologies d'intérêt dans ce domaine), le développement de modèles animaux, le criblage à haut débit de molécules présentant un potentiel thérapeutique.

[Découvrir le calendrier prévisionnel des AAP 2024](#)

En savoir +

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

LEXIQUE DE LA RECHERCHE CLINIQUE

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

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

- **Effet indésirable ou secondaire**

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

- **Étude ancillaire**

Étude annexe au projet présenté réalisée à l'occasion de la recherche. Elle est aussi parfois appelée étude complémentaire, sous-étude ou étude annexe.

- **Étude clinique (phase 2 ou 3)**

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

- **Étude contrôlée**

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

- **Étude descriptive**

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

- **Étude d'extension**

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

- **Étude multicentrique**

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

- **Étude ouverte**

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

- **Étude prospective**

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

- **Étude rétrospective**

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

- **Inclusion**

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

- **Ouvert**

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

- **Placebo**

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

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

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

SAVE THE DATE



- **17 novembre 2023** : Retrouvez-nous sur le stand N°24 au Congrès de pneumologie et d'allergologie pédiatrique Maison de la Chimie, Paris



- **26 au 28 janvier 2024** : Retrouvez-nous sur le stand D avec les associations partenaires de la filière au 28^e Congrès de Pneumologie de Langue Française (CPLF) Lille, Grand Palais
[En savoir +](#)
- **29 février 2024** : Journée Internationale des maladies rares
[En savoir +](#)
- **21 - 23 mars 2024** : 17^e Congrès de Médecine Générale, France Palais des congrès, Paris
[En savoir +](#)
- **15 - 17 mai 2024** : 17^e Congrès de la société française de pédiatrie, France Nantes, Palais des Congrès
[En savoir +](#)
- **17 - 22 mai 2024** : Congrès de l'American Thoracic Society San Diego, États-Unis
[En savoir +](#)
- **5 - 7 juin 2024** : Congrès des Urgences Palais des congrès, Paris
[En savoir +](#)
- **7 - 11 septembre 2024** : Congrès de l'ERS Vienne, Autriche
[En savoir +](#)

Retrouvez l'actualité de la Filière sur :



Suivez - nous sur les réseaux sociaux :



Contactez - nous :

respifil.france@aphp.fr

