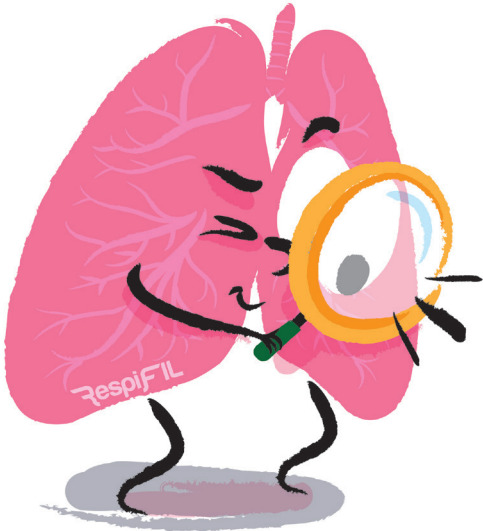


Bulletin de Recherche

Filière RespiFIL



N°6 // Mars 2024



ÉDITO

L'équipe projet de la filière de santé RespiFIL a le plaisir de vous présenter son sixième bulletin de recherche semestriel. Dans ce numéro, nous mettons en lumière les complications pulmonaires tardives non infectieuses (CPTNI) après une greffe de moelle osseuse chez l'enfant, à travers une entrevue avec le Pr Véronique HOUDOUIN, coordinatrice du centre de référence constitutif des maladies respiratoires rares (RespiRare) à l'hôpital Robert Debré (AP-HP).

Nous revenons également sur le Congrès de Pneumologie de Langue Française (CPLF) 2024, qui a réservé une place d'honneur à plusieurs sessions dédiées aux maladies respiratoires rares. De plus, nous vous présenterons les deux projets lauréats sur les maladies respiratoires rares, soutenus par la Fondation du Souffle dans le cadre de son appel à projets recherche 2023 !

Enfin, ce bulletin offre un aperçu non exhaustif des études cliniques en cours, une liste d'appels à projets susceptibles de vous intéresser, ainsi qu'une sélection de publications récentes concernant les maladies respiratoires rares.

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

SOMMAIRE

- 1-2 Focus sur...
- 3-38 Retour sur le 28^e CPLF
- 39-63 Où en est la recherche ?
- 64-70 Études cliniques en cours
- 71 Cohortes et registres
- 72 Lexique
- 73-80 Publications scientifiques
- 81-82 Appels à projets | Échéances
- 83 Save the date

LES COMPLICATIONS PULMONAIRES TARDIVES NON INFECTIEUSES (CPTNI) APRÈS UNE GREFFE DE MOELLE OSSEUSE CHEZ L'ENFANT

Chez l'enfant, environ **250 allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) sont effectuées chaque année en France**. L'allogreffe de cellules souches est proposée à des enfants atteints de maladies malignes (leucémies) ou de maladies hématologiques constitutionnelles comme la drépanocytose. Des complications pulmonaires non infectieuses peuvent survenir au cours de ces greffes.

Ces complications peuvent parfois entraîner une altération plus ou moins réversible de la fonction respiratoire.

L'étude «**RESPPEDHEM**» coordonnée par le Pr Véronique Houdouin a évalué l'incidence des complications pulmonaires tardives non infectieuses des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques chez les enfants.

Cette étude a été financée dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique national (PHRC P120137).

Plus d'infos : [*Houdouin V, Dubus JC, Crepon S, G et al. Late-onset pulmonary complications following allogeneic hematopoietic cell transplantation in pediatric patients: a prospective multicenter study. Bone Marrow Transplant \(2024\).*](#)

Interview | Pr Véronique HOUDOIN



Cheffe de service de pneumologie pédiatrique
Centre de référence constitutif des maladies respiratoires rares (RespiRare)
Hôpital Robert Debré (AP-HP), Paris

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

Le service d'hématologie de l'hôpital Robert Debré (AP-HP) est un centre est un centre qui effectue de nombreuses greffes chez les enfants. J'ai donc été confrontée rapidement à des enfants présentant des complications pulmonaires liées à la greffe. Le diagnostic de ces complications n'est pas simple et repose essentiellement sur ce qui est observé

chez les adultes. On considère que les complications pulmonaires non infectieuses résultent d'un processus de rejet de la greffe contre l'hôte au niveau pulmonaire. Elles se manifestent principalement par une atteinte bronchiolaire (syndrome de bronchiolite oblitérante) mais également par une atteinte du parenchyme pulmonaire (pneumonie interstitielle, pneumonie organisée). Ces complications sont des maladies respiratoires rares.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'incidence de ces complications pulmonaires chez l'enfant, tandis que les objectifs secondaires étaient de rechercher les facteurs de risque associés.

Quels étaient les critères d'inclusion dans cette étude ?

Tous les enfants greffés de moelle en France, âgés de moins de 18 ans, étaient éligibles pour l'inclusion dans l'étude. Ainsi, 292 enfants ont été inclus sur une période de trois ans, provenant de 12 centres de greffe répartis dans toute la France. Un suivi pulmonaire a été effectué sur une durée de trois ans suivant la greffe.

Quels sont les principaux résultats de cette étude ?

Parmi les 292 enfants inclus dans l'étude, 11 % ont présenté une complication pulmonaire non infectieuse. La bronchiolite oblitérante était la complication la plus fréquemment retrouvée. Ces complications pulmonaires sont généralement liées au mécanisme de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) et se manifestent dans les 6 mois suivant la greffe.

De plus, une prévalence significative de fonction respiratoire anormale a été constatée au cours du suivi. En effet 21 % des enfants n'ayant pas développé de complications pulmonaires non infectieuses présentaient des résultats anormaux aux épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR). Il est donc possible que ce groupe d'enfants soit affecté par une complication pulmonaire, à minima.

Quels sont les facteurs de risque de survenue des complications pulmonaires tardives non infectieuses dans cette population ?

Ces complications surviennent plus fréquemment chez les enfants greffés pour des leucémies ou d'autres maladies malignes.

Selon les résultats de cette étude, quel est l'impact en terme de prise en charge et d'évolution ?

Les complications surviennent très précocement après la greffe. Les EFRs et un suivi pulmonaire rapproché doivent être réalisés dès l'apparition de symptômes respiratoires et systématiquement au troisième mois si possible pour l'enfant.

Cette étude a permis de montrer que les critères diagnostiques utilisés pour définir les complications pulmonaires non infectieuses étaient encore imprécis chez l'enfant.

Quelles sont vos recommandations et vos perspectives pour cette population ?

Nous devons chercher à développer de nouveaux outils diagnostiques, en particulier pour les enfants de moins de six ans qui ont des difficultés à réaliser des EFRs.

La baisse de la fonction respiratoire même minime doit être une alerte et entraîner une plus grande vigilance dans le suivi respiratoire.

Sur le plan thérapeutique, il reste encore beaucoup de progrès à faire, d'autant plus que le mécanisme spécifique de la GVH pulmonaire lors de la greffe de moelle demeure mal compris. Si nous arrivons à bien identifier les enfants qui ont des complications pulmonaires non infectieuses, nous pourrions plus facilement leur proposer de participer à des études thérapeutiques nationales, européennes ou internationales.

LE 28^È CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE (CPLF)

Le CPLF rassemble annuellement plus de 5 000 professionnels de la pneumologie. Il a la particularité d'être le plus grand congrès en langue française dans ce domaine et attire près de 40 nationalités. Organisé cette année du 26 au 28 janvier 2024 à Lille, l'équipe de la filière au complet était présente et a eu le plaisir de partager son stand institutionnel avec les représentants d'association de patients partenaires de la filière : l'association ADCP - Dyskinésie Ciliaire Primitive, l'association Fibroses Pulmonaires France (AFPF), l'association Cœur Couleur - Sarcoidose, l'association FLAM - France Lymphangioléiomyomatose, l'association HTaPFrance et l'association MNT - Mon Poumon Mon Air. Le congrès fut un moment privilégié pour présenter nos missions et les outils mis en place au profit des patients et de la communauté médicale grâce à la marelle du parcours de soin et de vie spécialement conçue pour l'événement. Il a également permis de renforcer les collaborations et l'échange d'expertise avec nos partenaires.

Cette 28^È édition a brillamment exploré le thème « des poumons à travers les âges ». Après leur développement *in utero*, où ils fonctionnent en milieu aquatique, puis la naissance, où ils trouvent soudainement leur fonctionnement en un cri, et, enfin, la croissance tout au long de l'enfance, les poumons voient leur nombre d'alvéoles atteindre leur pic. Par la suite, les poumons ne feront que vieillir tout au long de la vie d'adulte. Ce vieillissement peut être accéléré par tout ce qui les agresse comme la fumée de cigarettes, les polluants industriels ou domestiques.

Cette évolution des poumons tout au long de la vie peut être marquée par la survenue de maladies infiltrantes, comme les pneumopathies interstitielles diffuses (PID), la sarcoidose, etc., qui constituent des maladies extrêmement variées et souvent méconnues. En effet, il est indéniable de penser que si l'on a l'âge de ses artères, on a aussi celui de ses poumons !

Par ailleurs, l'adolescence, étape charnière de transition, a été scrutée sous différents angles, mettant en lumière les défis spécifiques rencontrés par cette population et l'importance d'un suivi adapté. Les questions posées par la grossesse au cours des maladies respiratoires rares dont les PID et l'hypertension pulmonaire (HTP), ont également été au cœur d'une table ronde réunissant des experts de différentes disciplines.

En explorant les poumons à travers les âges, les participants ont honoré le passé, appréhendé le présent et esquissé les contours d'un avenir respiratoire plus prometteur pour les générations à venir !

LA FONDATION DU SOUFFLE EN SOUTIEN À LA RECHERCHE DANS LES MALADIES RESPIRATOIRES RARES



Le soutien à la Recherche contre les maladies respiratoires est une mission fondamentale de la [Fondation du Souffle](#). Elle est ainsi le premier financeur français de recherche en santé respiratoire en faveur des patients et de leurs familles qui pourront bénéficier des avancées de la recherche.

Toutes les maladies respiratoires sont ciblées : maladies fréquentes, comme l'asthme et la BPCO ; maladies rares, comme la fibrose pulmonaire, l'hypertension pulmonaire ou la mucoviscidose ; sans oublier les cancers du poumon ou de la plèvre.

Au CPLF, c'est lors de la session dédiée à la Fondation du Souffle, samedi 27 janvier que le Pr Bruno Crestani, Président de la Fondation du Souffle et le Pr Pascal Chanez, Président du conseil scientifique de la Fondation du Souffle ont remis les prix aux lauréats de la Fondation en 2023, parmi lesquels, le Dr Maxime Patout et le Pr Laurent Savale, soutenant leur projet sur les maladies respiratoires rares !



Appel à projets « Optimisation de la prise en charge à domicile des patients insuffisants respiratoires chroniques sous assistance respiratoire - OptIRC » 2023

Dr Maxime Patout

Pneumologue

Centre de référence constitutif des maladies pulmonaire rares de l'adulte (OrphaLung)

Hôpital Pitié Salpêtrière (AP-HP)

Création d'un outil numérique personnalisé visant à améliorer la prise en charge des hypoventilations alvéolaires rares

L'hypoventilation alvéolaire centrale congénitale est une forme très grave d'insuffisance respiratoire souvent diagnostiquée dès la naissance et qui peut être mortelle si le traitement est oublié.

Les personnes atteintes de cette maladie ont besoin d'une assistance respiratoire mécanique (un ventilateur) tout au long de leur vie. Ceci crée une anxiété importante chez les patients et leurs familles. Cette anxiété est accentuée par le manque de connaissances sur la maladie chez les personnels soignants et cette méconnaissance peut mettre en jeu le pronostic vital.

Ce projet de recherche a pour but de développer et de valider un outil numérique simple, utilisable sur un téléphone portable. Il contiendra des informations médicales essentielles pour traiter de manière personnalisée chaque patient, des ressources éducatives sur la maladie à l'attention du personnel médical et non médical, des moyens d'accéder aux centres spécialisés, des directives pour gérer les situations d'urgence, ainsi que des questionnaires axés sur les patients pour améliorer leur suivi à long terme.

La validation de cet outil numérique sera réalisée par une étude scientifique menée par les centres spécialisés dans le traitement de l'hypoventilation centrale chez les enfants et les adultes.

L'objectif principal attendu serait de démontrer une réduction de l'anxiété chez les patients et leurs proches. Les objectifs secondaires incluraient l'évaluation de l'impact de l'outil sur la qualité de vie des patients et de leurs familles ainsi que la fréquence des complications de la maladie.



Appel à projets « Recherche Clinique en Réanimation Respiratoire » 2023

Pr Laurent Savale

Pneumologue

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

Hôpital Bicêtre (AP-HP)

Étude pronostique de biomarqueurs cardiovasculaires et inflammatoires dans la décompensation aiguë d'hypertension pulmonaire

Les patients atteints d'hypertension pulmonaire (HTP) peuvent développer à tout moment un épisode aigu de défaillance ventriculaire droite qui peut mettre en jeu leur pronostic vital. Leur prise en charge nécessite une approche multidisciplinaire impliquant des équipes expertes capables de proposer toutes les options thérapeutiques en cas d'évolution défavorable incluant le recours à la transplantation pulmonaire en urgence et/ou l'assistance circulatoire.

Il est nécessaire d'identifier de nouveaux marqueurs biologiques qui pourraient aider à mieux anticiper l'évolution vers une insuffisance ventriculaire droite aiguë réfractaire afin de progresser dans la prise en charge de ces patients. Le centre de référence de l'hypertension pulmonaire a mené une étude prospective dans laquelle 145 patients admis aux soins intensifs pour une décompensation aiguë d'HTP ont été inclus (étude **ProPULS**) avec un suivi sur une période de 3 mois. Des prélèvements biologiques ont été collectés à l'admission chez tous les patients inclus.

L'objectif de cette étude ancillaire serait d'analyser un panel de 96 marqueurs biologiques cardiovasculaires et inflammatoires grâce à une nouvelle technologie afin de déterminer les biomarqueurs capables d'identifier les patients ayant connu une évolution défavorable au cours de leur prise en charge. En effet, la découverte de ces nouveaux biomarqueurs, combinés aux autres paramètres cliniques ou échographiques habituellement utilisés, pourrait faciliter l'identification précoce des patients nécessitant une transplantation d'urgence et/ou une assistance circulatoire.

Retrouvez ci-dessous notre sélection des communications du CPLF 2024 présentées par les membres de la filière.

La session d'actualités du CPLF 2024 a fait une place aux nouveaux visages de la filière des maladies respiratoires rares, témoignant de l'engagement et de la détermination de la communauté médicale à faire avancer la recherche et la prise en charge de ces pathologies complexes.

Le Pr Marc Humbert, coordonnateur de la filière et du centre de référence coordonnateur de l'hypertension pulmonaire (PulmoTension) à l'hôpital Bicêtre (AP-HP) a présenté les trois centres de référence, labellisés par le Ministère en charge de la Santé et le Ministère chargé de la Recherche, experts dans les maladies pulmonaires rares (de l'adulte) (OrphaLung), l'hypertension pulmonaire (PulmoTension) et dans les maladies respiratoires rares (RespiRare).

RespiFIL compte désormais **88 centres** : 24 centres de référence (CRMR) - 3 coordonnateurs et 21 constitutifs - et 64 centres de compétence (CCMR), suite à l'arrêté de labellisation paru au **bulletin officiel** fin 2023. L'expertise des centres pour la prise en charge des patients et la recherche sur les maladies respiratoires rares est largement reconnue puisque 11 centres de compétence deviennent constitutifs. Ce maillage national couvrant la métropole et l'outre-mer apporte une forte dynamique dans la coordination du parcours de soins des patients. *« Notre filière a pour vocation d'animer et de coordonner l'ensemble des actions émanant de chacun de ses membres : professionnels de santé, chercheurs, associations de patients, etc., impliqués dans la prise en charge des maladies respiratoires rares »* a souligné le Pr Humbert. Les principales missions incluent le parcours de soins et de vie, le soutien à la recherche, la formation, l'information, la coordination des différents acteurs du système de santé, et le lien avec le réseau européen de référence ERN-LUNG.

Cette nouvelle labellisation ouvre la voie à un réseau renforcé, offrant de nouvelles perspectives pour les patients et les professionnels de santé engagés dans la prise en charge des maladies respiratoires rares.

DÉSIR DE GROSSESSE CHEZ LES PATIENTES ATTEINTES D’HTAP ET DE PID

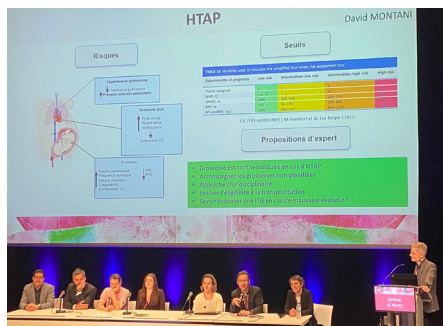
Par Meryem SARI HASSOUN

Cette table ronde a été l’occasion d’une discussion multidisciplinaire sur le désir et la gestion de la grossesse, particulièrement pour les femmes atteintes d’hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), de pneumopathies interstitielles diffuses (PID) ou d’autres maladies respiratoires chroniques comme l’asthme sévère, la mucoviscidose ou encore chez des femmes ayant été transplantées.

Les intervenants ont abordé les risques et les recommandations actuelles, les données préconceptionnelles, ainsi que le suivi et la gestion de la grossesse jusqu’au post-partum. Des considérations spécifiques ont été soulevées concernant les femmes atteintes d’HTAP et de PID.

En effet, il existe peu de données dans la littérature sur les grossesses chez les femmes atteintes de PID, rapporte le Dr Julie Traclet, pneumologue au centre de référence coordonnateur des maladies pulmonaires rares (OrphaLung), à l’hôpital Louis Pradel (HCL). La grossesse semble envisageable avec une surveillance clinique et respiratoire accrue, en particulier pour les femmes atteintes de PID associées aux connectivites. Toutefois, les traitements doivent être réévalués en tenant compte des risques pour le bébé à naître.

Dans le cas de l’HTAP, plusieurs données sont disponibles, et il est intéressant de noter que le diagnostic de cette maladie rare peut être établi pendant la grossesse, comme l’indique le Pr David Montani, pneumologue au centre de référence coordonnateur de l’hypertension pulmonaire (PulmoTension), à l’hôpital Bicêtre (AP-HP). La grossesse est contre indiquée en cas d’hypertension pulmonaire car elle mettrait la vie de la mère et de l’enfant gravement en danger. Ainsi, il est crucial d’aborder la question de l’insuffisance cardiaque gauche, car 10 à 20 % de grossesses peuvent entraîner un



Pr David Montani - Grossesse et HTAP

décès maternel rapporte l'expert. En cas de poursuite de la grossesse, une naissance prématurée à environ 32 semaines d'aménorrhée (SA) doit être envisagée, ainsi qu'une possible transplantation après l'accouchement. En cas de grossesses non-planifiées, l'expert insiste sur la nécessité d'un accompagnement avec une approche pluridisciplinaire.

Préparation conception maladie transmission génétique
Clémence MOLAC

Qu'est-ce qu'un conseil génétique?

Pour qui ?
Mucoviscidose, Téloméropathies, Dyskinésie ciliaire primitive, HTAP héritable...

Quand ?
Idéalement dès l'évocation d'un projet parental

Comment ?
Centres de conseil génétique
- Dans tous les CHU
- Obligatoire dans chaque Centre PluriDisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN)

Clémence Molac - Conseil génétique

Le conseil génétique pour les formes héréditaires

L'HTAP héréditaire et les téloméropathies avec un gène identifié nécessitent une attention particulière car elles sont d'autant plus complexes que la pénétrance est incomplète (c'est-à-dire que les individus porteurs de la mutation peuvent ne pas développer la maladie).

Clémence Molac, conseillère en génétique à l'hôpital Cochin (AP-HP), souligne l'importance d'un conseil génétique dès qu'un projet parental est envisagé, notamment en cas d'HTAP héréditaire, de téloméropathies ou de dyskinésie ciliaire primitive (DCP). Un diagnostic prénatal peut être envisagé après discussion au sein d'un comité

pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) pour un diagnostic prénatal (DPN) ou un diagnostic préimplantatoire (DPI), sous réserve qu'une mutation familiale ait été identifiée. Il est à noter que pour le DPI, le diagnostic génétique est réalisé sur des embryons obtenus par FIV. En France, il existe 5 centres, situés à Paris, Strasbourg, Montpellier, Nantes et Grenoble, et l'âge maternel doit être inférieur à 37 ans au moment de la demande.

L'aide à la conception en cas d'infertilité

Bien que l'HTAP et les PID ne soient pas des maladies à risque d'infertilité, les couples doivent être orientés après 6 mois à 1 an de conception spontanée (délai raccourci à 6 mois si l'âge maternel est de plus de 35 ans), et d'emblée en cas de maladie respiratoire avec risque d'infertilité telle que la mucoviscidose et la dyskinésie ciliaire primitive (DCP) chez l'homme. La stimulation simple de l'ovulation et les inséminations intra-utérines sont des options de traitement de l'infertilité qui peuvent être envisagées selon les cas.

La grossesse, l'accouchement et le post partum

Le Pr Charles Garabedian, gynécologue-obstétricien et le Dr Max Estevez Gonzales, anesthésiste réanimateur au CHU de Lille insistent sur l'anticipation et la coordination pluridisciplinaire, qui sont essentielles pour établir des protocoles adaptés notamment pour sécuriser l'accouchement, en tenant compte des besoins spécifiques des femmes atteintes de ces maladies respiratoires rares. En effet, leur prise en charge spécialisée doit être réalisée dans des centres experts et par des équipes pluridisciplinaires.

Le témoignage de Mélanie Gallant-Dewavrin, association HTaPFrance

La table ronde s'est conclue par le témoignage profond et inspirant de Mélanie Gallant-Dewavrin, directrice de l'association [HTaPFrance](#). Diagnostiquée atteinte d'HTAP à l'âge de 19 ans et ayant vécu une transplantation pulmonaire, son expérience personnelle offre une perspective unique sur les défis et les choix auxquels sont confrontées les patientes atteintes d'HTAP et leurs familles en matière de parentalité. Elle souligne que *« devenir parent est un choix de vie personnel que personne ne peut contester. La question à se poser : la grossesse peut-elle représenter un risque pour la santé ? »*.

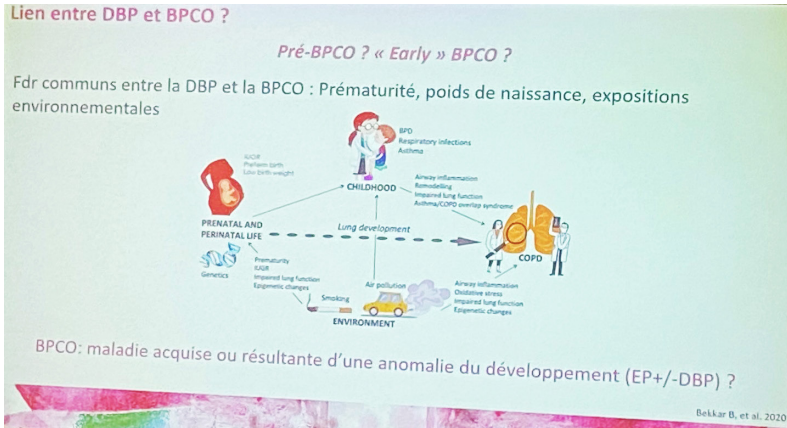
PATHOLOGIE LIÉE À LA PRÉMATURITÉ (AVEC IMPACT À L'ÂGE ADULTE)

Par Meryem SARI HASSOUN

Une naissance prématurée a lieu avant le terme de la grossesse, qui intervient normalement au bout de 41 semaines d'aménorrhée (SA), soit 9 mois et demi à compter de la date des dernières règles. Un enfant est considéré comme prématuré s'il naît avant 37 SA, soit 8 mois et demi de grossesse. En France, **le taux de prématurité est estimé à 7 %** des naissances vivantes. La prématurité concerne donc environ 60 000 enfants par an en France rapporte le Dr Céline Delestrain, pneumopédagogue au centre de référence constitutif des maladies respiratoires rares (RespiRare) au centre hospitalier intercommunal de Créteil.

Le développement pulmonaire comprend 5 stades. Les nouveau-nés prématurés naissent donc à un stade très immature du développement où la multiplication des alvéoles et la croissance microvasculaire distale sont à peine esquissées. La dysplasie bronchopulmonaire (DBP) est l'une des complications de la prématurité. Cette maladie respiratoire rare se manifeste principalement chez des enfants nés, extrêmes ou grands prématurés, avant 32 SA. Le diagnostic repose sur l'évaluation de la nécessité d'une oxygénothérapie et/ou d'un support ventilatoire à 36 semaines d'âge post-menstruel (APM).

Les très grands prématurés sont plus susceptibles aux infections, avec un risque accru de réhospitalisation dans les deux ans suivant la naissance. L'étude épidémiologique **EPIPAGE-2** menée en France a mis en évidence un taux de 40 % d'asthme pré-scolaire chez les très grands prématurés, un risque également présent chez les prématurés modérés. Les conclusions d'une étude de cohorte portant sur 706 717 personnes nées entre 1987 et 1998 en Finlande (dont 4,8 % de prématurés) et 1 669 528 personnes nées entre 1967 et 1999 en Norvège (5 % de prématurés), publiée en 2023 dans *l'European Respiratory Journal*, ont révélé que le risque de développer une maladie obstructive des voies respiratoires (BPCO) à l'âge adulte était de 2 à 3 fois plus élevé pour celles nées < 28 ou 28-31 SA, comparativement à celles nées à terme (39-41 SA). Pour les personnes nées à 32-33, 34-36 ou 37-38 SA, le risque était de 1,1 à 1,5 fois plus élevé. La DBP dans la petite enfance a encore augmenté ces risques pour celles nées < 28 et 32-31 SA. « *Il faut reconnaître que la DBP et la BPCO ont une origine commune, incluant la prématurité, le faible poids à la naissance et les expositions environnementales* ».



Dr Céline Delestrain - Lien entre DBP et BPCO

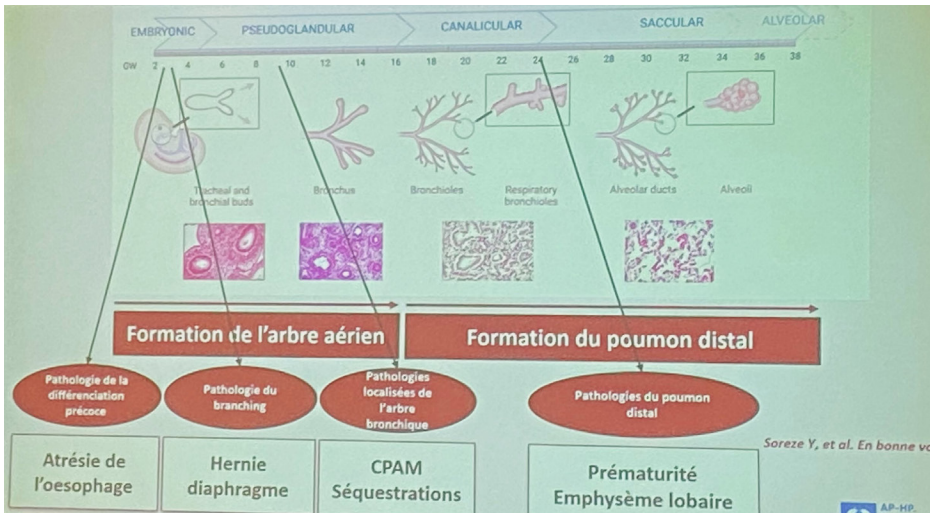
Inciter au dépistage et au suivi

Le Dr Delestrain préconise un suivi régulier pour les enfants atteints de DBP et les prématurés extrêmes, en mettant l'accent sur la vaccination, la prévention du tabagisme et la réduction des expositions environnementales. Elle souligne également l'importance cruciale d'interroger les patients atteints de BPCO sur leurs antécédents néonataux (conditions de grossesse, le tabagisme maternel, etc.) et postnataux (infections répétées en début de vie, symptômes respiratoires, etc.). De plus, elle recommande la mise en place de programmes de transition enfant/adulte en collaboration avec les pneumologues pour optimiser la prise en charge des patients tout au long de leur vie.

L'IMPACT À L'ÂGE ADULTE DES ANOMALIES DU POUMON FŒTAL

Par Meryem SARI HASSOUN

Le développement pulmonaire commence dès la 3^e semaine de grossesse et se poursuit après la naissance, passant par 5 stades distincts : embryonnaire, pseudoglandulaire, canaliculaire, sacculaire et alvéolaire. Dans son exposé, le Dr Guillaume Thouvenin, pneumopédiatre au centre de référence constitutif des maladies respiratoires rares (RespiRare) à l'hôpital Armand Trousseau (AP-HP) se penche sur les malformations survenues au stade embryonnaire qui peuvent être symptomatiques à la naissance ou présenter un risque potentiel de le devenir.



Dr Guillaume Thouvenin - Les 5 stades du développement pulmonaire et les malformations associées

L'atrésie de l'œsophage

Cette malformation rare est généralement accompagnée d'une communication anormale entre la trachée et l'œsophage, due à un défaut de cloisonnement. Elle peut être corrigée chirurgicalement dès la naissance. Bien que le pronostic actuel de l'atrésie de l'œsophage soit généralement favorable, les complications respiratoires postopératoires (trachéomalacie, toux, bronchopathie, etc.) justifient un suivi jusqu'à l'âge adulte, notamment pour surveiller l'apparition d'asthme, de bronchite chronique et de syndrome obstructif.

Hernie diaphragmatique congénitale

Cette anomalie du développement du diaphragme, avec une communication thoraco-abdominale persistante, est également rare. Elle peut entraîner des anomalies du développement vasculaire, affectant le réseau capillaire pulmonaire. Les enfants touchés présentent une croissance pulmonaire altérée et sont exposés à des complications respiratoires (DBP, hypertension artérielle pulmonaire persistante, infections respiratoires récurrentes, et 50 % d'entre eux développent de l'asthme). À l'âge adulte, une altération de la fonction respiratoire, un risque d'asthme (20 %) et une capacité d'adaptation à l'effort réduite peuvent être observés. Des anomalies digestives, osseuses (pectus) et rachidiennes peuvent également être associées. À noter que cette malformation peut être diagnostiquée aussi à l'âge adulte.

Malformations des voies aériennes

Ces malformations se caractérisent par une croissance anormale des bronchioles terminales sans glande bronchique ni différenciation alvéolaire, entraînant une perte de contrôle de l'architecture normale des voies aériennes. La plupart des malformations pulmonaires congénitales sont asymptomatiques à la naissance, mais environ 20 % des nouveau-nés peuvent présenter une détresse respiratoire néonatale. La mesure de marqueurs pronostiques tels que le Volume Ratio (CVR) peut prédire le risque de détresse respiratoire à la naissance (cohorte **MALFPULM**). Les infections de la malformation pulmonaire congénitale (MPC) sont souvent la principale complication, en plus des épisodes récurrents de wheezing. Les incertitudes concernant leur évolution vers des lésions cancéreuses justifient une exérèse chirurgicale lorsque la MPC est symptomatique. Les difficultés chirurgicales liées à une résection après infection et la croissance pulmonaire potentielle sont également des considérations importantes.

La transition enfant/adulte doit être optimisée pour les patients, en particulier pour ceux ayant subi une chirurgie.

En conclusion, il existe peu de données, en particulier chez l'adulte, même chez les patients symptomatiques. L'impact pulmonaire peut varier à l'âge pédiatrique, parfois se limitant uniquement à des aspects fonctionnels.

LA DYSFONCTION ENDOTHÉLIALE : BIOMARQUEUR D'INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE DANS LA FPI ?

Par *Meryem SARI HASSOUN*

Cette étude, menée dans deux centres, a évalué de manière non invasive la fonction endothéliale chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) à l'aide d'une méthode appelée RH-PAT. Cette méthode mesure la vasodilatation capillaire (le RHI), qui est corrélée à la dysfonction endothéliale. Les mesures ont été effectuées au début de l'étude, puis à 1, 2 et 3 ans de suivi. Au total, 42 patients ont participé, dont 76 % étaient des hommes, avec un âge médian de 70 ans (51-75 ans). À l'inclusion, la capacité vitale forcée (CVF) était en moyenne à 77 % et la DLCO à 43 %.

Chez treize patients (31 %), le RHI était inférieur à 1,67 à l'inclusion, ce qui suggère une dysfonction endothéliale. Une diminution significative du RHI était également observée après 1 an de suivi. Ainsi, la dysfonction endothéliale périphérique est plus fréquente dans la FPI en comparaison avec les données en population générale. Elle est associée aux symptômes respiratoires et paramètres fonctionnels et s'aggrave lors du suivi.

Cette étude souligne le lien entre la fonction endothéliale et la sévérité de la FPI. De futures études pourraient évaluer son intérêt potentiel comme biomarqueur d'intérêt thérapeutique.

J. Pastré, H. Salvator, P. Henno, S. Gunther, A. Chabrol, D. Israël-Biet, P. Devillier. Évaluation de la fonction endothéliale périphérique et de ses implications cliniques dans la Fibrose Pulmonaire Idiopathique : une étude multicentrique prospective. CPLF 2024, AD02.

LA FPI DU SUJET ÂGÉ COMPARATIVEMENT AU SUJET JEUNE

Par **Meryem SARI HASSOUN**

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la plus fréquente des pneumopathies interstitielles diffuses. Après l'échec de l'essai **PANTHER***, laissant les patients FPI sans traitement spécifique, les médicaments antifibrosants tels que la pirfénidone et le nintédanib ont depuis démontré leur efficacité en ralentissant le déclin de la fonction respiratoire, en réduisant les exacerbations et en améliorant la survie des patients. Cependant, ces médicaments peuvent entraîner des effets secondaires désagréables, ce qui est particulièrement préoccupant pour les personnes âgées, qui ont souvent d'autres maladies associées. Ainsi, est-il pertinent de prescrire ces médicaments aux personnes âgées atteintes de FPI ?

Dans cette étude, les cliniciens ont évalué en vie réelle les caractéristiques de la FPI, la survie, les prescriptions de traitements antifibrosants ainsi que leurs effets secondaires dans la prise en charge de la FPI des sujets âgés (> 75 ans) comparativement à une population de sujets plus jeunes.

Les résultats confirment que les avantages et la tolérance des médicaments antifibrosants dans le traitement de la FPI sont les mêmes, quel que soit l'âge du patient. Cependant, les personnes âgées se voient prescrire ces médicaments moins fréquemment (74 % chez les plus de 75 ans contre 96 % chez les moins de 75 ans), principalement en raison du refus du patient.

**L'essai PANTHER comparant N-acétylcystéine (NAC) 1800 mg/jour versus placebo n'avait pas permis de montrer une efficacité de la NAC sur le déclin de la fonction respiratoire au cours de la FPI.*

J. D. Gerphagnon, F. Sauvet, F. Charton, MA. Cornetto, W. Gaspard, H. Lafoeste, F. Grassin, J. Pastré, F. Rivière. La FPI du sujet âgé - Caractéristiques diagnostiques, thérapeutiques et évolutives comparativement au sujet « jeune ». CPLF 2024, CO08.

LES AVANCÉES RÉCENTES DANS LES MALADIES RESPIRATOIRES RARES

Par Sabrina BOUATIA et Meryem SARI HASSOUN

Dans la mucoviscidose et l'hypertension pulmonaire, des avancées thérapeutiques prometteuses émergent. Elles ont été rapportées au cours d'une session dédiée du 28^e CPLF.

Mucoviscidose : des étoiles pas si contraires

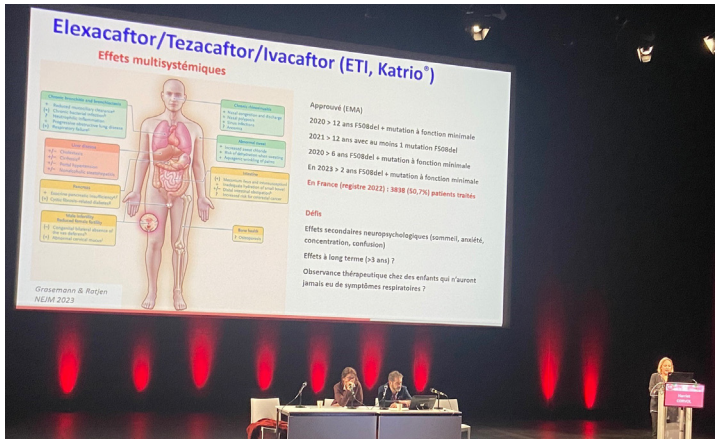
Depuis 2021, l'introduction de la thérapie combinée élexacaftor-tezacaftor-ivacaftor a représenté un tournant majeur dans la prise en charge de la mucoviscidose. Le Pr Harriet Corvol, pneumopédiatre, coordinatrice du centre de ressources et compétences de la mucoviscidose, à l'hôpital Armand-Trousseau (AP-HP), a souligné les progrès significatifs réalisés récemment dans le traitement de cette maladie génétique autosomique récessive, associée à l'une des 2 000 mutations du gène *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), responsable de la synthèse de la protéine éponyme.

La mutation la plus fréquente, *F508del*, affecte environ 80 % des patients, se traduisant par une réduction quasi-totale de la production ou de la fonction de la protéine CFTR. D'autres mutations conduisent à une protéine partiellement fonctionnelle ou à une protéine active mais présentant un niveau d'activité résiduel.

Plusieurs traitements correcteurs ont été développés pour restaurer le niveau des canaux CFTR et atténuer la dégradation de la protéine mutée, notamment le lumacaftor, le tezacaftor et l'élexacaftor. Ils ciblent principalement la mutation *F508del* et ont été combinés à l'ivacaftor. En effet, les essais de **phase III** ont démontré que la trithérapie élexacaftor-tezacaftor-ivacaftor entraîne une augmentation du VEMS dès le premier mois, maintenue dans le temps, chez les patients atteints de mucoviscidose.

De surcroît, cette trithérapie favorise également la réduction des symptômes extra-respiratoires chez ces patients. Cependant, plusieurs interrogations subsistent concernant son suivi et l'évolution de ses effets secondaires à long terme, tels que l'anxiété, les troubles du sommeil et la confusion. De plus, avec la disponibilité du traitement pour la population pédiatrique, se pose la question de l'observance thérapeutique chez les enfants qui n'ont jamais présenté de symptômes, ce qui pourrait différer de celle des adultes.

Il est à noter que « 10 % des patients porteurs de mutations rares n'ont pas accès à un traitement. Ils peuvent néanmoins bénéficier de ces molécules dans le cadre compassionnel afin d'évaluer si elles peuvent leur être bénéfiques », a souligné le Pr Corvol.



Pr Harriet Corvol - Effets multisystémiques de la trithérapie dans la mucoviscidose

Hypertension pulmonaire : haute tension

Malgré une perception parfois sous-estimée, l'hypertension pulmonaire n'est pas aussi rare que l'on pourrait le croire, puisqu'elle touche environ 10% des individus de plus de 80 ans et 1% de la population générale. Comme pour la mucoviscidose, cette maladie a également été marquée par d'importants progrès, tant dans son diagnostic que dans sa prise en charge. Ces avancées ont conduit les sociétés européennes de pneumologie (ERS) et de cardiologie (ESC) à émettre des **recommandations en 2022**, qui constituent le seul texte de consensus à l'échelle internationale, comme l'a exposé le Pr Marc Humbert, pneumologue, responsable du centre de référence coordonnateur de l'hypertension pulmonaire (PulmoTension) à l'hôpital Bicêtre (AP-HP) et de la filière RespiFIL.

Une classification en 5 groupes

Il est essentiel de rappeler que le diagnostic d'HTP est posé lorsque la pression artérielle pulmonaire moyenne dépasse les 20 mmHg au repos. Ensuite, il convient de déterminer la cause parmi les 5 groupes d'HTP :

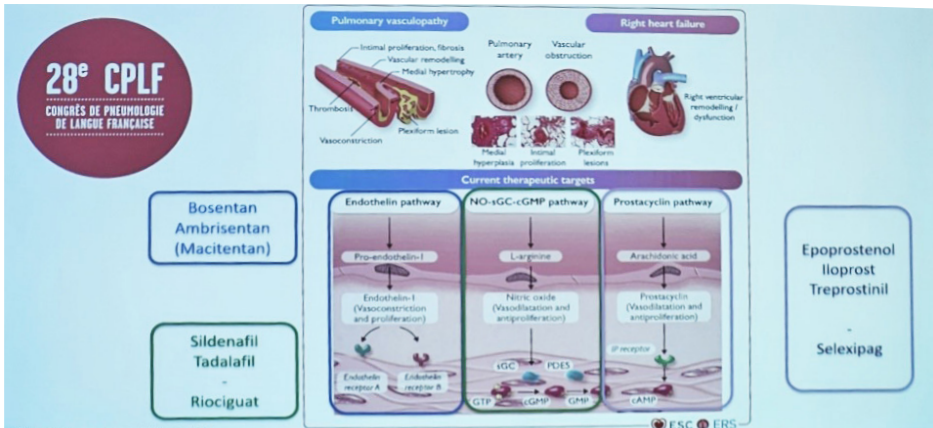
- Le groupe 1 est l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), une maladie rare, qui peut être idiopathique ou familiale avec une composante génétique, induite par les médicaments et les toxiques, dont les anorexigènes, ou associée à de multiples maladies dont les connectivites.
- Le groupe 2 est fréquent et associé à une maladie cardiaque gauche.
- Le groupe 3 est fréquent et associé à des maladies respiratoires chroniques et/ou à l'hypoxie.

- Le groupe 4 est rare et associé à des obstructions artérielles pulmonaires dont l'HTP thromboembolique chronique (HTP-TEC).
- Le groupe 5 regroupe les HTP de mécanismes inconnus et/ou multifactoriels.

La prise en charge de l'HTAP et l'HTP-TEC

Parmi ces groupes, l'HTAP bénéficie du plus grand nombre d'innovations. Comme la souligné le Pr Laurent Bertoletti, pneumologue au centre de compétence de l'hypertension pulmonaire (PulmoTension) au CHU de Saint-Étienne, les cibles thérapeutiques actuelles sont :

- La voie de l'endothéline ciblée par le Bosentan, l'Ambrisentan et le Macitentan.
- La voie ciblant le NO, traitée par le Sildénafil, le Tadalafil et le Riociguat.
- La voie des prostacyclines, traitée par l'Époprostenol, l'Iloprost, le Tréprostinil et le Sélexipag.



Pr Laurent Bertoletti - Traitements de l'HTAP

Les traitements conventionnels comprennent l'utilisation de diurétiques en cas d'insuffisance cardiaque droite et d'anticoagulants en cas de thrombose *in situ*. L'oxygénothérapie est préconisée en cas d'insuffisance respiratoire, et une réhabilitation à l'effort est également recommandée.



Mécanisme d'action du Sotatercept dans l'HTAP

D'autres médicaments sont en cours de développement, dont certains sont des molécules antiprolifératives ciblant la voie du TGF- β pour contrer la prolifération des petits vaisseaux pulmonaires associée à la mutation du gène *BMPR2*, prédominante dans l'HTAP. Parmi eux, le **Sotatercept**, une protéine de fusion agissant comme un « piège » pour les ligands de la super-famille du facteur de croissance transformant (TGF- β). Il vise à rétablir l'homéostasie vasculaire pulmonaire en empêchant l'activation exagérée des voies de prolifération vasculaire prévenant ainsi le remodelage vasculaire observé dans l'HTAP.

À cet égard, deux études ont démontré son efficacité :

Stellar : cette étude a porté sur 163 patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire. Après 24 semaines de traitement au Sotatercept toutes les 3 semaines, une amélioration de leur capacité à l'effort (mesurée par le test de marche de 6 minutes) a été observée.

Pulsar : il s'agit d'un essai multicentrique regroupant 106 patients, axé sur l'effet du Sotatercept dans l'HTAP. Les patients ont été répartis en trois groupes distincts (Sota 0,3 mg - Sota 0,7 mg et placebo). Cette étude a mis en évidence des résultats positifs, notamment une réduction de la résistance des vaisseaux pulmonaires et une amélioration du test de marche de 6 minutes.

Par ailleurs, le Pr Humbert 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.

Enfin, concernant la prise en charge de l'HTP thromboembolique chronique (HTP-TEC), l'endartériectomie pulmonaire est recommandée en classe I chez un patient opérable. Dans le cas contraire, et/ou s'il persiste des symptômes ou récurrence d'HTP en post endartériectomie, un traitement médical combiné à un traitement par angioplastie pulmonaire est recommandé. Il est important d'adresser les patients en centre expert labellisé et leur suivi rapproché est appelé par l'expert.

1. *Les avancées récentes dans les maladies respiratoires. CPLF 2024, A25.*

2. *MSD FRANCE - 2024 : ça bouge dans l'HTAP. CPLF 2024, S116.*

LE PROGRAMME DE RÉHABILITATION AMÉLIORÉE APRÈS CHIRURGIE (RAAC) EST POSSIBLE DANS L'HTP-TEC

Par *Meryem SARI HASSOUN*

La RAAC, connue sous le nom d'*Enhanced Recovery After Surgery* dans la littérature anglo-saxonne, représente un ensemble de mesures pré, per et post chirurgie visant à atténuer l'impact et le stress associés à l'intervention chirurgicale. Elle est largement reconnue comme la norme d'excellence pour de nombreux parcours de soins chirurgicaux. En effet, l'amélioration attendue de la récupération post-opératoire s'accompagne d'une amélioration des résultats cliniques et fonctionnels.

Cette approche novatrice a été développée dans les années 1990 par l'équipe du Pr Henrik Kehle au Danemark, et repose sur l'implication active du patient dans sa propre prise en charge et récupération. La RAAC vise à améliorer la convalescence, à réduire les complications postopératoires et la morbidité, ainsi qu'à raccourcir la durée de séjour à l'hôpital.

Les progrès dans la compréhension et les mécanismes de la RAAC ont permis d'étendre cette approche à des pathologies moins fréquentes telles que l'hypertension thromboembolique chronique (HTP-TEC). Rappelons que l'HTP-TEC est une maladie rare caractérisée par la persistance et l'organisation des caillots dans les artères pulmonaires, et que l'endartériectomie pulmonaire est le traitement privilégié pour les patients éligibles.

Parmi les 28 premiers patients inclus entre septembre et décembre 2023 dans le protocole RAAC à l'hôpital Marie Lannelongue, aucun décès ni réadmission n'ont été rapportés. Le protocole préopératoire, débutant trois semaines avant l'intervention, incluait des consultations avec l'équipe chirurgicale et le pneumologue, des bilans préopératoires, des séances de kinésithérapie, des consultations diététiques pour arrêter les substances toxiques (alcool, tabac), corriger les carences, ainsi qu'une éducation thérapeutique du patient. En per/post opératoire d'autres objectifs ont été fixés. Ainsi, le programme RAAC a nécessité la collaboration étroite entre plusieurs spécialistes, notamment les anesthésistes, les réanimateurs, les pneumologues, les kinésithérapeutes, les infirmiers, les diététiciens et autres intervenants. La prise en charge multimodale de l'HTP-TEC s'intègre parfaitement dans le processus de réhabilitation après chirurgie.

MSD FRANCE - Tout ce qu'il faut savoir sur l'HTP-TEC en 2024 (Hypertension Pulmonaire Thrombo-Embolique Chronique). CPLF 2024, S109.

L'EFFET DU SIROLIMUS CHEZ LES PATIENTES LAM EN FRANCE

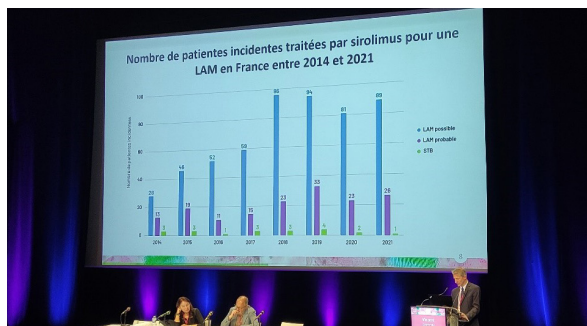
Par Meryem SARI HASSOUN

La lymphangioléiomyomatose (LAM) est une maladie pulmonaire rare qui se caractérise par la présence de multiples kystes dans les poumons, des épisodes fréquents de pneumothorax et un risque d'évolution vers une insuffisance respiratoire chronique. Elle survient de manière sporadique ou dans le cadre d'une maladie d'origine génétique, la sclérose tubéreuse de Bourneville. Un traitement par inhibiteur de mTOR (Sirolimus) est indiqué dans les formes avec atteinte pulmonaire modérée ou sévère, ou détérioration de la fonction pulmonaire. Le Sirolimus, appelé également rapamycine, est un médicament classé parmi les immunosuppresseurs.

Dans cette étude présentée par le Pr Vincent Cottin, responsable du centre de référence coordonnateur des maladies pulmonaires rares (OrphaLung) aux HCL, l'objectif était de mieux comprendre les caractéristiques des patientes atteintes de LAM et traitées par Sirolimus, et connaître leur évolution dans le temps.

Pour ce faire, les données du système national des données de santé (SNDS) ont été examinées entre 2014 et 2021, après avoir obtenu l'autorisation nécessaire. 1 800 femmes adultes ont été identifiées ayant reçu au moins une prescription de Sirolimus pendant cette période. Parmi elles, 638 patientes atteintes d'une « LAM possible » et 149 patientes avec une « LAM probable » ont été sélectionnées, incluant également 33 patientes atteintes de sclérose tubéreuse de Bourneville (STB).

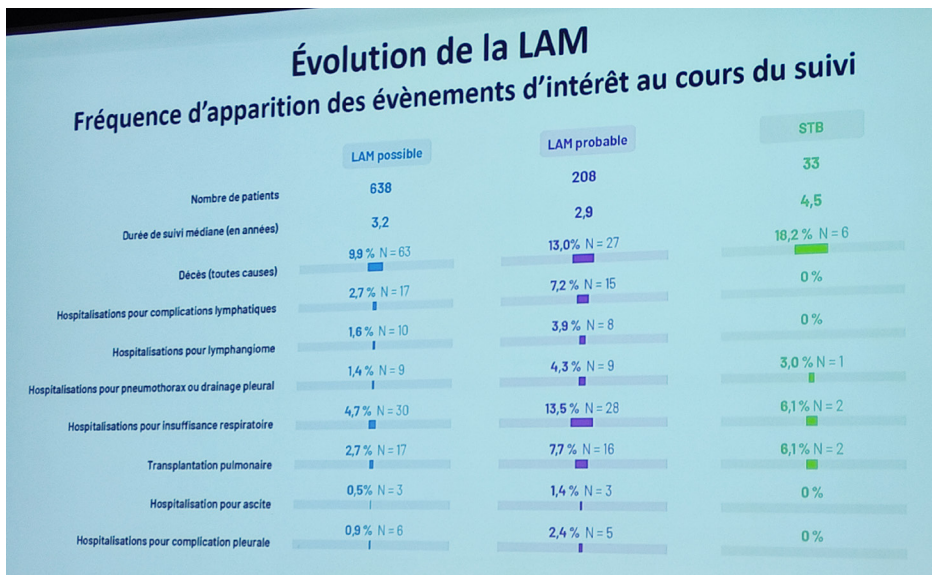
En ce qui concerne le traitement par Sirolimus, sa durée moyenne était d'environ 2 à 3 ans pour les patientes avec LAM possible ou probable, et d'environ 3 à 4 ans pour celles atteintes de STB. La probabilité de survie globale 5 ans après l'initiation du Sirolimus était de : 88 % pour les patients avec LAM possible, 84 % pour les patientes avec LAM probable et 77 % pour les patientes avec LAM-STB.



Pr Vincent Cottin - Nombre de patientes incidentes traitées par Sirolimus pour une LAM en France

Certaines patientes avaient été hospitalisées en raison de complications telles que des pneumothorax ou des infections opportunistes. De surcroît, 17 patientes ont subi une transplantation pulmonaire après avoir commencé le traitement par le Sirolimus.

En conclusion, les résultats de cette étude française soulignent l'association entre le traitement de la LAM par le Sirolimus et l'évolution de la maladie sur une période de 5 ans. Une analyse complémentaire à partir d'un registre clinique pourrait permettre d'obtenir davantage d'informations sur les causes de décès et le stade auquel un traitement par Sirolimus est recommandé pour les patientes.



Pr Vincent Cottin - Évolution de la LAM

V. Cottin, L. Wémeau, B. Chardès, J. Rudant, V. Ellebode, S. Fievez, N. Assi, A. Schmidt, H. Denis, Y. Uzunhan. Description des caractéristiques et de l'évolution clinique de la lymphangioléiomyomatose (LAM) chez les patientes traitées par sirolimus en France. CPLF 2024, CO06.

PID : LE PNEUMOPÉDIATRE ET LE PNEUMOLOGUE D'ADULTES PARLENT-ILS LA MÊME LANGUE ?

Par **Meryem SARI HASSOUN**

«La réponse est clairement non !» rapporte le Pr Ralph Epaud, pneumopédiatre, coordonnateur du centre de référence constitutif des maladies respiratoires rares (RespiRare) au centre hospitalier intercommunal de Créteil. Mais pourquoi ?

La classification des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) chez l'adulte et chez l'enfant présente des différences significatives en raison des caractéristiques distinctes des maladies interstitielles dans chaque groupe d'âge. Chez l'adulte, la classification des PID repose principalement sur des critères radiologiques. En revanche, la classification des PID pédiatriques, plus récente, tient compte des particularités de la présentation de la maladie dans son ensemble, ainsi que des analyses génétiques, notamment des pathologies du surfactant, et accorde moins d'importance à l'imagerie (scanner thoracique).

Les axes de progression pour parvenir au même langage

Dans le domaine de la pneumopédiatrie, il est impératif de se familiariser avec la classification des PID de l'adulte. Cette connaissance permettra d'affiner le diagnostic à l'adolescence en intégrant pleinement les critères de classification adulte. Du côté des pneumologues, il est essentiel de prendre en considération les antécédents pédiatriques des patients et de reconnaître l'évolution potentielle des pathologies survenues pendant l'enfance.

Avec l'approbation des traitements pour la fibrose pulmonaire chez les adultes, il est devenu crucial de définir les critères radiologiques pour la fibrose chez les enfants, afin d'identifier les patients nécessitant un traitement et ceux éligibles pour les essais cliniques. Dans une récente publication parue dans le journal *Pediatric Pneumology*, les auteurs ont passé en revue ce qui est connu concernant les caractéristiques de la fibrose pulmonaire chez les enfants par rapport aux adultes. La fibrose pulmonaire chez les enfants peut être associée à des maladies génétiques du surfactant, des maladies auto-immunes systémiques, ainsi qu'à des complications après radiothérapie, chimiothérapie et autres expositions.

Elle se caractérise notamment par un motif de réticulation, de bronchectasie de traction et une distorsion de l'architecture pulmonaire. Un consensus a été établi par un groupe d'experts afin de développer des critères pour le premier **essai mondial de phase III** visant à évaluer le traitement par nintédanib chez les enfants atteints de fibrose pulmonaire.

28^e CPLF
CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

PID: le pneumopédiatre et le pneumologue parlent-ils la même langue ?

Anomalies réticulaires

(A) Nid d'abeilles

(B)

(C) Bronchiectasie de tractions

Flowchart: Patient with chILD with suspected lung fibrosis
 Previous findings of lung fibrosis on biopsy?
 - No: TWO CT scans (most recent within 12 months) with at least TWO of:
 • Reticular pattern
 • Traction bronchiectasis
 • Honeycombing
 • Architectural distortion
 • Cystic lucency
 - Yes: Single CT scans within 12 months with ANY of:
 • Reticular pattern
 • Traction bronchiectasis
 • Honeycombing
 • Architectural distortion

DeBoer, *Pediatric Pulmonology*, 2024

Pr Ralph Epaud - Imagerie de la fibrose pulmonaire chez l'enfant

En outre, le Pr Epaud souligne l'importance pour les pneumopédiatres et les pneumologues d'harmoniser les diagnostics. Un projet d'étude devrait rassembler des équipes d'anatomopathologistes, de radiologistes, de généticiens, de pneumologues et de pneumopédiatres afin de préciser les diagnostics de PID. La transition de l'enfance à l'âge adulte revêt ainsi une importance primordiale pour préparer les patients à recevoir un diagnostic potentiellement différent dans le cadre des soins adultes.

« JEUNES MALADIES » PULMONAIRES RARES

Par Meryem SARI HASSOUN

Lors de cette session organisée par le groupe de travail OrphaLung, les intervenants ont pris la parole pour évoquer des maladies certes rares, mais loin d'être exceptionnelles ! Les échanges ont été nombreux dans un amphithéâtre comble.

La fibroélastose pleuroparenchymateuse

Le Pr Philippe Bonniaud, coordonnateur du centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares (OrphaLung) au CHU de Dijon, présente la fibroélastose pleuroparenchymateuse (FEPP), une forme rare de pneumopathies interstitielles diffuses (PID) identifiée plus clairement en 2004 par Frankel et al. Elle se caractérise par une élastose alvéolaire septale, un épaissement pleural et une fibrose intra-alvéolaire. Cette maladie peut être idiopathique ou secondaire, associée à certaines causes médicamenteuses, formes familiales ou génétiques, notamment liées à une mutation d'un gène associé aux télomères.

Les symptômes de cette maladie rare ne sont pas spécifiques et peuvent inclure une dyspnée (essoufflement), une toux et éventuellement une insuffisance respiratoire. Bien que le diagnostic de certitude soit anatomopathologique, la réalisation d'une biopsie comporte des risques et l'histologie n'est pas toujours accessible. En général, le diagnostic repose sur des examens d'imagerie tels que la tomodensitométrie thoracique, ainsi que sur des discussions multidisciplinaires appuyées par un ensemble d'arguments. L'âge moyen au diagnostic est de 55 ans (13-87 ans), 30 % sont des fumeurs et ex-fumeurs. Le pneumothorax est une complication fréquemment rapportée. L'exploration fonctionnelle respiratoire révèle un trouble restrictif et une réduction de la capacité de diffusion. Les corticostéroïdes sont inefficaces, les AINS parfois efficaces sur la douleur. En l'absence actuelle de traitement efficace connu, la transplantation pulmonaire peut être envisagée dans certains cas, même si la sélection des patients demeure difficile.

Malgré le niveau de connaissance déjà considérable acquis en 20 ans, de nombreux inconnus persistent autour de la FEPP. Dans cette optique, une cohorte multicentrique du réseau OrphaLung est en préparation pour mieux documenter cette maladie et faciliter son diagnostic ainsi que sa prise en charge.

LA COHORTE RADICO-FIFA : LA PRISE EN CHARGE DES PID S'ÉLARGIT AUX APPARENTÉS AU PREMIER DEGRÉ DES PATIENTS PORTEURS D'UNE MUTATION D'UN GÈNE DU COMPLEXE DE LA TÉLOMÉRISE

Par Meryem SARI HASSOUN

Le programme RaDiCo vise à doter la France de grands instruments épidémiologiques - appelés cohortes - dans le domaine des maladies rares. Parmi ces cohortes, RaDiCo-PID concerne les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) de l'enfant et de l'adulte. Elle est active depuis 2017 avec pour objectif, d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des patients.

Lors de la session dédiée aux PID et maladies rares, les données préliminaires de la cohorte RaDiCo-PID ont été présentées à travers deux communications. Cette cohorte nationale prospective multicentrique inclut des individus qui n'ont pas de symptômes mais apparentés à des patients porteurs de variants de gènes liés aux télomères (étude FIFA). Elle collige leurs données génétiques, phénotypiques (poumon, sang, foie), et environnementales, qu'ils soient porteurs ou non-porteurs du variant familial.

La première étude s'est penchée sur l'analyse des atteintes asymptomatiques chez les apparentés de porteurs de variants de gènes liés aux télomères (TRG). Parmi les 76 premiers apparentés, comprenant 31 hommes et 45 femmes, l'âge moyen était de 45,7 ans. Les résultats génétiques étaient disponibles pour 65 patients, parmi lesquels 39 (63 %) présentaient une mutation identifiée du variant familial de TRG. La longueur des télomères était disponible pour 21 patients, dont 10 (48 %) avaient des télomères courts, inférieurs au 10ème percentile. Seul le KCO (coefficient de transfert du monoxyde de carbone) était significativement inférieur chez les porteurs de mutation par rapport aux non-porteurs (85 % contre 95 %).

Sur les cinquante scanners thoraciques analysés, huit ont révélé des signes de PID (pneumoconiose d'origine industrielle), dont cinq étaient des non-porteurs de mutation, appelés phénotopies c'est-à-dire que les patients ont un phénotype similaire de fibrose pulmonaire, mais ne sont pas porteurs de mutation. Les données doivent à présent être complétées pour mieux définir la prévalence et les facteurs de risque de PID, notamment en établissant des liens avec la longueur des télomères.

C. Guérin, C. Kannengiesser, K. Bramki, S. Jouneau, G. Prevot, S. Marchand-Adam, S. Dominique, C. Andrejak, L. Wemeau, B. Crestani, E. Lainey, F. Sicre De Fontbrune, A. Plessier, J.C. Dubus, A. Clement, H. Nunes, D. Valeyre, N. Nathan, J. Cadranet, D. Israel Biet, M. Reynaud- Gaubert, P. Bonniaud, I. Dufaure-Gare, L. Plouvier, I. Nasri, A. Lassus, I. Ba, V. Cottin, S. Gueguen, R. Borie. Cohorte RADICO-ILD2 (Projet FIFA) : atteintes asymptomatiques chez les apparentés de porteurs de variants de gènes liés aux télomères. CPLF 2024, AD02.

La seconde étude a évalué les expositions aux toxiques inhalés et aux agents profibrosants, ainsi que les changements de comportement vis-à-vis de ces expositions chez les apparentés des patients porteurs de variants de gènes liés aux télomères (TRG). Les autoquestionnaires ont permis d'évaluer les expositions aux toxiques inhalés (tabac, cannabis, chicha, cigarette électronique), aux agents profibrosants (silice, amiante, poussière de métaux, poussière de bois, oiseaux, moisissures), à la pollution de l'air intérieur et à la pollution atmosphérique (résidence à moins de 200 m d'une voie à fort trafic), ainsi que les changements de comportement vis-à-vis de ces expositions.

Cinquante-neuf apparentés ont participé à l'étude, dont 58 % étaient porteurs de la mutation familiale. 63 % présentaient au moins une exposition à un toxique inhalé ou à un agent profibrosant. Parmi eux, 7 (11,9 %) étaient fumeurs actifs, 19 (32,2 %) ex-fumeurs de tabac, 10 (16,9 %) de cannabis, 3 (5,08 %) de chicha, et 15 (25 %) étaient exposés à un agent profibrosant. Aucune différence n'a été observée dans la nature et le nombre d'expositions entre les proches porteurs ou non-porteurs de la mutation familiale. Les changements de comportement ont principalement touché les fumeurs (16 arrêts parmi les 20 exposés lors du test), ainsi que tous les sujets exposés au cannabis, à la cigarette électronique, à la chicha, aux oiseaux et aux moisissures, sans distinction entre les proches porteurs ou non-porteurs de la mutation.

En conclusion, la plupart des proches présentent au moins une exposition potentiellement délétère. La prévention des risques liés aux expositions est cruciale dans cette population d'apparentés, mais elle n'est pas toujours mise en œuvre de manière efficace. Cette étude souligne l'importance du conseil génétique et de la prévention des expositions chez les apparentés des patients porteurs de variants de gènes liés aux télomères (TRG).

L. Sesé, D. Bouvry, C. Kannengiesser, W. Khamis, S. Vagnarelli, C. Guérin, A. Lassus, B. Crestani, S. Gueguen, H. Nunes, R. Borie. Quels changements de comportements vis-à-vis des expositions chez les apparentés au premier degré des patients ayant une fibrose pulmonaire familiale associée à une mutation du complexe télomérase. CPLF 2024, AD02.

LA COMBINAISON RITUXIMAB ET MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL, UNE ALLIÉE CONTRE LA PINS ?

Par Meryem SARI HASSOUN

La pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) est une maladie pulmonaire rare caractérisée par le remaniement du tissu de soutien et des zones d'échanges gazeux des poumons (interstitium pulmonaire). Cette maladie présente à la fois des signes d'inflammation chronique, avec une infiltration du poumon par des cellules liées à la réaction inflammatoire, ainsi que des dépôts de fibres de collagène qui conduisent à la fibrose. Il est important de distinguer la PINS de la fibrose pulmonaire idiopathique, car sa prise en charge est très différente et son pronostic est meilleur. Le terme de PINS (en anglais NSIP pour nonspecific interstitial pneumonia) est utilisé pour décrire l'aspect de la maladie lorsque l'on examine un prélèvement de poumon au microscope. Le traitement de première ligne est le Mycophénolate Mofétile (MMF). En cas d'inefficacité ou de rechute, le Rituximab est utilisé.

L'étude française de phase III, **EVER-ILD**, menée dans le réseau des centres des maladies pulmonaires rares (**OrphaLung**), a démontré qu'une combinaison de Rituximab et de Mycophénolate Mofétile (MMF) avec des traitements immunosuppresseurs, chez les patients atteints de PINS améliorerait l'évolution de la fonction pulmonaire sur une période de 6 mois en comparaison à un traitement par placebo et MMF. Bien que le profil de tolérance ait été satisfaisant, il y a eu un léger excès d'infections observées dans le groupe traité au Rituximab. Après ces 6 mois de traitement et sans levée de l'aveugle, le médecin référent de chaque patient était libre de choisir le traitement le plus adapté pour son patient, selon les recommandations en vigueur. Dans cette analyse ancillaire, les auteurs ont examiné l'évolution des patients participant à l'essai EVER-ILD après 12 mois de suivi. Sur les 122 patients initialement inclus dans l'étude, les données de la fonction respiratoire étaient disponibles pour 103 patients.

L'analyse n'a pas révélé de différence significative dans l'évolution de la fonction pulmonaire entre les groupes ayant reçu le Rituximab associé au MMF et ceux ayant reçu le placebo plus le MMF après 12 mois. Cependant, la survie était meilleure à 12 mois dans le groupe traité au Rituximab associé au MMF que dans le groupe placebo. Ces résultats suggèrent qu'un tel traitement pourrait être bénéfique s'il est bien toléré, en complément d'un traitement initial par Rituximab pour une PINS. Un autre essai similaire, EVER-ILD 2, est actuellement en cours dans le réseau OrphaLung, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du Rituximab chez les patients atteints de PID progressives avec composante inflammatoire.

L. Mansy, A. Caille, M. Reynaud-Gaubert, P. Bonniaud, R. Borie, J. Cadranel, I. Court-Fortune, B. Crestani, E. Gomez, A. Gondouin, S. Hirschi-Santelmo, D. Israel-Biet, S. Jouneau, CH. Marquette, JM. Naccache, H. Nunes, L. Plantier, G. Prevot, S. Quetant, J. Traclet, L. Wémeau- Stervino, V. Cottin, S. Marchand-Adam, network the OrphaLung. Rituximab et Mycophénolate Mofétile dans les pneumopathies interstitielles diffuses (EVER-ILD) : résultats à 1 an d'un essai randomisé contrôlé. CPLF 2024, CO06.

L'EXACERBATION AIGUË DE PID CHRONIQUE : UNE APPROCHE GLOBALE

Par Meryem SARI HASSOUN

Le Dr Julie Traclet, pneumologue au centre de référence coordonnateur des maladies pulmonaires rares (OrphaLung) aux HCL, souligne que bien que les exacerbations aiguës soient classiquement associées à la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), elles peuvent également survenir dans toutes les pneumopathies interstitielles diffuses (PID). L'exacerbation correspond à une aggravation brutale de la dyspnée et de l'hypoxémie, associée à de nouvelles anomalies radiologiques sur une PID préexistante. Son incidence reste mal définie, mais elle affecte entre 5 % et 15 % des patients inclus dans les essais cliniques de FPI. Parmi les facteurs de risque, le Dr Traclet mentionne la progression de la maladie, la dégradation de la fonction respiratoire, les affections associées telles que l'hypertension pulmonaire, ainsi que des niveaux élevés de Krebs von den Lungen-6 (KL6), un marqueur utilisé pour évaluer les maladies pulmonaires interstitielles.

La prévention est essentielle pour améliorer le pronostic

La prévention revêt une importance capitale pour améliorer le pronostic. Pour ce faire, les mesures incluent la vaccination contre la grippe, le pneumocoque et la Covid-19, ainsi que des pratiques d'hygiène rigoureuses comme l'évitement des personnes malades et la réduction de l'exposition à la pollution. Les traitements antifibrosants peuvent être bénéfiques.

Traitements antifibrosants

- Pas d'étude prospective
- INPULSIS : diminution de l'incidence des exacerbations aiguës dans le groupe nintédanib en analyse groupée
- Données rétrospectives

Number at Risk

Days	Control group (n=102)	Nintedanib group (n=102)
0	102	102
30	95	95
60	88	88
90	82	82
120	75	75
150	68	68
180	62	62
210	55	55
240	48	48
270	42	42
300	35	35
330	28	28
360	22	22
390	15	15
420	8	8
450	2	2

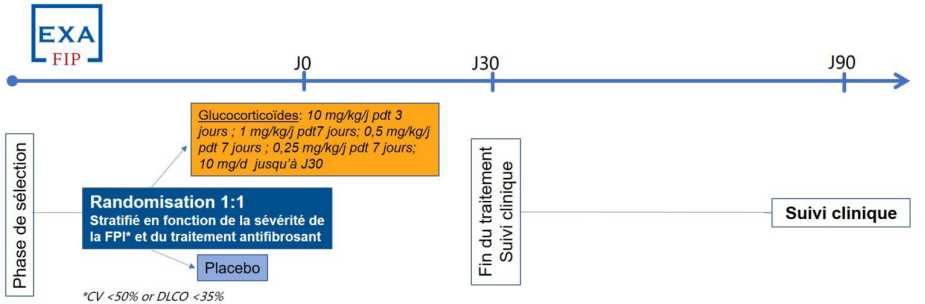
HR=1.18, 95% CI: 0.59-2.47, P=0.01

	Control group (n=102)	Nintedanib group (n=102)	p-value
In-hospital death (length of hospital stay days)	80 (11.7)	71 (6.8)	<0.001
30-day mortality	39 (32.2)	30 (41.2)	<0.001

Data are presented as n (%) or median, unless otherwise stated. After overlap propensity score weighting, nintedanib treatment was significantly associated with lower in-hospital mortality in the adjusted cohort (OR 0.44, 95% CI 0.21-0.90, p<0.001).

Dr Julie Traclet

Dr Julie Traclet - L'exacerbation aiguë de PID chronique



Principaux critères d'inclusion	Principaux critères d'exclusion	Critère d'évaluation principal
<ul style="list-style-type: none"> FPI certaine ou probable selon les recommandations internationales Exacerbation aiguë certaine ou probable 	<ul style="list-style-type: none"> Étiologie identifiée pour l'aggravation aiguë Hypersensibilité connue aux glucocorticoïdes ou à l'un des composants du traitement à l'étude Patient sous ventilation mécanique Infection active bactérienne, virale, fongique ou parasitaire. Cancer actif Patient sur liste d'attente pour une transplantation pulmonaire 	Mortalité (toute cause) à J30
		Critères d'évaluation secondaires
		Durée jusqu'au décès Taux de mortalité globale à J90 Durée de séjour à l'hôpital Sécurité : évènements indésirables

Schéma de l'étude EXAFIP2

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

En ce qui concerne la prise en charge, l'essai français multicentrique EXAFIP2, qui évalue l'efficacité et la sécurité des glucocorticoïdes par rapport au placebo dans le traitement des exacerbations de FPI, est actuellement en cours d'inclusion. Il convient de noter que l'étude EXAFIP a révélé l'inefficacité du cyclophosphamide (en complément de la corticothérapie) dans le traitement des exacerbations de FPI, bien que ce médicament était largement utilisé par plus de 20 % des pneumologues dans le monde. Le Dr Tracllet conclut en soulignant l'importance d'évaluer les candidats à la transplantation pulmonaire de manière proactive.

LE NINTÉDANIB DANS LA PID DE LA SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE : L'EFFICACITÉ ET LA TOLÉRANCE EN VIE RÉELLE

Par *Meryem SARI HASSOUN*

La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) associée à la sclérodermie systémique (ScS) est la principale cause de décès dans cette maladie auto-immune. Le déclin de la fonction pulmonaire est un facteur de pronostic majeur de la PID-ScS, et surveiller la capacité vitale forcée (CVF) est crucial pour suivre l'évolution de la maladie. Le nintédanib, un inhibiteur de tyrosine kinase, a montré son efficacité dans le traitement de la PID-ScS en ralentissant significativement le déclin de la CVF (essai **SENSCIS**). Cependant, les données sur son utilisation dans la vie réelle sont limitées.

Une étude multicentrique a été menée en collaboration avec le Groupe Français de Recherche sur la Sclérodermie (GFRS), la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI) et les centres de référence des maladies pulmonaires rares (OrphaLung). L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du nintédanib chez les patients atteints de PID-ScS en France.

Parmi les 110 patients étudiés, un ralentissement du déclin de la fonction respiratoire sous traitement a été noté, avec une perte moyenne de CVF de 10 ± 120 mL à 6 mois sous nintédanib, contre 165 ± 225 mL dans l'année précédant l'introduction du traitement. Des effets indésirables, principalement des troubles gastro-intestinaux ont été rapportés. Après un an de suivi, la moitié des patients avait interrompu le traitement en raison de l'intolérance digestive.

Ces premiers résultats en vie réelle, issus d'une population de patients atteints de PID-ScS plus sévère que celle de l'essai clinique initial (**SENSCIS**), suggèrent que le nintédanib peut limiter le déclin de la CVF à 6 mois. Cependant, les effets secondaires gastro-intestinaux sont fréquents, ce qui souligne l'importance d'optimiser les traitements associés pour minimiser ces effets indésirables. En effet, il est crucial de continuer le traitement à long terme pour aider à ralentir la progression de la maladie, qui peut être très grave. Des données supplémentaires à 6, 12 et 24 mois seront nécessaires pour une meilleure évaluation de l'efficacité et de la tolérance à long terme du nintédanib dans cette population de patients.

D. Launay, M. Reynaud, G. Prévot, L. Mouthon, R. Borie, K. El Husseini, P. Decker, S. Dirou, E. Blanchard, A. Leurs, S. Berthier, X. Delbrel, M. Durel, C. Agard, A. Nieves-Martinez, E. Hachulla, D. Aydindag, V. Cottin, Y. Uzunhan. Étude nationale multicentrique sur l'utilisation du NINTEDANIB en vie réelle dans la PID-SSc. CPLF 2024, CO06.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE : LA POLLUTION ACCROÎT LE RISQUE DE DÉVELOPPER UNE PID ?

Par Meryem SARI HASSOUN

La pollution atmosphérique, omniprésente dans nos sociétés industrialisées, a des conséquences bien documentées sur la santé respiratoire. L'OMS estime que les particules fines (< PM_{2,5}) sont responsables de 7,6 % de décès dans le monde en 2015. Des études récentes ont démontré que la pollution est un facteur de risque de développer une FPI. Comme la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la polyarthrite rhumatoïde (PID-PR) et la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) ont des facteurs de risque communs (sexe masculin, tabagisme, âge, certaines prédispositions génétiques), il était légitime de s'interroger sur un rôle de la pollution dans la survenue d'une PID au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR). En effet, une étude américaine a démontré que l'exposition aux PM_{2,5} est un facteur de risque de développer une PID-PR, mais l'effet du tabagisme et d'autres polluants n'a pas été évalué.

En se basant sur le lieu de résidence, l'équipe du centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares (OrphaLung) à l'hôpital Avicenne (AP-HP), a comparé les niveaux d'exposition à la pollution atmosphérique sur le long terme entre les patients atteints de PID-PR et ceux atteints de PR sans PID.

Parmi les 608 patients diagnostiqués avec une polyarthrite rhumatoïde, 39 % ont présenté des signes de PID lors de l'examen par scanner thoracique. Parmi ces patients, la moitié étaient d'anciens ou actuels fumeurs, et 79 % avaient des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (marqueurs spécifiques reconnus dans le diagnostic de la PR) détectables.

En conclusion, il a été établi que l'exposition prolongée aux PM_{2,5}, PM₁₀ et au NO₂ accroît le risque de développer une PID chez les patients atteints de PR. Ces conclusions sont significatives car elles suggèrent que l'arrêt du tabac et la réduction de l'exposition à la pollution pourraient être bénéfiques chez les patients atteints de PR susceptibles de développer une PID. Il reste à déterminer si, de la même manière que dans la FPI, l'exposition à la pollution aggrave les risques d'exacerbation ou de progression de la maladie.

L. Sesé, I. Annesi Maesano, PA. Juge, S. Mayer, J. Sigaux, B. Crestani, L. Semerano, B. Dessimond, R. Borie, MP. Debray, B. Combe, A. Constantin, M. Didier, PY. Brillet, Y. Uzunhan, P. Dieudé, H. Nunes. 'exposition au long cours à la pollution atmosphérique est associée au risque de développer une pneumopathie interstitielle diffuse chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde. CPLF 2024, CO06.

SARCOÏDOSE : UNE MALADIE VRAIMENT BÉNIGNE ?

Par Meryem SARI HASSOUN

Cette session organisée par le groupe de travail « sarcoïdose francophone », a fait le point sur les formes dites « dangereuses » de sarcoïdose, et sur le poids des maladies associées et des complications.

Quels patients sont à risque de décès ?

Le Dr Florence Jeny, pneumologue au centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares (OrphaLung), à l'hôpital Avicenne (AP-HP), a introduit cette session en précisant que les patients atteints de sarcoïdose ne sont pas égaux face au risque de décès. En effet, il existe une surmortalité pour les patients d'origine afro-américaine et afro-caribéenne, et ceux qui requièrent un traitement de la sarcoïdose dans les mois suivant le diagnostic. L'âge élevé, un bas niveau socio-économique, l'exposition professionnelle, sont associés à un moins bon pronostic. Les principales causes de décès en lien avec la sarcoïdose sont : l'insuffisance respiratoire liée à la fibrose pulmonaire avancée, l'hypertension pulmonaire et l'insuffisance cardiaque.

Impact des comorbidités dans la sarcoïdose

Nous avons ensuite pu suivre la présentation du Pr Stéphane Jouneau, coordonnateur du centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares (OrphaLung) au CHU de Rennes, qui a mis en garde face à la nécessité de prendre en compte les comorbidités préexistantes chez le patient avant le traitement, ainsi que celles induites par le traitement, et de les prévenir. En effet, la corticothérapie peut avoir plusieurs effets indésirables, notamment :

- Fragilisation osseuse (ostéoporose).
- Augmentation de l'appétit et prise de poids.
- Augmentation du taux de cholestérol, des triglycérides et de la glycémie (diabète cortico-induit). Pour prévenir ces effets, il est recommandé de pratiquer régulièrement une activité physique, de contrôler l'IMC et de surveiller la glycémie.
- Irritabilité, anxiété, troubles du sommeil, de l'humeur et de la mémoire.
- Risques gastro-intestinaux tels que gastrite, ulcères et autres affections digestives.
- Risques oculaires tels que la cataracte et musculaires tels que l'amyotrophie, etc.

Le méthotrexate, un immunosuppresseur utilisé préférentiellement en deuxième ligne dans le traitement de la sarcoïdose, peut augmenter le risque d'infections, induire de la fatigue, une hématotoxicité (surveillance par numération formule sanguine), des troubles digestifs, une hépatotoxicité (surveillance par dosage des transaminases), une alopecie, une toxicité rénale (surveillance par dosage de la créatininémie), etc.

Actuellement, l'essai **PREDMETH** est en cours pour évaluer l'efficacité du méthotrexate par rapport à la prednisolone en tant que traitement de première intention dans la sarcoïdose pulmonaire.

Infection et sarcoïdose

Enfin, le Dr Thomas El Jammal, interniste aux HCL a souligné l'importance de la vaccination comme mesure préventive contre les infections non sévères. Il a abordé les infections sévères non opportunistes, qui sont principalement bactériennes, en mettant en avant les facteurs de risque tels que l'atteinte neurologique ou cardiaque de la sarcoïdose, ainsi que l'utilisation d'agents immunosuppresseurs, en particulier le cyclophosphamide. Enfin, n'oublions pas les infections sévères opportunistes : aspergilloses, mycobactéries non atypiques, infections à CMV, cryptococcoses, etc.

LE NIVEAU SOCIO-ÉCONOMIQUE PEUT JOUER UN RÔLE DANS L'ÉVOLUTION DE LA SARCOÏDOSE PULMONAIRE

Par Meryem SARI HASSOUN

La sarcoïdose est une maladie inflammatoire de cause inconnue, caractérisée par la formation d'amas de cellules, appelés « granulomes ». Elle peut toucher plusieurs organes en particulier les poumons. Elle se caractérise par une grande diversité de symptômes. Des études, principalement menées aux États-Unis, suggèrent qu'un bas niveau socio-économique pourrait avoir un impact négatif sur l'évolution de la sarcoïdose après deux ans.

Pour mieux comprendre cette relation, l'équipe du centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares (OrphaLung) de l'hôpital Avicenne (AP-HP) a examiné le niveau de vie des patients atteints de sarcoïdose pulmonaire, tirés du registre interne des consultations.

Les patients ont été répartis en deux groupes : ceux avec un niveau de vie modeste et ceux avec un niveau de vie aisé, en fonction de leur niveau de vie annuel estimé inférieur ou supérieur à 19 598 euros/an. Une évolution défavorable à 2 ans était définie par un état « symptomatique sous traitement durant la dernière année » ou une « aggravation sous traitement durant la dernière année », selon la classification du clinical outcome status (COS).

Les résultats ont démontré que sur les 224 patients inclus dans l'étude, plus d'un quart ont connu une évolution défavorable de la maladie sur une période de deux ans, et malheureusement, trois patients sont décédés. Les patients ayant un niveau de vie modeste étaient plus susceptibles de connaître une évolution défavorable. Même après avoir pris en compte d'autres facteurs tels que l'âge, le sexe et le tabagisme, le lien entre un niveau de vie modeste et une évolution défavorable est resté significatif.

En conclusion, cette étude suggère que le niveau socio-économique peut jouer un rôle dans l'évolution de la sarcoïdose pulmonaire. Cependant, d'autres recherches sont nécessaires pour mieux comprendre cette relation et pour identifier les mesures qui pourraient aider à améliorer le pronostic des patients atteints de sarcoïdose, quel que soit leur niveau de vie.

F. Mesli, L. Sesé, C. Cavalin, C. Rotenberg, D. Valeyre, C. Planès, H. Nunes, F. Jeny. Évaluation de l'impact du niveau de vie sur l'évolution de la sarcoïdose à 2 ans. CPLF 2024, AD02.

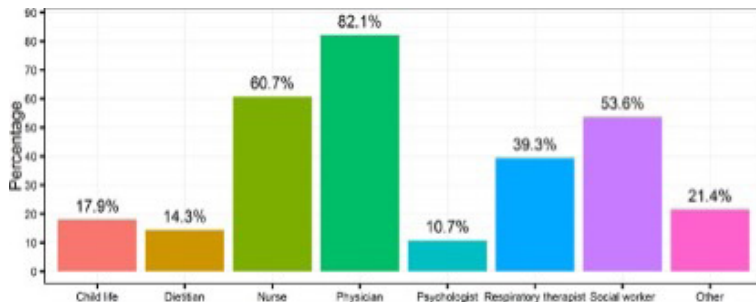
LA TRANSITION DE L'ENFANCE À L'ÂGE ADULTE DANS LES SOINS VENTILATOIRES

Par Sabrina BOUATIA

Le succès de la ventilation au long cours chez l'enfant repose sur des spécificités permettant l'intégration du support ventilatoire dans sa vie quotidienne, son évolution avec la croissance et la transition de la pédiatrie à la pneumologie qui doit être soigneusement préparée. En effet, la transition marque le passage des jeunes patients des services de prise en charge pédiatrique à ceux pour adultes. Les récentes études montrent une amélioration notable de la prise en charge ventilatoire, ce qui se traduit par de meilleurs taux de survie chez les jeunes patients.

Les équipes médicales, tant pédiatriques qu'adultes, ont dû adapter les soins (ventilation, ajustement des traitements, etc.), ce qui s'est révélé être un défi majeur. Assurer un suivi régulier et une bonne organisation lors de cette transition est essentiel pour éviter la perte de suivi des jeunes patients et leur désintérêt pour les traitements rapporte le Pr Hélène Prigent, pneumologue à l'hôpital Raymond-Poincaré de Garches (AP-HP).

Aux États-Unis, une étude publiée en 2015 a révélé des résultats surprenants. Sur les 29 centres, 18 ont confirmé que la transition enfant/adulte était effectuée selon les préférences du médecin ou de la famille, et dans 12 centres, les jeunes patients étaient suivis jusqu'à l'âge de 21 ans. De plus, 78 % des centres ont indiqué qu'il n'y avait pas de procédure formelle standardisée.



Pr Hélène Prigent - Implication multidisciplinaire dans le processus de transition enfant/adulte (USA)

Selon les recommandations canadiennes, la préparation à la transition enfant/adulte devrait commencer dès l'enfance, car c'est un processus continu qui nécessite l'implication des parents et des aidants.

Le Pr Prigent a également présenté les ressources mises en place en France par RespiFIL - ainsi que les autres groupes de travail sur la transition, notamment celui de l'interfilière.

CANCERS DU POUMON *EGFR*-MUTÉS ET POLLUTION : LES CHIFFRES FRANÇAIS

Par Sabrina BOUATIA

Dans les années 50, Richard Doll et Austin Bradford Hill, deux médecins anglais, ont posé la première hypothèse sur le lien entre le cancer du poumon, la pollution et le tabac, dans une publication du *BMJ*. Après des années de recherche, une méta-analyse *ESCAP* (European Study of Cohorts for Air Pollution Effects) en 2013 a confirmé le lien entre l'exposition à la pollution de l'air, plus particulièrement aux particules fines PM_{2,5}, et l'incidence du cancer du poumon. Une autre étude américaine, *ACS CPS-II*, a également confirmé le lien entre les PM_{2,5} et la mortalité par cancer du poumon dans une cohorte entière, et notamment chez des sujets non-fumeurs.

Les mécanismes physiopathologiques sous-tendant la relation entre la pollution et le cancer bronchopulmonaire demeurent largement méconnus. Mais en 2023, une étude, publiée dans la prestigieuse revue *Nature* a mis en lumière une association dose-dépendante entre l'exposition aux particules fines PM_{2,5} et l'incidence des adénocarcinomes pulmonaires *EGFR* mutés, notamment chez les non-fumeurs. Cette étude a révélé la présence significative de mutations de l'*EGFR* (18 %) et du *KRAS* (53 %) dans les tissus pulmonaires normaux.

Les nouvelles données françaises

En France, des initiatives ont également été entreprises dans le domaine de la recherche sur le lien entre la pollution et les cancers, notamment le cancer du poumon. La cohorte française KBP-2020 a englobé 8999 patients atteints de cancer du poumon, permettant la collecte de paramètres tels que l'exposition au PM_{2,5}, au PM₁₀ et à certains rayonnements ionisants. Les résultats de cette étude, présentés lors d'une session actualités du CPLF 2024, ont confirmé de manière convaincante l'association entre les PM_{2,5} et les mutations de l'*EGFR*. De plus, une autre association significative a été établie entre le gène *SKT11* et le radon.

Selon la classification de l'OMS, les particules PM_{2,5} sont classées comme un cancérigène avéré. Il est impératif de poursuivre l'appel à la réduction de la pollution atmosphérique à l'échelle mondiale, étant donné que 92 % de la population mondiale vit dans des zones où le niveau de PM_{2,5} dépasse les seuils recommandés par l'OMS. La confirmation de ces liens pourrait non seulement aider à évaluer les risques pré-test avant le dépistage, mais aussi ouvrir de nouvelles opportunités d'interventions thérapeutiques.

POUR UNE DÉCANULATION RÉUSSIE CHEZ LES PATIENTS ONDINE

Par Meryem SARI HASSOUN

Les patients atteints du syndrome d'Ondine (encore appelé syndrome d'hypoventilation centrale congénitale, CCHS) nécessitent d'être placés sous assistance ventilatoire à tout âge et à vie pour assurer les échanges gazeux et le développement neurocognitif. Deux modes de ventilation peuvent être utilisés : l'un invasif par trachéotomie et l'autre non invasif (VNI). Pour ceux ayant une trachéotomie, la transition vers la VNI est possible sous certaines conditions.

L'équipe du centre de référence constitutif des maladies respiratoires rares (RespiRare) de l'hôpital Robert Debré (AP-HP) rapporte son expérience de décanulation. En effet, identifier les critères favorables au sevrage de la trachéotomie est crucial pour la réussite du processus.

La décanulation est le processus qui consiste à retirer définitivement la canule de trachéotomie. Sur les dix dernières années, 16 patients ont subi une décanulation avec succès en suivant une procédure spécifique. L'âge médian lors de la décanulation était de 12,6 ans. Les échanges gazeux nocturnes n'ont pas significativement varié avant et après la décanulation, tandis que la pression positive expiratoire des voies aériennes et le temps inspiratoire ont augmenté significativement. La durée médiane de séjour à l'hôpital pour la décanulation était de 4 jours.

Cette étude souligne que la décanulation et la transition vers la VNI sont réalisables chez les enfants atteints du syndrome d'Ondine en utilisant une procédure bien définie. La décanulation doit être préparée et anticipée avec le patient et sa famille pour aboutir favorablement. Les paramètres cliniques et paracliniques ne sont pas les seuls éléments à prendre en considération et à évaluer ; il est essentiel d'être attentif à l'état psychoaffectif et social de l'enfant et de sa famille avant d'envisager la décanulation.

Pour + d'info :

Decannulation in congenital central hypoventilation syndrome.

*Ghelab Z, Bokov P, Teissier N, Micaelli D, Patout M, Hayotte A, Dauger S, Delclaux C, Dudoignon B. *Pediatr Pulmonol.* 2023 Jun;58(6):1761-1767.*

QUELS EFFETS DES MASQUES SUR LA VENTILATION CHEZ LES PATIENTS ONDINE ?

Par Meryem SARI HASSOUN

Rappelons que l'enjeu majeur de la respiration est le maintien de l'homéostasie gazeuse sanguine. Pour y parvenir, le système respiratoire fonctionne de concert avec le système circulatoire afin d'assurer perpétuellement des échanges gazeux dans le sens d'un apport d'O₂ aux cellules et de l'élimination du CO₂ produit. Ces échanges gazeux sont régis par la loi de Fick qui fait intervenir les gradients de pressions partielles (Pa) en O₂ (PaO₂) et CO₂ (PaCO₂) des compartiments alvéolo-capillaires. On parle de chémosensibilité (centrale ou périphérique) pour définir la capacité de l'organisme à intégrer des signaux chimiques (PaO₂, PaCO₂, pH), et à proposer de façon inconsciente et autonome une réponse comportementale adaptée.

Le syndrome d'Ondine est une maladie génétique rare causée par la mutation hétérozygote du gène *PHOX2B*. Le diagnostic de cette maladie est généralement suspecté chez le nouveau-né, dès ses premiers jours de vie. Il est souvent envisagé en raison de la persistance des difficultés respiratoires, entraînant une hypoventilation alvéolaire sévère et la nécessité d'une assistance ventilatoire mécanique inexplicable. La sévérité de l'hypoventilation est surtout prononcée pendant le sommeil lent, lorsque la fonction respiratoire dépend principalement des signaux métaboliques. En effet, la perte de chémosensibilité centrale au CO₂ caractéristique chez les patients Ondine empêche le système respiratoire de réguler efficacement la fréquence respiratoire, ce qui peut conduire à des arrêts respiratoires. Il est donc absolument vital pour les patients Ondine d'être placés sous assistance ventilatoire mécanique pendant le sommeil.

Avec l'avènement de la pandémie de Covid-19, l'utilisation généralisée des masques médicaux (MM), a suscité des interrogations quant à son impact chez les patients Ondine, en raison de leur sensibilité aux changements dans les échanges gazeux.

Dans cette étude menée par le Dr Benjamin Dudoignon et ses collaborateurs du centre de référence constitutif des maladies respiratoires rares (RespiRare) à l'hôpital Robert Debré (AP-HP), l'objectif était d'évaluer l'effet d'un MM sur les échanges gazeux et de déterminer le rôle de la chémoréactivité centrale et périphérique sur la pression partielle transcutanée en dioxyde de carbone (PtcCO₂) chez les patients Ondine.

Seize patients, dont 13 garçons, avec un âge moyen de 10,2 ans (plage : 7,5-18,5 ans), ont été inclus dans l'étude. L'utilisation des MM a entraîné une augmentation significative de la PtcCO₂ chez les patients atteints du syndrome d'Ondine. La réactivité périphérique aux stimuli chimiques était corrélée aux variations de PtcCO₂ induites par les MM, tandis que la réactivité centrale ne l'était pas.

Cette recherche met en lumière l'impact négatif de l'utilisation des MM sur les échanges gazeux chez les patients atteints du syndrome d'Ondine. Ces résultats soulignent l'importance d'une approche individualisée dans la prise en charge de ces patients, surtout lorsqu'ils doivent porter des MM. Des investigations supplémentaires pourraient se concentrer sur des stratégies d'adaptation, comme le développement de MM spécialement conçus pour garantir une ventilation adéquate tout en fournissant une protection contre les agents pathogènes. De plus, l'exploration d'options alternatives de traitement ou de protection respiratoire pour ces patients pourrait être envisagée.

Pour + d'info :

Effect of Facemask in Congenital Central Hypoventilation Syndrome.

Dudoignon B, Patout M, Couque N, Delclaux C, Bokov P. Respiration. 2023;102(12):991-994.

AIRLEAF™, UN NOUVEAU TRAITEMENT DANS LA BRONCHIECTASIE ?

Par *Meryem SARI HASSOUN*

La bronchiectasie est une maladie pulmonaire hétérogène caractérisée par une inflammation chronique, des infections, une production excessive de mucus, des difficultés à éliminer les sécrétions et des lésions pulmonaires progressives. Ces caractéristiques interagissent dans un « tourbillon vicieux », entraînant des exacerbations et une diminution de la fonction pulmonaire avec une morbidité et une mortalité associées.

L'inflammation est due à un déséquilibre entre les protéases à sérine de neutrophiles (élastase (NE), cathepsine C (CatC) et protéase 3 (PR3)) et leurs anti-protéases. Actuellement, aucun médicament n'est approuvé pour traiter la bronchiectasie, ce qui souligne un besoin urgent de nouveaux traitements capables de réduire l'inflammation et d'améliorer les symptômes et la qualité de vie des patients. Récemment, James D. Chalmers et son équipe ont publié de nouveaux résultats précliniques et de phase I¹ du BI 1291583 (Airleaf™), un nouvel inhibiteur de la CatC qui a le potentiel de réduire l'activation des protéases à sérine de neutrophiles chez les patients atteints de bronchiectasie. En effet, ce composé se distingue par son haut degré d'inhibition de la CatC, entraînant une réduction significative de la NE et de la PR3 de manière dose-dépendante. De plus, il présente un profil de sécurité favorable, une bonne tolérance et une absorption rapide.

À ce jour, seuls deux autres inhibiteurs de la CatC ont atteint les essais cliniques chez les patients. **HSK31858** est évalué dans un essai de phase II chez des patients atteints de bronchiectasie, et le **brensocatib**, un inhibiteur oral et réversible, est actuellement évalué dans un essai de phase III. **Un essai de phase II²**, international du BI 1291583 (Airleaf™) est en cours. Environ 240 adultes atteints de bronchiectasie de causes multiples seront répartis au hasard pour recevoir soit un placebo une fois par jour, soit du BI 1291583 à des doses de 1 mg, 2,5 mg ou 5 mg. L'objectif principal est d'évaluer les trois doses orales de BI 1291583 par rapport au placebo sur le temps jusqu'à la première exacerbation pulmonaire à la semaine 48. Pour évaluer l'efficacité du traitement, les chercheurs observeront le nombre d'épisodes d'exacerbation, les symptômes ressentis par les patients, ainsi que les tests de la fonction respiratoire. La sécurité du médicament sera également évaluée en surveillant les effets secondaires. Si l'efficacité et la sécurité sont démontrées, les résultats appuieront des investigations supplémentaires du BI 1291583 dans des essais de phase III.

Pour + d'info :

1. [The preclinical and Phase 1 development of the novel oral cathepsin C inhibitor BI 1291583.](#)

Chalmers JD, Badorrek P, Diefenbach C, et al. *ERJ Open Res* 2024; in press

2. [A Phase 2 randomised study to establish efficacy, safety and dosing of a novel oral cathepsin C inhibitor, BI 1291583, in adults with bronchiectasis: Airleaf.](#)

Chalmers JD, Gupta A, Chatimall SH, Armstrong A, Eickholz P, Hasegawa N, McShane PJ, O'Donnell AE, Shteinberg M, Watz H, Eleftheraki A, Diefenbach C, Sauter W. *ERJ Open Res.* 2023 Jun 26;9(3):00633-2022

DCP : DES MUTATIONS DU GÈNE *DNAAF6* SOUS SURVEILLANCE ?

Par Meryem SARI HASSOUN

La dyskinésie ciliaire primitive (DCP) est une maladie respiratoire rare d'origine génétique, qui 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.

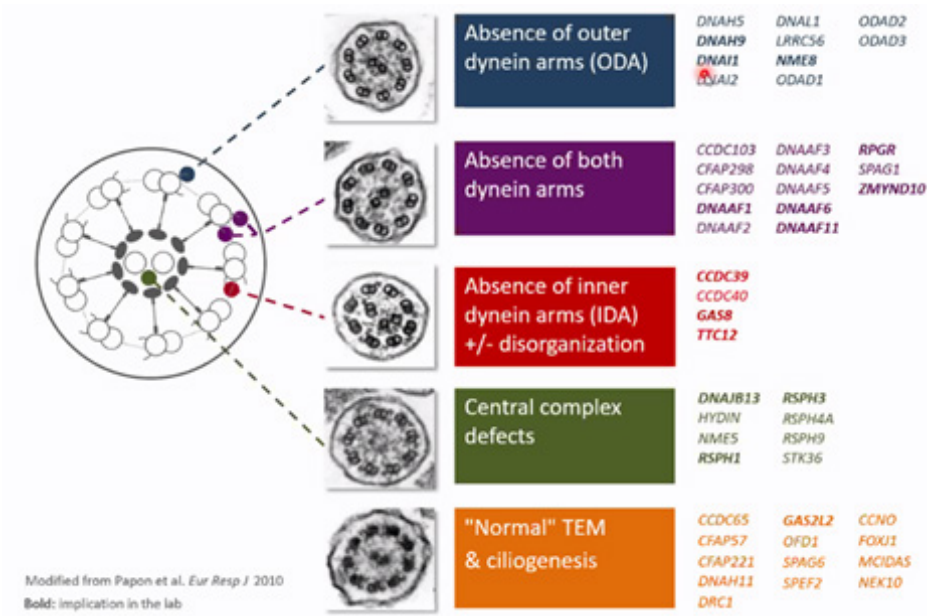
La génétique de la DCP évolue constamment grâce aux avancées des techniques moléculaires. Plus de 56 gènes ont ainsi été identifiés comme impliqués dans cette maladie. Le gène *DNAAF6*, aussi connu sous le nom de *DNAL1*, est situé sur le chromosome sexuel X, ce qui signifie qu'il se transmet selon un mode récessif lié à l'X. Les mutations pathogènes dans le gène *DNAAF6* entraînent l'absence ou le dysfonctionnement des bras de dynéine des cils, indispensables au mouvement et au transport des particules et des fluides dans les voies respiratoires.

Jusqu'à présent, seuls les patients de sexe masculin ont été identifiés comme porteurs de mutations pathogènes dans le gène *DNAAF6* lié au chromosome X. Néanmoins, leurs mères hétérozygotes sont considérées comme en bonne santé. Une étude menée par l'équipe du Dr Marie Legendre, généticienne au centre de référence constitutif des maladies respiratoires rares (RespiRare) à l'hôpital Armand Trousseau (AP-HP), a évalué les conséquences cliniques et ciliaires possibles de l'inactivation du chromosome X (XCI) chez ces mères.

L'inactivation du chromosome X est un processus biologique chez les femelles mammifères qui équilibre l'expression génique entre les sexes. Il se produit au cours du développement embryonnaire et implique l'inactivation aléatoire et irréversible d'un des deux chromosomes X dans chaque cellule somatique de la femelle. Cela évite une surproduction de protéines par rapport aux mâles, qui n'ont qu'un seul chromosome X actif. Parfois, ce processus peut être déséquilibré, ce qui peut affecter l'expression génique et jouer un rôle dans certaines maladies génétiques.

Les modèles d'XCI de six mères de patients masculins atteints de DCP liée à des mutations du gène *DNAAF6* ont été examinés. Les phénotypes des mères variaient de l'absence de symptômes à des manifestations respiratoires légères à sévères.

Cette étude souligne l'importance de rechercher les mutations pathogènes hétérozygotes dans le gène *DNAAF6* chez toutes les femmes apparentées à des patients masculins atteints de DCP liée à *DNAAF6*, ainsi que chez les femmes qui consultent pour des symptômes respiratoires chroniques légers. Leurs résultats démontrent également qu'environ un tiers (allant de 20 % à 50 %) de cellules ciliées normales des voies respiratoires peut suffire à prévenir une forme sévère de DCP, ouvrant ainsi la voie à de futures thérapies géniques.



Dr Marie Legendre - Phénotypes ultrastructuraux ciliaires des DCP et gènes s'y rapportant*

Pour + d'info :

[*Skewed X-chromosome inactivation drives the proportion of DNAAF6-defective airway motile cilia and variable expressivity in primary ciliary dyskinesia.*](#)

Thomas L, Cuisset L, Papon JF, Tamalet A, Pin I, Abou Taam R, Faucon C, Montantin G, Tissier S, Duquesnoy P, Dastot-Le Moal F, Copin B, Carion N, Louis B, Chantot-Bastaraud S, Siffroi JP, Mitri R, Coste A, Escudier E, Thouvenin G, Amselem S, Legendre M.

[**Atelier sur la génétique des Dyskinésies Ciliaires Primitives avec le Dr Marie Legendre - 7 juillet 2021*](#)

DCP : VERS UNE INFORMATION PRÉCOCE SUR LA FERTILITÉ ?

Par Meryem SARI HASSOUN

Les soins de fertilité revêtent une importance cruciale pour les personnes atteintes de dyskinésie ciliaire primitive (DCP). Pourtant, une récente étude publiée dans le *Pediatric Pulmonology* révèle que ces personnes sont rarement orientées vers des spécialistes de la fertilité.

Un questionnaire en ligne a été soumis au COVID-PCD Patient Advisory Group, un groupe consultatif international composé de patients atteints de DCP. Ce groupe joue un rôle crucial dans la recherche en partageant leurs expériences vécues, leurs préoccupations et leurs besoins spécifiques liés à cette maladie rare.

Sur les 384 répondants, 266 étaient des adultes (âge médian de 44 ans, dont 68 % de femmes), 16 étaient des adolescents et 102 étaient des parents d'enfants atteints de DCP. Seule la moitié des adultes ont consulté des spécialistes de la fertilité à un âge médian de 30 ans, soit en moyenne 10 ans après le diagnostic de DCP. Seuls 12 % ont été orientés vers des spécialistes par leur médecin traitant. Les visites chez les spécialistes étaient plus fréquentes chez les adultes ayant tenté de concevoir un enfant et chez ceux pour qui la fertilité était primordiale, mais moins chez les femmes. Seulement 56 % des participants ayant discuté de la fertilité avec des professionnels de la santé étaient satisfaits des informations reçues.

Ces résultats soulignent la nécessité de standardiser les soins prodigués par les spécialistes de la fertilité pour les patients atteints de DCP. Les médecins traitants devraient également fournir des informations sur la fertilité dès le diagnostic chez les adolescents ou lors de la transition vers les soins adultes.

Pour + d'info :

[Fertility care among people with primary ciliary dyskinesia.](#)

Schreck LD, Goutaki M, Jörger P, Dexter K, Manion M, Christin-Maitre S, Maitre B; COVID-PCD Patient Advisory Group; Kuehni CE, Pedersen ESL. *Pediatr Pulmonol.* 2024 Feb;59(2):281-290.

FPI : LA MORPHINE, UNE ARME CONTRE LA TOUX ?

Par Meryem SARI HASSOUN

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie pulmonaire rare souvent accompagnée d'une toux invalidante, pour laquelle les options thérapeutiques restent limitées.

L'étude **PACIFY COUGH** de phase II réalisée dans trois centres au Royaume-Uni dont les résultats ont été publiés très récemment dans le *Lancet Respiratory Medicine*, est la première à rapporter un bénéfice de la morphine dans la toux liée à la FPI. 44 patients atteints de FPI (diagnostiqués depuis moins de 5 ans), âgés de 40 à 90 ans, présentant une toux persistante depuis au moins 8 semaines, ont été inclus. Ils ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir soit un placebo, soit de la morphine à libération contrôlée par voie orale (à la dose de 5 mg deux fois par jour), pendant 14 jours, suivie d'un changement de traitement après une période de lavage de 7 jours. L'efficacité du traitement a été évaluée en mesurant la fréquence de la toux objective à l'aide d'un dispositif d'enregistrement numérique ambulatoire spécialement conçu avec un microphone de revers et un capteur de contact appliqué au sternum.

La morphine a réduit la fréquence de la toux objective de 39,4 % par rapport au placebo après 14 jours de traitement. En effet, la fréquence moyenne de la toux pendant la journée est passée de 21,6 toux par heure à 12,8 toux par heure avec la morphine, tandis que la fréquence de la toux n'a pas changé avec le placebo. Les effets indésirables étaient principalement légers à modérés et incluaient des nausées et une constipation.

Cette étude démontre que la morphine à faible dose peut être efficace pour réduire la toux chez les patients atteints de FPI. En effet, ces résultats sont importants pour près de 85 % de patients atteints de FPI et affectés par la toux, de même que pour les praticiens impliqués dans leur prise en charge. Les améliorations notables tant au niveau de la toux subjective qu'objective, ainsi que les bénéfices observés en termes de qualité de vie avec l'utilisation de la morphine suggèrent que ce médicament offre une option thérapeutique prometteuse. Toutefois, des études à plus long terme sont nécessaires afin d'évaluer la durabilité des effets de la morphine et l'impact global de l'amélioration de la toux sur l'évolution de la maladie.

Pour + d'info :

[Morphine for treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis \(PACIFY COUGH\): a prospective, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, two-way crossover trial.](#)

Wu Z, et al. *Lancet Respir Med.* 2024.

LE BI 1015550, EN PHASE III DANS LE TRAITEMENT DE LA FPI

Par Meryem SARI HASSOUN

Le BI 1015550 est un inhibiteur oral préférentiel de la phosphodiesterase 4B (PDE4B). Dans des études précliniques, le BI 1015550 a été associé à des effets anti-inflammatoires et antifibrotiques dans des modèles *in vitro* et *in vivo* de fibrose pulmonaire, et a démontré des effets synergiques potentiels avec le nintédanib sur la prolifération des fibroblastes. Dans l'essai de **phase I**, le BI 1015550 a montré une sécurité et une tolérance acceptables chez des adultes en bonne santé et chez des patients atteints de FPI. Dans un essai de **phase II**, l'efficacité et la sécurité de BI 1015550 ont été évaluées chez 147 patients atteints de FPI. Le BI 1015550 à une dose de 18 mg deux fois par jour a empêché le déclin de la fonction respiratoire après 12 semaines et a présenté un profil de sécurité acceptable à la fois en monothérapie et associé au traitement antifibrosant.

Un essai de phase III, international, contrôlé par placebo, en double aveugle est en cours. Les patients sont répartis au hasard pour recevoir 9 mg ou 18 mg de BI 1015550 ou un placebo deux fois par jour pendant au moins 52 semaines, stratifiés par l'administration d'un antifibrosant (nintédanib/pirféridone *versus* aucun). Le critère d'évaluation principal est la variation de la capacité vitale forcée (CVF) à la semaine 52. Le critère d'évaluation secondaire clé est un composite du temps jusqu'à la première exacerbation aiguë de la FPI, de l'hospitalisation due à une cause respiratoire ou du décès pendant la durée de l'essai.

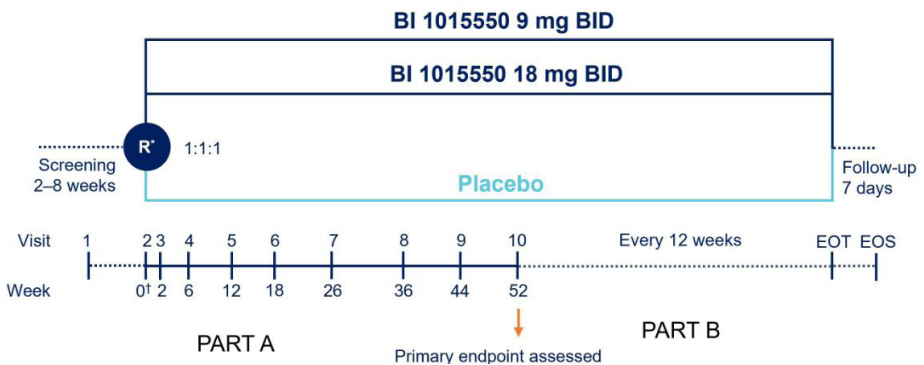


Schéma de l'étude FIBRONEER-IPF

Pour + d'info :

[Design of a phase III, double-blind, randomised, placebo-controlled trial of BI 1015550 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis \(FIBRONEER-IPF\).](#)

Richeldi L, Azuma A, Cottin V, Kreuter M, Maher TM, Martinez FJ, Oldham JM, Valenzuela C, Gordat M, Liu Y, Stowasser S, Zoz DF, Wijnsbeek MS. *BMJ Open Respir Res.* 2023 Aug;10(1):e001563.

L'ESSAI STARScape : ÉCHEC DU ZINPENTRAXIN ALFA DANS LE TRAITEMENT DE LA FPI

Par Meryem SARI HASSOUN

Une étude de **phase II** a rapporté un bénéfice clinique du Zinpentraxin alfa chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) après 28 semaines de traitement.

Fort de ce constat, un essai pivot de **phase III**, en double aveugle, contrôlé par placebo a été mené dans 275 centres répartis dans 29 pays. Au total 664 patients FPI ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit un placebo, soit du Zinpentraxin alfa à une dose de 10 mg/kg toutes les quatre semaines, pendant 52 semaines.

L'essai a été interrompu prématurément après une analyse préliminaire qui a démontré l'absence de bénéfice du Zinpentraxin alfa par rapport au placebo. Les niveaux de la capacité vitale forcée (CVF) étaient similaires entre le groupe placebo et le groupe Zinpentraxin alfa. De plus, aucun effet notable du traitement n'a été observé sur les critères d'évaluation secondaires (tels que la distance de marche de six minutes, etc.). Dans l'ensemble, 72,3% et 74,6% des patients recevant respectivement le placebo et le Zinpentraxin alfa ont présenté ≥ 1 événement indésirable.

Une analyse post-hoc a révélé qu'une baisse extrême de la CVF chez deux patients du groupe placebo avait contribué au bénéfice clinique observé avec le Zinpentraxin alfa lors de la phase II.

Les auteurs concluent que le traitement par Zinpentraxin alfa n'a pas apporté de bénéfice aux patients atteints de FPI par rapport au placebo. Les leçons tirées de cette étude pourraient éclairer les futures décisions en matière d'essais cliniques dans le cadre de cette maladie rare.

Pour + d'info :

[Zinpentraxin Alfa for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The Randomized Phase III STARScape Trial.](#)

Richeldi L, Schiffman C, Behr J, Inoue Y, Corte TJ, Cottin V, Jenkins RG, Nathan SD, Raghu G, Walsh SLF, Jayia PK, Kamath N, Martinez FJ. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024 Feb 14.

FIBROSE PULMONAIRE PROGRESSIVE : LE NINTÉDANIB TESTÉ SUR LES SYMPTÔMES

Par Meryem SARI HASSOUN

La dyspnée (l'essoufflement), la toux et la fatigue peuvent avoir un impact négatif sur la qualité de vie des patients atteints de fibrose pulmonaire. Les approches actuelles de la prise en charge de cette maladie rare visent à ralentir la progression de la maladie, à minimiser les symptômes et à préserver la qualité de vie des patients. Le questionnaire « *Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF)* » a été développé pour évaluer les symptômes et leurs impacts chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et d'autres formes de maladies pulmonaires interstitielles fibrosantes progressives (appelées fibrose pulmonaire progressive (FPP)).

Dans cette récente étude publiée dans l'*European Respiratory Journal*, les investigateurs de l'essai INBLUID ont mis en lumière les effets bénéfiques du nintédanib, un traitement antifibrosant, chez les patients atteints de FPP autre que la FPI. En plus de ralentir le déclin de la capacité vitale forcée (CVF), le nintédanib a également démontré sa capacité à réduire l'aggravation des symptômes tels que la dyspnée, la fatigue et la toux, tout en réduisant l'impact global de la maladie pendant une période de 52 semaines. Autant d'effets positifs que l'équipe de recherche a pu affirmer, par l'évaluation des questionnaires L-PF remplis par les participants au début de l'étude et aux semaines 12, 24, 36 et 52.

Cette analyse approfondie a permis de mettre en évidence les bénéfices tangibles que le nintédanib apporte non seulement en termes de maintien de la fonction pulmonaire, mais aussi en améliorant la qualité de vie des patients.

Pour + d'info :

[*Effects of nintedanib on symptoms in patients with progressive pulmonary fibrosis.*](#)

Wijisenbeek M, Swigris JJ, Inoue Y, Kreuter M, Maher TM, Suda T, Baldwin M, Mueller H, Rohr KB, Flaherty KR, INBUILD Trial Investigators. *Eur Respir J.* 2024 Feb 1;63(2):2300752.

LES DONNÉES DU REGISTRE FRANÇAIS DE L'HYPERTENSION PULMONAIRE ÉCLAIRENT LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE VEINO-OCCLUSIVE PULMONAIRE

Par Meryem SARI HASSOUN

La maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP) est une forme particulièrement sévère d'hypertension pulmonaire due à une obstruction vasculaire prédominant sur les veines et veinules des poumons. Elle entraîne des symptômes très proches de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique (HTAP) dont elle est difficile à différencier sur le plan clinique. Cette forme d'hypertension pulmonaire est redoutable, en particulier car elle peut s'aggraver avec les traitements utilisés dans l'HTAP avec un risque d'œdème pulmonaire et de détérioration clinique sous traitement. Par conséquent, aucune thérapie fondée sur des preuves n'est recommandée dans ce contexte et la transplantation pulmonaire est l'option thérapeutique privilégiée pour les patients éligibles.

C'est en analysant les données de 327 patients MVOP inclus dans le registre français de l'hypertension pulmonaire entre 2006 et 2021, que l'équipe du centre de référence coordonnateur de l'hypertension pulmonaire (PulmoTension) de l'hôpital Bicêtre (AP-HP) en collaboration avec les équipes des centres du réseau français de l'hypertension pulmonaire, ont démontré que la stratification du risque en 4 strates (bas risque, intermédiaire bas, intermédiaire haut, haut risque) émise par l'ESC/ERS est prometteuse dans la prédiction du pronostic de survie, tant au début qu'au cours du suivi des patients MVOP. En effet, la stratification est utile pour le suivi des patients et aide le clinicien à déterminer la conduite à tenir en fonction du risque. Ils ont également confirmé que cette maladie est associée à un pronostic plus sombre que l'HTAP. De même, les patients MVOP présentant un statut de bas risque ou intermédiaire bas ont une survie globale médiocre. De plus, contrairement à l'HTAP, les stratégies thérapeutiques initiales n'ont pas un impact significatif sur le pronostic.

Cette étude soutient l'approche d'évaluation des risques dans la MVOP. Il convient de noter que plusieurs méthodes d'évaluation des risques pourraient être utilisées. L'évaluation des risques est utile pour identifier les patients MVOP les plus sévères et déterminer les candidats pour une transplantation pulmonaire.

Pour + d'info :

[Outcomes and risk assessment in pulmonary veno-occlusive disease.](#)

Boucly A, Solinas S, Beurnier A, Jais X, Keddache S, Eyries M, Seferian A, Jevnikar M, Roche A, Bulifon S, Bourdin A, Chaouat A, Cottin V, Bertoletti L, Savale L, Humbert M, Sitbon O, Montani D. *ERJ Open Res.* 2024 Jan 15;10(1):00612-2023.

UNE DESCRIPTION DE L'HTAP NOUVELLEMENT DIAGNOSTIQUÉE CHEZ L'ENFANT À PARTIR DU REGISTRE TOPP

Par Meryem SARI HASSOUN

Le registre Tracking Outcomes and Practice in Pediatric Pulmonary Hypertension (TOPP) est une base de données internationale, mise en place en 2007, visant à recueillir les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques, et cliniques des enfants (de moins de 18 ans), atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). En effet, en réunissant des données provenant de 33 centres répartis dans 20 pays, le registre TOPP vise à améliorer la compréhension de la maladie, à identifier les meilleures pratiques cliniques et à améliorer la prise en charge des enfants atteints d'HTAP.

Des progrès considérables ont été réalisés dans la prise en charge de l'HTAP pédiatrique au cours des dernières décennies. Des évaluations rétrospectives ont suggéré que le pronostic de l'HTAP pédiatrique s'est amélioré depuis la disponibilité des médicaments ciblant l'HTAP. Cependant, les taux de survie des cohortes précédemment publiées dans l'HTAP pédiatrique sont obscurcis par un biais de survie en raison de l'inclusion à la fois de patients prévalents (précédemment diagnostiqués) et incidents (nouvellement diagnostiqués).

À partir du registre TOPP, les investigateurs se sont attachés à décrire le pronostic à long terme et les prédicteurs dans cette grande cohorte de patients HTAP pédiatriques, nouvellement diagnostiqués. Au total, 531 enfants atteints d'HTAP confirmée, âgés de ≥ 3 mois et < 18 ans ont été inclus, de 2008 à 2015. Parmi eux, les données de 242 enfants HTAP nouvellement diagnostiqués et ayant au moins une visite de suivi ont été analysées. Au cours du suivi à long terme, nous avons observé que sur les 242 enfants récemment diagnostiqués avec une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), 42 (17,4 %) sont décédés. De plus, 9 enfants (3,7 %) ont nécessité une transplantation pulmonaire, 3 (1,2 %) ont subi une septostomie atriale, et 9 (3,7 %) ont eu recours à une palliation par shunt de Potts. Concernant la survie sans événement défavorable, les chiffres à un an, trois ans et cinq ans étaient respectivement de 83,9 %, 75,2 % et 71,8 %. En général, les enfants avec des shunts cardiaques ouverts (non réparés ou résiduels) ont eu les meilleurs taux de survie.

Par ailleurs, certains facteurs tels qu'un âge plus jeune, une classe fonctionnelle plus sévère selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et une résistance vasculaire pulmonaire plus élevée sont prédictifs d'un pronostic défavorable à long terme, permettant ainsi d'identifier les enfants HTAP qui nécessiteraient une surveillance et une prise en charge particulièrement attentives.

Il est à noter que certaines données cliniques n'ont pas été collectées dans ce registre, telles que les modalités d'imagerie, les tests génétiques, l'évaluation des biomarqueurs sériques et les changements dans les stratégies thérapeutiques. Par conséquent, ces facteurs n'ont pas pu être analysés pour leur valeur pronostique.

En résumé, cette étude fournit des informations cruciales sur l'évolution de l'HTAP chez les enfants nouvellement diagnostiqués. Ces résultats permettront d'identifier les enfants qui pourraient avoir besoin d'un suivi plus étroit ou de traitements spécifiques pour améliorer leur survie et leur qualité de vie.

Pour + d'info :

[Long-term outcome of children with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension: results from the global TOPP registry.](#)

Ploegstra MJ, Ivy DD, Beghetti M, Bonnet D, Alehan D, Ablonczy L, Mattos S, Bowers D, Humpl T, Berger RMF; TOPP Investigators. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2024 Jan 12;10(1):66-76.

LE TRÉPROSTINIL INHALÉ DANS L'HYPERTENSION PULMONAIRE ASSOCIÉE À UNE MALADIE PULMONAIRE INTERSTITIELLE : UN RAYON D'ESPOIR SUR UN NUAGE TRÈS SOMBRE

Par Meryem SARI HASSOUN

L'hypertension pulmonaire (HTP) associée à une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) est classée comme une HTP de groupe 3, c'est-à-dire une HTP associée à une maladie pulmonaire chronique et/ou à une hypoxie. Chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), l'HTP est une complication fréquente à un stade avancé de la maladie, ou lorsque l'emphysème est associé, comme dans le syndrome emphysème-fibrose (SEF) ¹.

Dans la prise en charge de l'HTP associée aux PID, l'accent est mis sur l'optimisation de la maladie respiratoire chronique, notamment par l'administration de l'oxygène, le traitement du syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil, le sevrage tabagique et la réadaptation respiratoire. En cas de persistance de signes évocateurs d'une HTP sévère ou dans le cadre d'une évaluation pré-transplantation, un cathétérisme cardiaque droit peut être envisagé, à condition que le patient soit stable.

Malgré de nombreux essais thérapeutiques portant sur les médicaments traditionnels de l'HTAP, tels que le bosentan, l'ambrisentan, le tadalafil, menés à la fois dans les PID indépendamment de la présence d'une HTP et dans l'HTP associée aux PID, toutes les études de phase II et III ont connu des échecs jusqu'en 2021. Cependant, l'essai **INCREASE** représente un nouvel espoir thérapeutique. Cette étude, publiée en 2021, était multicentrique, randomisée et contrôlée en double aveugle, et comparait l'administration de tréprostinil inhalé *versus* un placebo chez des patients atteints d'HTP sévère associée aux PID. Le test de marche de 6 minutes réalisé à 16 semaines, a montré une amélioration significative dans le groupe recevant le tréprostinil inhalé. De surcroît, le taux de NT-pro-BNP était significativement réduit dans ce groupe. La tolérance du traitement était globalement satisfaisante, avec principalement des effets secondaires tels que la toux, les céphalées, etc.

La poursuite de l'étude en mode ouvert, démontre une tolérance satisfaisante du tréprostinil inhalé, un maintien de la capacité d'exercice à la semaine 40 et une augmentation du VEMS.

Pour + d'info :

1. [Inhaled treprostinil for interstitial lung disease-associated pulmonary hypertension: a silver lining on a very dark cloud](#). Cottin V, Valenzuela C, Humbert M. *Eur Respir J*. 2023 Jun 29;61(6):2300944.

2. [Long-term inhaled treprostinil for pulmonary hypertension due to interstitial lung disease: INCREASE open-label extension study](#).

Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Engel P, Bajwa A, Ravichandran A, et al. *Eur Respir J*. juin 2023;61(6):2202414.

QUE RÉVÈLENT LES RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES DE L'ESSAI HEMA-HTP ?

Par Meryem SARI HASSOUN

Les anticoagulants sont utilisés chez près de la moitié des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et constitue le pilier du traitement de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC). Cependant, la tolérance à long terme de la thérapie anticoagulante dans ces populations reste floue.

L'essai **HEMA-HTP**, multicentrique, prospectif, mené actuellement dans les centres du réseau français de l'hypertension pulmonaire (PulmoTension), coordonné par le Pr Laurent Bertoletti, centre de compétence de l'hypertension pulmonaire au CHU de Saint-Étienne, évalue le risque d'hémorragie majeure (selon la définition de l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH)) sous traitement anticoagulant oral chez des patients atteints d'HTAP ou d'HTP-TEC, suivis pendant un an.

Parmi les 203 patients inclus (88 HTAP, 115 HTP-TEC), des hémorragies majeures ont été signalées chez 14 % de patients atteints d'HTAP et 9 % de patients atteints d'HTP-TEC. Les auteurs rapportent que le suivi est encore en cours pour 16 patients.

Cette analyse intermédiaire indique un risque d'hémorragie qui peut être fatal chez les patients atteints d'HTAP ou d'HTP-TEC sous traitement anticoagulant. Une fois le suivi complet réalisé et l'adjudication indépendante des événements effectuée, une analyse approfondie des facteurs de risque permettra de mieux comprendre les déterminants des hémorragies majeures dans cette population. Ces données pourraient informer les décisions thérapeutiques futures et contribuer à l'élaboration de recommandations cliniques plus précises pour la gestion du risque hémorragique chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire.

Pour + d'info :

[Bleeding under anticoagulant therapy in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: preliminary results from the HEMA-HTP study.](#)

Bezzeghoud S, Bouvaist H, Ahmad K et al. *European Respiratory Journal* 2023 62: PA5182.

FAUT-IL ASSOCIER LES INHIBITEURS DU VEGF ET/OU DES INHIBITEURS DU POINT DE CONTRÔLE IMMUNITAIRE DANS LE TRAITEMENT DE LA PRR ?

Par Meryem SARI HASSOUN

La papillomatose respiratoire récurrente (PRR) est une maladie respiratoire rare, causée par une infection à *Papillomavirus humain* (HPV, pour Human Papilloma Virus). Elle est caractérisée par le développement de tumeurs bénignes (non cancéreuses) appelées papillomes : petites masses de tissu mou ressemblant à de petits choux fleurs dans les voies aériennes.

Les papillomes se forment dans le larynx et touchent le plus souvent les cordes vocales, les plis ventriculaires, la sous-glote et la surface laryngée de l'épiglotte, ce qui définit la papillomatose laryngée. Cependant, ils peuvent aussi se développer dans n'importe quelle partie des voies aériennes et s'étendre aux voies aériennes inférieures – sous glottique, c'est-à-dire à l'arbre trachéo-bronchique et au tissu pulmonaire.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement curatif de la PRR. Dans le cas de papillomes laryngés, les techniques de destruction mécanique constituent le traitement de base, qui vise à enlever complètement les papillomes (sous anesthésie générale ou parfois locale chez les adultes) tout en préservant les tissus sains. Dans certains cas, des traitements médicamenteux sont proposés, tels que les nouvelles thérapies systémiques, à savoir les inhibiteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), qui montrent des promesses significatives.

Dans cette étude, les chercheurs ont exploré la possibilité d'associer des inhibiteurs du VEGF et/ou des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire dans le traitement de la PRR. Leurs découvertes mettent en évidence une augmentation des niveaux de plusieurs cibles de régulation immunitaire et du VEGF dans les tissus papillomateux. Certains de ces marqueurs sont déjà ciblés par de nouvelles immunothérapies disponibles ou en cours de développement, ce qui justifie d'envisager ces traitements systémiques chez des patients sélectionnés atteints de PRR, en complément des inhibiteurs du VEGF.

Pour + d'info :

[Profiling of VEGF Receptors and Immune Checkpoints in Recurrent Respiratory Papillomatosis.](#)

Lam B, Miller J, Kung YJ, Wu TC, Hung CF, Roden RBS, Best SR. *Laryngoscope*. 2024 Jan 9. doi: 10.1002/lary.31253.

LE BEVACIZUMAB : UN ESPOIR DANS LA PRR AVEC ATTEINTE PULMONAIRE ?

Par Meryem SARI HASSOUN

L'atteinte pulmonaire de la PRR est la manifestation la plus rare et la plus morbide de la PRR. Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement curatif de la PRR. Dans certains cas, des traitements médicamenteux sont proposés tel que le Bevacizumab (un anticorps anti-VEGF), mais les données sur son efficacité dans la PRR pulmonaire restent limitées.

Une équipe américaine a évalué la réponse au traitement par le Bevacizumab chez 12 patients atteints de PRR pulmonaire. 33,3% étaient des hommes et 91,7% étaient des patients atteints de PRR à début juvénile. Tous présentaient une PRR laryngée, trachéale et pulmonaire. L'âge médian (intervalle) lors de la première perfusion de Bevacizumab était de 48,1 (19,5-70,2) ans. Une progression vers une malignité pulmonaire a été identifiée chez 25% des patients, 2 avant l'initiation et 1 après l'arrêt complet de la thérapie par le Bevacizumab. Des symptômes cliniques tels que la dyspnée et la dysphagie et/ou l'odynophagie ont significativement diminué après le traitement par le Bevacizumab.

Les auteurs concluent à l'efficacité du Bevacizumab pour stabiliser la progression, même dans les cas les plus graves de PRR, avec à la fois une réduction de l'atteinte laryngée et trachéale ainsi qu'une réponse stable à partielle de l'atteinte pulmonaire chez la majorité des patients.

Pour + d'info :

[*Efficacy of Systemic Bevacizumab for Recurrent Respiratory Papillomatosis with Pulmonary Involvement.*](#)

So RJ, Hidalgo Lopez JC, Ballestas SA, Klein AM, Steuer C, Shin DM, Abousaud M, Teng Y, Saba NF, Tkaczuk AT, Schaefer ES, Seiwert TY, McClellan K, Best SR. *Laryngoscope.* 2024 Feb;134(2):577-581.

ESTIMATION DE L'EFFET DU NINTÉDANIB SUR LA CVF CHEZ LES ENFANTS ET LES ADOLESCENTS ATTEINTS DE MALADIE PULMONAIRE INTERSTITIELLE FIBROSANTE À L'AIDE D'UNE APPROCHE STATISTIQUE BAYÉSIENNE*

Par Meryem SARI HASSOUN

Les PID fibrosantes de l'enfant sont rares ce qui rend difficile la réalisation d'essais cliniques avec suffisamment de participants pour obtenir des résultats statistiquement significatifs. Dans l'essai InPedILD, portant sur 39 enfants et adolescents atteints de PID fibrosantes, il a été observé un avantage numérique du nintédanib par rapport au placebo sur le changement de la capacité vitale forcée (CVF) sur 24 semaines.

Pour évaluer plus précisément l'effet du nintédanib sur la capacité respiratoire des enfants, les chercheurs ont utilisé une approche statistique appelée méthode bayésienne. Ils ont combiné les données issues des essais réalisés chez les adultes avec celles de l'essai InPedILD pour estimer l'efficacité du nintédanib chez les enfants et les adolescents atteints des PID fibrosantes. Cette analyse a montré une légère amélioration de la CVF chez les enfants traités par le nintédanib par rapport à ceux sous placebo, avec une forte probabilité que le nintédanib soit plus efficace que le placebo.

Ces résultats, corroborés par les données de sécurité recueillies lors de l'essai InPedILD, appuient l'utilisation du nintédanib chez les enfants et les adolescents atteints de PID fibrosantes.

*L'approche bayésienne est une méthode d'analyse statistique qui intègre à la fois les connaissances préalables et les nouvelles données pour parvenir à des estimations plus précises et plus informatives. Elle est particulièrement utile lorsque les échantillons de données sont limités ou lorsque des informations *a priori* sont disponibles.

Pour + d'info :

[Estimating the effect of nintedanib on forced vital capacity in children and adolescents with fibrosing interstitial lung disease using a Bayesian dynamic borrowing approach.](#)

Maher TM, Brown KK, Cunningham S, DeBoer EM, Deterding R, Fiorino EK, Griese M, Schwerk N, Warburton D, Young LR, Gahlemann M, Voss F, Stock C; InPedILD trial investigators. *Pediatr Pulmonol.* 2024 Jan 30.

ATTENTION À LA MALNUTRITION CHEZ LES PATIENTS AVEC PID SECONDAIRE À LA SCLÉRODERMIE ET TRAITÉS PAR NINTÉDANIB !

Par Meryem SARI HASSOUN

Pour rappel, l'essai de phase III **SENSCIS** a évalué l'efficacité du nintédanib par rapport au placebo sur le déclin de la fonction respiratoire au cours de la PID associée à la sclérodermie systémique (PID-SSc). Dans cette analyse post-hoc publiée récemment dans *Arthritis Care & Research*, les investigateurs de l'essai SENSCIS ont évalué les événements indésirables dans les sous-groupes avec IMC (indice de masse corporel) de départ ≤ 20 kg/m² et IMC > 20 kg/m², ainsi que le risque de malnutrition chez les patients atteints de PID-SSc traités par nintédanib sur une période de 52 semaines.

Le profil des événements indésirables du nintédanib était similaire entre les sous-groupes avec un IMC de départ ≤ 20 kg/m² (n = 61) et un IMC de départ > 20 kg/m² (n = 515). Dans ces sous-groupes, les événements indésirables ont conduit respectivement à l'arrêt du traitement chez 16,7 % et 15,9 % du groupe nintédanib et chez 13,5 % et 8,0 % du groupe placebo.

La plupart des patients atteints de PID-SSc sont restés à faible risque de malnutrition pendant 52 semaines, mais la proportion à haut risque était plus élevée chez les patients ayant reçu le nintédanib par rapport à ceux ayant reçu le placebo.

Les auteurs concluent que le suivi nutritionnel des patients atteints de PID-SSc est un élément important de la prise en charge, particulièrement en cas de traitement par le nintédanib.

Pour + d'info :

[Risk of Malnutrition in Patients With Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease Treated With Nintedanib in the Randomized, Placebo-Controlled SENSCIS Trial.](#)

Volkman ER, McMahan ZH, Smith V, Jouneau S, Miede C, Alves M, Herrick AL; SENSCIS Trial Investigators. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Dec;75(12):2501-2507.

LA SUPPLÉMENTATION EN OXYGÈNE : UN COUP DE POUCE BÉNÉFIQUE POUR LE CERVEAU PENDANT L'EXERCICE !

Par Meryem SARI HASSOUN

Le manque d'oxygène (hypoxémie) dans le cerveau peut exacerber la perception de la fatigue. Des études antérieures ont montré que l'hypoxémie induite par l'exercice, une caractéristique de la pneumopathie interstitielle diffuse (PID) fibrosante, perturbe de manière dose-dépendante l'oxygénation cérébrale chez ces patients. Mais, le fait de normaliser les niveaux d'oxygène dans le cerveau par une supplémentation en oxygène peut-elle améliorer la perception de la fatigue chez le patient atteint d'une PID fibrosante pendant l'exercice ?

Les équipes de recherche **HP2** de l'université Grenoble Alpes, **IAPS** de l'université de Toulon, en collaboration avec des équipes canadiennes ont mené une étude évaluant 14 patients, dont 12 hommes d'un âge moyen de 72 ± 8 ans, parmi lesquels 8 étaient atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Ces patients ont participé à un test de pédalage à charge constante avec supplémentation en oxygène, tandis que 14 témoins du même âge et du même sexe ont suivi le même protocole. Les patients atteints de PID ont présenté une hypoxémie d'effort sévère, une oxygénation cérébrale réduite et une fatigue accrue par rapport aux témoins respirant de l'air ambiant. En revanche, la supplémentation en oxygène a amélioré l'oxygénation cérébrale pendant l'exercice chez les patients atteints de FPI, ce qui était modérément associé à une réduction de la perception de la fatigue. En normalisant l'oxygénation cérébrale à l'aide de la supplémentation en oxygène, il est possible d'atténuer les effets débilissants de la fatigue ressentie par ces patients, allant au-delà des bénéfices attendus d'une meilleure ventilation et d'une réduction de la dyspnée.

Ces résultats ouvrent la voie à de nouvelles stratégies de prise en charge visant à améliorer la qualité de vie et le bien-être des patients atteints de FPI et d'autres pathologies pulmonaires similaires.

Pour + d'info :

[Beyond the Lungs: O₂ Supplementation Improves Cerebral Oxygenation and Fatigue during Exercise in Interstitial Lung Disease.](#)

Marillier M, Gruet M, Bernard AC, Champigneulle B, Verges S, Moran-Mendoza O, Neder JA. *Med Sci Sports Exerc.* 2023 Oct 1;55(10):1735-1744.

DE NOUVEAUX MARQUEURS GÉNÉTIQUES PRÉDISPOSANT AUX INFECTIONS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE PAP

Par Meryem SARI HASSOUN

La protéinose alvéolaire pulmonaire (PAP) est une maladie rare caractérisée par l'accumulation de matériel anormal dérivé du surfactant dans les alvéoles pulmonaires. Le surfactant est une substance riche en graisses et en protéines tapissant l'intérieur des alvéoles pulmonaires et qui est indispensable à la respiration normale. Il existe naturellement un cycle continu de sécrétion et d'élimination du surfactant dans les alvéoles. Dans le cas de la PAP, l'élimination du surfactant par les macrophages (globules blancs) alvéolaires est altérée.

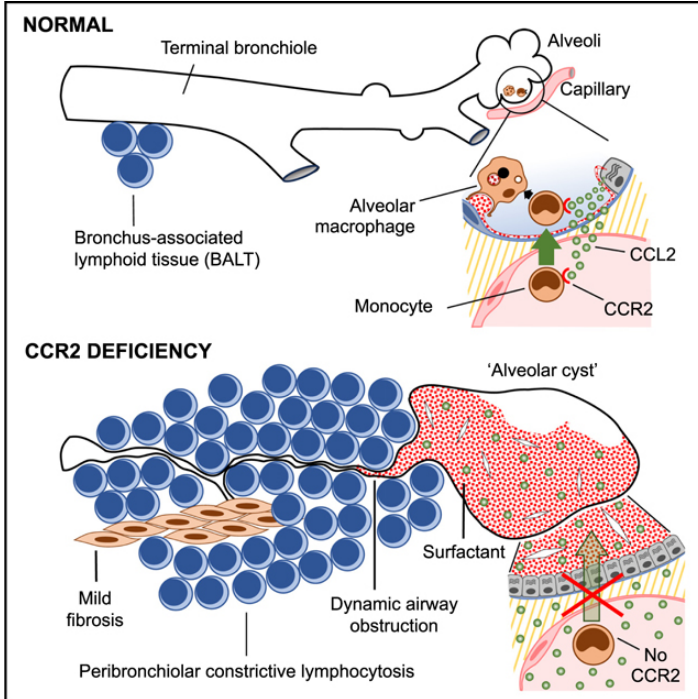
Cela entraîne une accumulation du surfactant dans les alvéoles pulmonaires gênant ainsi les échanges gazeux (c'est-à-dire le transfert de l'oxygène de l'intérieur de l'alvéole vers le sang et du gaz carbonique du sang vers l'intérieur de l'alvéole). Un essoufflement progressif ou encore une toux sont parmi les symptômes fréquemment observés.

Les équipes du laboratoire de génétique humaine des maladies infectieuses de l'hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP), de l'Inserm, de l'Université Paris Cité à l'Institut Imagine, ont mené une étude qui a permis d'identifier une nouvelle maladie génétique prédisposant aux infections chez des enfants atteints de PAP héréditaire : le déficit en *CCR2*. Les résultats de ces travaux ont fait l'objet d'une publication parue récemment dans la prestigieuse revue *Cell*.

Les chercheurs ont analysé les données génétiques de neuf enfants atteints de PAP et d'infections, notamment par les mycobactéries. Ils ont identifié des mutations rares et pathogènes dans le gène *CCR2* chez ces neuf patients. La protéine CCL2, codée par le gène *CCR2*, transmet les signaux indispensables à la migration des monocytes du sang vers les tissus, dont le poumon. Au cours de cette migration, les monocytes deviennent des macrophages, cellules capables d'ingérer et de détruire les agents pathogènes et les « déchets » cellulaires (comme le surfactant).

Chez ces enfants, la production de monocytes par la moelle osseuse n'est pas altérée et le nombre de monocytes dans le sang périphérique reste normal.

Ces résultats ouvrent des perspectives thérapeutiques prometteuses : la greffe de moelle osseuse pourrait permettre de corriger le déficit en *CCR2* chez les patients, rétablissant ainsi la migration normale des monocytes vers les poumons et les ganglions.



Découvert en 1994, le CCR2 [C-C chemokine receptor type 2] est une protéine ayant une fonction de récepteur de la protéine CCL2. Il appartient à la famille des récepteurs aux chémokines CC. Son gène est le CCR2 situé sur le chromosome 3 humain (Figure tirée de l'article).

Pour + d'info :

[Human inherited CCR2 deficiency underlies progressive polycystic lung disease.](#)

Neehus AL, Carey B, Landekic M, Panikulam P, Deutsch G, Ogishi M, Arango-Franco CA, Philippot Q, Modaresi M, Mohammadzadeh I, Corcini Berndt M, Rinchai D, Le Voyer T, Rosain J, Momenilandi M, Martin-Fernandez M, Khan T, Bohlen J, Han JE, Deslys A, Bernard M, Gajardo-Carrasco T, Soudée C, Le Floc'h C, Migaud M, Seeleuthner Y, Jang MS, Nikolouli E, Seyedpour S, Begueret H, Emile JF, Le Guen P, Tavazzi G, Colombo CNJ, Marzani FC, Angelini M, Trespidi F, Ghirardello S, Alipour N, Molitor A, Carapito R, Mazloomrezaei M, Rokni-Zadeh H, Changi-Ashtiani M, Brouzes C, Vargas P, Borghesi A, Lachmann N, Bahram S, Crestani B, Pahari S, Schlesinger LS, Marr N, Bugonovic D, Boisson-Dupuis S, Béziat V, Abel L, Borie R, Young LR, Deterding R, Shahrooei M, Rezaei N, Parvaneh N, Craven D, Gros P, Malo D, Sepulveda FE, Nogee LM, Aladjidi N, Trapnell BC, Casanova JL, Bustamante J. *Cell.* 2024 Jan 18;187(2):390-408.e23.

LES AÉROSOLS DE GM-CSF BÉNÉFIQUES DANS LA PAP AUTO-IMMUNE

Par Meryem SARI HASSOUN

Les protéinose alvéolaires pulmonaires auto-immunes (PAPa) sont caractérisées par la présence dans le sang d'anticorps dirigés contre le GM-CSF (facteur de stimulation de colonies de macrophages -granulocytes). Le GM-CSF est une molécule nécessaire au fonctionnement normal de certains globules blancs et en particulier des macrophages du poumon. Ces anticorps vont empêcher la fonction normale du GM-CSF et conduire à des anomalies de fonctionnement des macrophages dont un des rôles physiologiques est d'éliminer le surfactant dans les alvéoles pulmonaires.

Le traitement de référence est symptomatique et consiste à laver les poumons avec de grands volumes de sérum physiologique afin d'éliminer le surfactant accumulé. Cette procédure est appelée « lavage thérapeutique ».

L'apport de GM-CSF par voie inhalée pourrait être une alternative thérapeutique prometteuse pour rétablir les fonctions des macrophages alvéolaires, y compris l'élimination du surfactant. C'était l'objectif de cette nouvelle étude italienne publiée en janvier 2024 dans *l'European Respiratory Journal*, qui a inclus dix-huit patients atteints de PAPa modérée à sévère. Ils ont bénéficié d'un lavage pulmonaire thérapeutique, puis ont été randomisés soit dans le groupe GM-CSF recevant du Sargramostim inhalé, soit dans le groupe témoin (sans traitement). Tous les patients ont été suivis pendant 30 mois.

Les résultats sont éloquentes ! En effet, cette étude randomisée, à long terme a démontré que l'administration inhalée de Sargramostim après un lavage thérapeutique réduit la nécessité d'un nouveau lavage pulmonaire, améliore la fonction pulmonaire et est bien tolérée chez les patients atteints de PAPa.

Ces résultats positifs étaient soupçonnés auparavant mais n'avaient pas été prouvés jusqu'à présent, et cette étude apporte enfin les preuves attendues. Il convient de rappeler que l'étude **IMPALA**, a rapporté des résultats positifs avec le Molgramostim, bien que non associés à un lavage pulmonaire. Les résultats de l'étude **IMPALA-2**, pour les patients dont la DLCO est inférieure à 70 % sont très attendus.

Pour + d'info :

[Inhaled recombinant GM-CSF reduces the need for whole lung lavage and improves gas exchange in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis patients.](#)

Campo I, Carey BC, Paracchini E, Kadlira Z, De Silvestri A, Rodi G, De Amici M, Torre C, Zorzetto M, Griese M, Meloni F, Corsico AG, Trapnell BC, Mariani F. *Eur Respir J.* 2024 Jan 4;63(1):2301233.

PAP AUTO-IMMUNE : ATTENTION AUX INFECTIONS OPPORTUNISTES !

Par Meryem SARI HASSOUN

La protéinose alvéolaire pulmonaire auto-immune (PAPa) est une maladie rare, prédisposant à un risque accru d'infection. Un regard exhaustif sur ces infections est essentiel mais souvent manquant.

Le réseau des maladies pulmonaires rares (OrphaLung) s'est intéressé à cette question et a mené une large étude rétrospective incluant 104 patients diagnostiqués avec une PAPa entre 2008 et 2018 en France et en Belgique. Durant le suivi moyen de 3,4 ans, 60 patients (58 %) ont développé au moins une infection, dont 10 cas de nocardiose. Le type de bactérie responsable de la nocardiose n'est jamais retrouvé si celui-ci n'est pas recherché spécifiquement, en sachant que les atteintes pulmonaires et cérébrales que cette infection opportuniste peut provoquer sont potentiellement mortelles.

Une tendance à la plus grande fréquence des infections opportunistes a été observée chez les patients de sexe masculin, indépendamment des traitements reçus. De plus, des taux élevés d'anticorps anti-GM-CSF étaient associés à un risque accru de développer une nocardiose.

Ces résultats soulignent l'importance du dépistage précoce des infections opportunistes, notamment de la nocardiose, dès le diagnostic de la PAPa dans le lavage broncho-alvéolaire ou le lavage thérapeutique.

Pour + d'info :

[*Infections in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a large retrospective cohort.*](#)

Mabo A, Borie R, Wemeau-Stervinou L, Uzunhan Y, Gomez E, Prevot G, Reynaud-Gaubert M, Traclet J, Bergot E, Cadranel J, Marchand-Adam S, Bergeron A, Blanchard E, Bondue B, Bonniaud P, Bourdin A, Burgel PR, Hirschi S, Marquette CH, Quéant S, Nunes H, Chenivresse C, Crestani B, Guirriec Y, Monnier D, Ménard C, Tattevin P, Cottin V, Luque Paz D, Jouneau S; OrphaLung Network. Thorax. 2023 Dec 15;79(1):68-74.

Maladie(s) concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal (et/ou promoteur)	Statut, N° clinicaltrials.gov
Bronchiolite oblitérante	RESPPEDOBS : Évaluation de l'efficacité de l'association du Fluticasone Salmétérol (SERETIDE®) versus placebo chez les enfants de 6 ans ou plus, allogreffés de moelle présentant un déclin du VEMS de 10 % ou plus par rapport à la greffe	Pr Véronique Houdouin Hôpital Robert Debré, AP-HP (PHRC)	En cours de recrutement NCT04655508
Déficit en alpha1-antitrypsine (DAAT)	AmARÉTI : Évaluation de l'efficacité d'un programme d'apprentissage d'auto-administration à domicile du Respreza®	CHU Angers ; CHU Bordeaux ; CHU Grenoble Alpes ; CHU Lille ; CHU Lyon ; AP-HM ; CHRU Nancy ; Hôpital Bichat (AP-HP) ; CHU Rennes ; HU Strasbourg ; CHRU Tours (CSL Behring)	En cours de recrutement NCT04262284
	ESTRELLA : Étude de phase IIa, visant à évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du belcesiran chez des patients présentant un déficit en alpha-1 antitrypsine et porteurs d'un génotype PiZZ	Dr Maeva Zysman CHU Bordeaux (Dicerna Pharmaceuticals)	En cours de recrutement NCT04764448
Dyskinésie ciliaire primitive (DCP)	CILTUBE : Analyse de la composition moléculaire des cils tubulaires chez les patientes avec ou sans grossesse ectopique	Dr Rana Mitri-Frangieh Centre Hospitalier Intercommunal Créteil (Centre Hospitalier Intercommunal Créteil)	En cours de recrutement NCT05374720
Hypertension pulmonaire (HTP)	CADENCE : Évaluation de l'efficacité du sotatercept dans le traitement de l'hypertension pulmonaire postcapillaire et précapillaire combinée (Cpc-PH) due à une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (HFpEF)	CHU Angers ; CHU Besançon ; Hôpital Bicêtre (AP-HP) ; CHU Grenoble Alpes ; CHU Lille ; CHU Montpellier ; CHU Nantes ; CHRU Nancy ; CHU Nice ; CHU Toulouse ; CHU Rennes ; CHU Rouen (Acceleron Pharma)	En cours de recrutement NCT04945468
	ERASE PH-COPD : Évaluation de l'efficacité des inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 (PDE5i) dans l'hypertension pulmonaire sévère de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	Pr David Montani Hôpital Bicêtre, AP-HP (PHRC AP-HP)	En cours de recrutement Plus d'infos
	GB002 PAH : Une étude d'extension évaluant l'innocuité et l'efficacité à long terme de l'inhalation orale de GB002 (servalutinib) dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	Hôpital Bicêtre, AP-HP (Gossamer Bio Inc.)	En cours de recrutement NCT04816604

Maladie(s) concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal (et/ou promoteur)	Statut, N° clinicaltrials.gov
Hypertension pulmonaire (HTP)	GB002 PAH : Une étude d'extension évaluant l'innocuité et l'efficacité à long terme de l'inhalation orale de GB002 (servalutinib) dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	Hôpital Bicêtre, AP-HP (<i>Gossamer Bio Inc.</i>)	En cours de recrutement NCT04816604
	FONCE-HTAP : Fonction cardiaque et capacité d'exercice dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	Pr Laurent Bertoletti CHU Saint-Étienne (<i>CHU Saint-Étienne</i>)	En cours de recrutement NCT02579954
	HEMA-HTP : Évaluation de la tolérance des anticoagulants en cas d'HTP	Pr Laurent Bertoletti CHU Saint-Étienne (CHU Saint-Étienne)	En cours de recrutement NCT02800941
	HTAPODO : Podomètres et tests de marche pour les patients atteints d'hypertension pulmonaire	Pr Arnaud Bourdin CHU Montpellier (<i>CHU Montpellier</i>)	En cours de recrutement NCT03810482
	HYPERION : Évaluation de la sécurité et l'efficacité du sotatercept chez des patients atteints d'HTAP à risque intermédiaire et élevé dans les six mois qui suivent le diagnostic et l'instauration du traitement de l'HTAP	CHU Angers ; CHU Brest ; Hôpital Bicêtre (AP-HP) ; CHU Bordeaux ; CHU Caen ; CHU Grenoble Alpes ; Hospices Civils de Lyon (HCL) ; CHU Nantes ; CHU Poitiers ; CHU Toulouse ; CHRU Tours ; CHU Saint-Étienne ; HU Strasbourg (<i>Acceleron Pharma Inc.</i>)	En cours de recrutement NCT04811092
	IMPACT-CTEPH : Étude de l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une bithérapie orale d'emblée (riociguat, macitentan) comparée à celle d'une monothérapie orale standard (riociguat, placebo) avant angioplastie pulmonaire chez des patients atteints d'une hypertension pulmonaire thromboembolique chronique inopérable nouvellement diagnostiquée et n'ayant reçu aucun traitement	Dr Xavier Jaïs Hôpital Bicêtre, AP-HP (<i>AP-HP</i>)	En cours de recrutement NCT04780932
	IMPAHCT : Imatinib inhalé chez les patients atteints de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	Pr Arnaud Bourdin (CHU Montpellier) ; Pr Vincent Cottin (Hospices Civils de Lyon) ; Pr Martine Reynaud-Gaubert (AP-HM) ; Pr Olivier Sitbon (Hôpital Bicêtre, AP-HP) ; Dr Marianne Riou-Leyendecker (HU Strasbourg) (<i>Aerovate Therapeutics</i>)	En cours de recrutement NCT05036135

Maladie(s) concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal (et/ou promoteur)	Statut, N° clinicaltrials.gov
Hypertension pulmonaire (HTP)	IMPAHCT-FUL : Imatinib inhalé dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) – Extension - suivi à long terme	Pr Olivier Sitbon (Hôpital Bicêtre, AP-HP) ; Dr Marianne Riou-Leyendecker (HU Strasbourg) (<i>Aerovate Therapeutics</i>)	En cours de recrutement NCT05557942
	MK-5475-013 INSIGNIA-PH-COPD : Évaluation de la sécurité et l'efficacité du MK-5475 (un stimulateur sGC inhalé) chez les adultes atteints HTP-BPCO	Hôpital Bicêtre (AP-HP) ; AP-HM ; CHU Poitiers (<i>Merck Sharp & Dohme LLC</i>)	En cours de recrutement NCT05612035
	MOONBEAM : Évaluation de l'efficacité du sotatercept (MK-7962) chez les enfants atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	Hôpital Necker-Enfants Malades (AP-HP) ; AP-HM ; CHU Toulouse (<i>Merck Sharp & Dohme LLC</i>)	En cours de recrutement NCT05587712
	PROSERA : Évaluation de l'efficacité et la sécurité du seralutinib chez les adultes atteints de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	Hôpital Bicêtre (AP-HP) ; CHU Lille ; CHU Montpellier ; CHRU Nancy ; CHU Nice ; CHU Poitiers (<i>Gossamer Bio Inc.</i>)	En cours de recrutement NCT05934526
	PROTEO-CTEPH : Modèle protéomique associé au diagnostic de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC)	Pr Laurent Bertoletti CHU Saint-Étienne (<i>CHU Saint-Étienne</i>)	En cours de recrutement NCT05340023
	ROR-PH-301 : Évaluation de l'efficacité et l'innocuité du ralinepag pour améliorer les résultats du traitement chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	Dr Matthieu Canuet (HU Strasbourg) ; Dr Héliène Bouvaist (CHU Grenoble Alpes) ; Pr Laurent Bertoletti (CHU Saint-Étienne) ; Pr Ari Chaouat (CHRU Nancy) ; Pr Vincent Cottin (Hospices Civils de Lyon) ; Dr Xavier Jaïs (Hôpital Bicêtre, AP-HP) ; Dr Marie-France Seronde (CHU Besançon) ; Pr Francis Couturaud (CHU Brest) ; Dr Pascal De Groot (CHU Lille) ; Dr Bérangère Colley (Hôpital Nord - AP-HM) (<i>United Therapeutics</i>)	En cours de recrutement NCT03626688
	SALTO : Une étude du sélexipag comme traitement d'appoint à la norme de soins chez des enfants atteints d'HTAP	CHU Lille ; AP-HM ; CHU Montpellier ; Hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP) ; CHU Toulouse (<i>Actelion</i>)	En cours de recrutement NCT04175600
	SOTERIA : Une étude de suivi à long terme du sotatercept dans le traitement de l'HTAP	Pr Arnaud Bourdin (Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier) ; Dr Bruno Degano (CHU Grenoble Alpes) ; Pr David Montani (Hôpital Bicêtre AP-HP) ; Pr Laurent Bertoletti (CHU Saint-Étienne) (<i>Acceleron pharma Inc.</i>)	En cours de recrutement NCT04796337

Maladie(s) concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal (et/ou promoteur)	Statut, N° clincaltrials.gov
Hypertension pulmonaire (HTP)	TOMORROW : Évolution de l'effet du macitentan sur la progression de la maladie chez les enfants atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	Dr Caroline Ovaert (Hôpital de la Timone-Enfants, AP-HM) ; Pr Damien Bonnet (Hôpital Necker-enfants malades, AP-HP) ; Dr Xavier Iriart (CHU Bordeaux) ; Dr Yves Dulac (Hôpital des Enfants-Toulouse) (Actelion)	En cours de recrutement NCT02932410
	UNISUS : Évaluation de l'efficacité d'une dose de 75 milligrammes (mg) de macitentan chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	CHU Caen ; Hôpital Bicêtre (AP-HP) ; CHU Saint-Etienne ; CHU Nice ; CHU Toulouse (Actelion)	En cours de recrutement NCT04273945
	ZENITH : Évaluation de la sécurité et l'efficacité du sotatercept chez des patients atteints d'HTAP à risque très élevé, recevant déjà deux ou trois traitements de l'HTAP	Hôpital Bicêtre (AP-HP) ; Hospices Civils de Lyon (HCL) ; CHU Lille ; CHRU Nancy ; CHU Poitiers ; CHU Toulouse ; HU Strasbourg (Acceleron Pharma, Inc., a wholly-owned subsidiary of Merck & Co.)	En cours de recrutement NCT04896008
Infections pulmonaires à mycobactéries atypiques (MNT)	CLAZY : Clarithromycine versus azithromycine dans le traitement des infections pulmonaires du complexe Mycobacterium avium	Pr Claire Andrejak CHU Amiens (Actelion)	En cours de recrutement NCT03236987
Pneumopathies interstitielles diffuses (PID)	AEROPERC : Effet de la ventilation par percussion intrapulmonaire sur le dépôt des aérosols inhalés dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)	Dr Laurent Plantier CHRU Tours (CHRU, Université Tours)	En cours de recrutement NCT05366387
	ALOFT-IPF : Étude de phase 3 évaluant l'efficacité, la sécurité et la tolérance du BMS-986278 dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)	CHU Angers, CHU Brest ; CHU Dijon ; CHU Grenoble Alpes ; Hospices Civils de Lyon (HCL) ; CHU Lille ; CHU Nantes ; AP-HM ; Hôpital Avicenne (AP-HP) ; AP-HP ; CHU Rennes ; CHU Toulouse ; CHRU Tours (Bristol-Myers Squibb)	En cours de préparation NCT06003426
	ALOFT-PPF : Étude de phase 3 évaluant l'efficacité, la sécurité et la tolérance du BMS-986278 dans la fibrose pulmonaire progressive (FPP)	CHU Brest ; CHU Dijon ; CHU Grenoble Alpes ; Hospices Civils de Lyon (HCL) ; AP-HM ; CHU Nantes ; CHU Nice ; Hôpital Avicenne (AP-HP) ; AP-HP ; CHU Rennes ; CHU Toulouse ; CHRU Tours (Bristol-Myers Squibb)	En cours de préparation NCT06025578

Maladie(s) concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal (et/ou promoteur)	Statut, N° clinicaltrials.gov
Pneumopathies interstitielles diffuses (PID)	BEACON-IPF : Étude de phase 2b/3 évaluant l'efficacité, la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique du Bexotegrost (PLN-74809) dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)	<i>(Pliant Therapeutics, Inc.)</i>	En cours de préparation NCT06097260
	Combi-ILD : Bithérapie antifibrosante dans les PID fibrosantes	Pr Vincent Cottin Hospices Civils de Lyon	En cours de recrutement
	CORTICONEHI : Effet des bolus de méthylprednisolone dans l'hyperplasie des cellules neuroendocrines du nourrisson (NEHI)	Pr Nadia Nathan <i>(PHRC AP-HP)</i>	En cours de préparation
	Ever-ILD2 : Évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du rituximab chez les patients atteints de PID progressives avec composante inflammatoire	Pr Sylvain Marchand-Adam CHRU Tours <i>(CHRU Tours)</i>	En cours de recrutement NCT05592676
	ERI PID G4 : Effet du rituximab dans les PID des maladies avec IgG4	Pr Sylvain Marchand-Adam CHRU Tours	En cours de recrutement
	EXAFIP2 : Étude de phase 3 évaluant l'efficacité des corticoïdes versus placebo dans le traitement des exacerbations de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)	Dr Jean-Marc Naccache Hôpital Paris-Saint Joseph <i>(Fondation Hôpital Saint-Joseph - PHRC)</i>	En cours de recrutement NCT05674994
	FIBRONEER-IPF/ILD : Études de phase 3 évaluant l'efficacité et la sécurité de deux doses différentes d'inhibiteur de PDE4 (BI 1015550) dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et dans les PID fibrosantes progressives	<i>(Boehringer Ingelheim)</i>	Inclusions terminées NCT05321069 NCT05321082
	FIPOXY : Évaluation de l'intérêt de l'imagerie de l'hypoxie par la tomographie par émission de positons au 18F-Fluoromisonidazole (18F-FMISO) dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)	Dr Guillaume Beltramo CHU Dijon <i>(CHU Dijon)</i>	En cours de recrutement NCT05331729
	I-File : Évaluation de la spirométrie à domicile pendant 2 ans sur la faisabilité et le suivi de la fonction respiratoire (versus suivi hospitalier) dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)	Pr Vincent Cottin Hospices Civils de Lyon	En cours de recrutement

Maladie(s) concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal (et/ou promoteur)	Statut, N° clinclntrials.gov
Pneumopathies interstitielles diffuses (PID)	IMPALA-2 : Évaluation de l'effet du molgramostim inhalé dans la protéinose alvéolaire pulmonaire auto-immune (PAPa)	Pr Vincent Cottin (Hospices Civils de Lyon) ; Pr Stéphane Jouneau (CHU Rennes) (<i>Savara Inc.</i>)	Active, pas de recrutement NCT04544293
	Étude de phase 2 évaluant le Leramistat dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)	AP-HP, CHU Nice, Hôpital Georges Pompidou (AP-HP) ; Hôpital Robert Schuman (Vantoux) (<i>Modern Biosciences Ltd</i>)	En cours de recrutement NCT05951296
	MacroMARS : Macrophages, GM-CSF et protéinose MARS	Pr Alice Hadchouel-Duvergé Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP (<i>AP-HP</i>)	En cours de recrutement NCT04811274
	MOONSCAPE GB44496 : Étude de phase 2 évaluant l'efficacité et la sécurité du Vixarelimab au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et des PID associées à la sclérodémie	Hospices Civils de Lyon (HCL) ; AP-HM ; CHU Montpellier ; CHU Nice ; Hôpital Avicenne (AP-HP) ; Hôpital Bichat (AP-HP) ; CHU Reims (<i>Genentech, Inc.</i>)	En cours de recrutement NCT05785624
	NUTRINET-FPI : Influence de l'alimentation sur le pronostic de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)	Dr Lucile Sesé, Pr Hilario Nunes Hôpital Avicenne, AP-HP (<i>Association Fibrose Pulmonaire France - Fondation du Souffle</i>)	En cours de recrutement
	PALIF : Impact des soins palliatifs systémiques sur la qualité de vie, dans la fibrose pulmonaire idiopathique avancée	Dr Boris Duchemann Hôpital Avicenne, AP-HP (<i>AP-HP</i>)	En cours de recrutement NCT03229343
	PET-Fibrosis : Évolution de l'absorption pulmonaire du 18FDG chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique et recevant de la pirféridone	Pr Bruno Crestani Hôpital Bichat - Claude Bernard, AP-HP (<i>AP-HP</i>)	En cours de recrutement NCT03692481
	PID non évolutives associées aux myosites autoimmunes / anti-synthétases	Pr Philippe Bonniaud CHU Dijon	Appel à cas
	PROGRESSION-IPF : Gestion progressive dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)	Pr Vincent Cottin Hospices Civils de Lyon (<i>Hospices Civils de Lyon</i>)	En cours de recrutement NCT03939520
	TETON-2 : Étude de phase 3, multicentrique, évaluant l'efficacité et la sécurité du Tréprostinil inhalé dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)	CHU Amiens, Hospices Civils de Lyon (HCL) ; AP-HM ; Hôpital Avicenne (AP-HP) ; Hôpital Georges Pompidou (AP-HP) ; Hôpital Bichat (AP-HP) ; CHU Reims ; CHU Rennes ; CHU Toulouse ; CHRU Tours (<i>United Therapeutics</i>)	En cours de recrutement NCT05255991

Maladie(s) concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal (et/ou promoteur)	Statut, N° clinicaltrials.gov
Béryllose / Sarcoïdose	BERYSARC : Étude rétrospective multicentrique cas-témoins comparant la béryllose pulmonaire chronique à la sarcoïdose pulmonaire	Dr Florence Jeny Pr Hilario Nunes Dr Cécile Rotenberg Hôpital Avicenne, AP-HP (AP-HP)	En cours de recrutement
	QUIDOSE : Essai randomisé contrôlé testant l'efficacité de l'hydroxychloroquine associée à une corticothérapie faible dose dans la sarcoïdose pulmonaire	Dr Florence Jeny Hôpital Avicenne, AP-HP (AP-HP)	Inconnu NCT05247554
	RESOLVE-Lung : Étude visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du namilumab chez des participants atteints de sarcoïdose pulmonaire chronique	Hôpital Avicenne (AP-HP) ; CHU Lille (Kinevant Sciences GmbH)	En cours de recrutement NCT05314517
	Nutri-SARC : Influence de la nutrition sur le développement et le pronostic de la sarcoïdose	Dr Florence Jeny Hôpital Avicenne, AP-HP (AP-HP)	En cours de recrutement

En savoir + :

Pour retrouver l'ensemble des études cliniques et appels à observation, rendez-vous sur la page dédiée du site internet de la filière :

<https://respifil.fr/recherche/essais-cliniques-et-appels-a-observation/>

Cohortes et registres

Sujet	Investigateur principal	État
<u>EARCO</u> Registre européen des patients atteints du déficit en alpha1-antitrypsine (DAAT)	Pr Jean-François Mornex Hospices Civils de Lyon	Inclusion en cours
<u>Déficit en GATA-2</u> Étude des atteintes respiratoires des patients ayant un syndrome GATA-2.	Pr Stéphane Jouneau CHU Rennes	Inclusion en cours
<u>Registre ambispectif FEPP</u> Cohorte sur la fibroélastose pleuroparenchymateuse	Pr Philippe Bonniaud CHU Dijon Pr Vincent Cottin Hospices Civils de Lyon	Inclusion en cours
<u>RaDiCo-DCP</u> Cohorte nationale sur les dyskinésies ciliaires primitives (DCP) : annotation phénotypique approfondie des niveaux de sévérité des patients et corrélations phénotype/génotype pour une amélioration de la prise en charge	Pr Bernard Maitre Centre hospitalier intercommunal de Créteil	Inclusion terminée
<u>RaDiCo-PID</u> Cohorte nationale sur les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) de l'enfant au sujet âgé : déterminants génétiques et environnementaux	Pr Annick Clement Hôpital Armand Trousseau, AP-HP Pr Vincent Cottin Hospices Civils de Lyon	Inclusion en cours
<u>RE-LAM-CE</u> Registre français des lymphangioléiomyomatoses	Pr Vincent Cottin Hospices Civils de Lyon	Inclusion en cours
<u>Registre HTAP (PAH Tool)</u> Registre français de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	Pr Olivier Sitbon Hôpital Bicêtre, AP-HP	Inclusion en cours

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

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

- **Effet indésirable ou secondaire**

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

- **Étude clinique (phase II ou III)**

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.

- **Étude multicentrique**

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

- **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.

Vous trouverez ci-dessous les publications scientifiques récentes sur les maladies respiratoires rares auxquelles ont participé les membres (cliniciens et chercheurs) de la filière (liste non exhaustive - de juillet 2023 à février 2024) :

ANOMALIES DU DÉVELOPPEMENT PULMONAIRE (ADP)

[Acinar Dysplasia in a Full-Term Newborn with a NKX2.1 Variant.](#)

Soreze Y, Nathan N, Jegard J, Hervieux E, Clermidi P, Sileo C, Louvrier C, Legendre M, Coulomb L'Herminé A. Neonatology. 2023 Nov 30:1-4

[Congenital disconnection of the pulmonary arteries.](#)

Karila-Cohen J, Gaudin R, Malekzadeh-Milani S, Derridj N, Panaioli E, Raisky O, Bonnet D. Eur J Cardiothorac Surg. 2023 Jul 3;64(1): ezad245.

DÉFICIT EN ALPHA1-ANTITRYPSINE (DAAT)

[Alpha1-antitrypsin deficiency in Greece: Focus on rare variants.](#)

Papiris SA, Veith M, Papaioannou AI, Apolloniatou V, Ferrarotti I, Ottaviani S, Tzouveleki A, Tzilas V, Rovina N, Stratakos G, Gerogianni I, Daniil Z, Kolilekas L, Dimakou K, Pitsidianakis G, Tzanakis N, Tryfon S, Fragopoulos F, Antonogiannaki EM, Lazaratou A, Fouka E, Papakosta D, Emmanouil P, Anagnostopoulos N, Karampitsakos T, Vlami K, Kallieri M, Lyberopoulos P, Loukides S, Bouras D, Bush A, Balduyck M, Lombard C, Cottin V, Mornex JF, Vogelmeier CF, Greulich T, Manali ED. Pulmonology. 2024 Jan-Feb;30(1):43-52.

[PI*ZQO^{Atikon} genotype discovery in severe alpha-1 antitrypsin deficiency.](#)

Papiris SA, Veith M, Lazaratou A, Balduyck M, Lombard C, Dechomet M, Odou MF, Entrena E, Osaba L, Kallieri M, Apolloniatou V, Proutzou S, Kontopoulou C, Kolilekas L, Ferrarotti I, Mornex JF, Vogelmeier CF, Greulich T, Manali ED. Pulmonology. 2023 Nov-Dec;29(6):564-567.

DYSKINÉSIES CILIAIRES PRIMITIVES (DCP)

[Skewed X-chromosome inactivation drives the proportion of DNAAF6-defective airway motile cilia and variable expressivity in primary ciliary dyskinesia.](#)

Thomas L, Cuisset L, Papon JF, Tamalet A, Pin I, Abou Taam R, Faucon C, Montantin G, Tissier S, Duquesnoy P, Dastot-Le Moal F, Copin B, Carion N, Louis B, Chantot-Bastaraud S, Siffroi JP, Mitri R, Coste A, Escudier E, Thouvenin G, Amselem S, Legendre M. J Med Genet. 2024 Feb 26;jmg-2023-109700.

[A BEAT-PCD consensus statement: a core outcome set for pulmonary disease interventions in primary ciliary dyskinesia.](#)

Kos R, Goutaki M, Kobbernagel HE, Rubbo B, Shoemark A, Aliberti S, Altenburg J, Anagnostopoulou P, Athanasio RA, Beydon N, Dell SD, Emiralioglu N, Ferkal TW, Loebinger MR, Lorent N, Maître B, Marthin J, Morgan LC, Nielsen KG, Ringshausen FC, Shteinberg M, Tiddens HAWM, Maitland-Van der Zee AH, Chalmers JD, Lucas JSA, Haarman EG. ERJ Open Res. 2024 Jan 8;10(1):00115-2023.

[Fertility care among people with primary ciliary dyskinesia.](#)

Schreck LD, Goutaki M, Jörgen P, Dexter K, Manion M, Christin-Maitre S, Maitre B; COVID-PCD Patient Advisory Group; Kuehni CE, Pedersen ESL. *Pediatr Pulmonol.* 2024 Feb;59(2):281-290.

[Lack of Correlation of Sinonasal and Otologic Reported Symptoms With Objective Measurements Among Patients With Primary Ciliary Dyskinesia: An International Study.](#)

Lam YT, Papon JF, Alexandru M, Anagiotos A, Armengot M, Boon M, Burgess A, Caversaccio N, Crowley S, Dheyaaldeen SAD, Emiralioglu N, Erdem E, Gogh CV, Gokdemir Y, Gunaydin O, Haarman EG, Harris A, Hayn I, Ismail-Koch H, Karadag B, Kempeneers C, Kim S, Lorent N, Ozcelik U, Pioch C, Poirrier AM, Reula A, Roehmel J, Yiallourous P, Goutaki M. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2023 Nov;16(4):407-412.

[Temporal Stability of Ciliary Beating Post Nasal Brushing, Modulated by Storage Temperature.](#)

Bricmont N, Bonhiver R, Benchimol L, Louis B, Papon JF, Monseur J, Donneau AF, Moermans C, Schleich F, Calmès D, Poirrier AL, Louis R, Seghaye MC, Kempeneers C. *Diagnostics (Basel).* 2023 Sep 18;13(18):2974.

[Ear and upper airway clinical outcome measures for use in primary ciliary dyskinesia research: a scoping review.](#)

Alexandru M, Veil R, Rubbo B, Goutaki M, Kim S, Lam YT, Nevoux J, Lucas JS, Papon JF. *Eur Respir Rev.* 2023 Jul 12;32(169):220200.

HYPERTENSION PULMONAIRE

[Pulmonary Veno-Occlusive Disease and Pulmonary Fibrosis in a Family with EIF2AK4 Pathogenic Variants.](#)

Vetel K, Eyries M, Savale L, Kanengiesser C, Borie R, Humbert M, Montani D. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2024 Feb;70(2):143-145.

[Application of a modified clinical classification for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease in children: emphasis on atrial septal defects and transposition of the great arteries. An analysis from the TOPP registry.](#)

Wacker J, Humpl T, Berger RMF, Ivy D, Bowers D, Bonnet D, Beghetti M. *Front Cardiovasc Med.* 2024 Feb 2;11:1344014.

[Outcomes and risk assessment in pulmonary veno-occlusive disease.](#)

Boucly A, Solinas S, Beurnier A, Jaïs X, Keddache S, Eyries M, Seferian A, Jevnikar M, Roche A, Bulifon S, Bourdin A, Chaouat A, Cottin V, Bertoletti L, Savale L, Humbert M, Sitbon O, Montani D. *ERJ Open Res.* 2024 Jan 15;10(1):00612-2023.

[Allele-specific control of rodent and human lncRNA KMT2E-AS1 promotes hypoxic endothelial pathology in pulmonary hypertension.](#)

Tai YY, Yu Q, Tang Y, Sun W, Kelly NJ, Okawa S, Zhao J, Schwantes-An TH, Lacoux C, Torrino S, Al Aaraj Y, El Khoury W, Negi V, Liu M, Corey CG, Belmonte F, Vargas SO, Schwartz B, Bhat B, Chau BN, Karnes JH, Satoh T, Barndt RJ, Wu H, Parikh VN, Wang J, Zhang Y, McNamara D, Li G, Speyer G, Wang B, Shiva S, Kaufman B, Kim S, Gomez D, Mari B, Cho MH, Boueiz A, Pauciuolo MW, Southgate L, Trembath RC, Sitbon O, Humbert M, Graf S, Morrell NW, Rhodes CJ, Wilkins MR, Nouraie M, Nichols WC, Desai AA, Bertero T, Chan SY. *Sci Transl Med.* 2024 Jan 10;16(729):eadd2029.

[Pulmonary hypertension.](#)

Mocumbi A, Humbert M, Saxena A, Jing ZC, Sliwa K, Thienemann F, Archer SL, Stewart S. Nat Rev Dis Primers. 2024 Jan 4;10(1):1.

[Thirty years of surgical management of pediatric pulmonary hypertension: Mid-term outcomes following reverse Potts shunt and transplantation.](#)

Valdeolmillos E, Le Pavec J, Audié M, Savale L, Jais X, Montani D, Sitbon O, Feuillet S, Mercier O, Petit J, Humbert M, Fadel E, Belli E, Hascoët S. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Dec 3:S0022-5223(23)01121-2.

[Pulmonary hypertension associated with diazoxide: the SUR1 paradox.](#)

Montani D, Antigny F, Jutant EM, Chaumais MC, Le Ribez H, Grynblat J, Khouri C, Humbert M. ERJ Open Res. 2023 Nov 13;9(6):00350-2023.

[Viewpoint: activin signalling inhibitors for the treatment of pulmonary arterial hypertension.](#)

Humbert M. Eur Respir J. 2023 Nov 2;62(5):2301726.

[Sequential multimodal therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension with mixed anatomical lesions: a proof of concept.](#)

Jevnikar M, Solinas S, Brenot P, Lechartier B, Kularatne M, Montani D, Savale L, Garcia-Alonso C, Sitbon O, Beurnier A, Boucly A, Bulifon S, Seferian A, Roche A, Mercier O, Simonneau G, Fadel E, Humbert M, Jais X. Eur Respir J. 2023 Nov 2;62(5):2300517.

[KCNK3 channel is important for the ventilatory response to hypoxia in rats.](#)

Yegen CH, Lambert M, Beurnier A, Montani D, Humbert M, Planès C, Boncoeur E, Voituron N, Antigny F. Respir Physiol Neurobiol. 2023 Dec;318:104164.

[Central role of ubiquitin-specific protease 8 in leptin signaling pathway in pulmonary arterial hypertension.](#)

Jutant EM, Chelgham MK, Ottaviani M, Thuillet R, Le Vely B, Humbert M, Guignabert C, Tu L, Huertas A. J Heart Lung Transplant. 2024 Jan;43(1):120-133.

[Effects of sotatercept on haemodynamics and right heart function: analysis of the STELLAR trial.](#)

Souza R, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gombert-Maitland M, McLaughlin VV, Preston IR, Waxman AB, Grünig E, Kopeć G, Meyer G, Olsson KM, Rosenkranz S, Lin J, Johnson-Levonas AO, de Oliveira Pena J, Humbert M, Hoepfer MM. Eur Respir J. 2023 Sep 21;62(3):2301107.

[Updated Hemodynamic Definition and Classification of Pulmonary Hypertension.](#)

Lechartier B, Kularatne M, Jais X, Humbert M, Montani D. Semin Respir Crit Care Med. 2023 Dec;44(6):721-727.

[Management of Pulmonary Arterial Hypertension.](#)

Weatherald J, Varughese RA, Liu J, Humbert M. Semin Respir Crit Care Med. 2023 Dec;44(6):746-761.

[Treatment of pulmonary arterial hypertension: recent progress and a look to the future.](#)

Humbert M, Sitbon O, Guignabert C, Savale L, Boucly A, Gallant-Dewavrin M, McLaughlin V, Hoepfer MM, Weatherald J. Lancet Respir Med. 2023 Sep;11(9):804-819.

[Changes in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension over a 10-year period, in a French expert regional competence centre.](#)

Provost M, Mornex JF, Nasser M, Zeghmar S, Traclet J, Ahmad K, Lestelle F, Chour A, Diesler R, Cottin V, Turquier S. *Respir Med Res.* 2023 Nov;84:101021.

[Diagnosis and management of pulmonary veno-occlusive disease.](#)

Solinas S, Boucly A, Beurnier A, Kularatne M, Grynblat J, Eyries M, Dorfmueller P, Sitbon O, Humbert M, Montani D. *Expert Rev Respir Med.* 2023 Jul-Dec;17(8):635-649.

[Differential responses of pulmonary vascular cells from PAH patients and controls to TNF and the effect of the BET inhibitor JQ1.](#)

Mumby S, Perros F, Grynblat J, Manaud G, Papi A, Casolari P, Caramori G, Humbert M, John Wort S, Adcock IM. *Respir Res.* 2023 Jul 29;24(1):193.

[Defining the clinical validity of genes reported to cause pulmonary arterial hypertension.](#)

Welch CL, Aldred MA, Balachandar S, Dooijes D, Eichstaedt CA, Gräf S, Houweling AC, Machado RD, Pandya D, Prapa M, Shaikat M, Southgate L, Tenorio-Castano J; ClinGen PH VCEP; Chung WK; International Consortium for Genetic Studies in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH-ICON) at the Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI). *Genet Med.* 2023 Nov;25(11):100925.

[Successful pulmonary endarterectomy after heart transplantation.](#)

Moiroux-Sahraoui A, Issard J, Ménager JB, Mitilian D, Fabre D, Mercier O, Jaïs X, Fadel E. *J Heart Lung Transplant.* 2023 Nov;42(11):1636-1638.

[Clinical Phenotype and Outcomes of Pulmonary Hypertension Associated with Myeloproliferative Neoplasms: A Population-based Study.](#)

Montani D, Thoré P, Mignard X, Jaïs X, Boucly A, Jevnikar M, Seferian A, Jutant EM, Cottin V, Fadel E, Simonneau G, Savale L, Sitbon O, Humbert M. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023 Sep 1;208(5):600-612.

[Pharmacological management of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension.](#)

Kularatne M, Boucly A, Savale L, Solinas S, Cheron C, Roche A, Jevnikar M, Jaïs X, Montani D, Humbert M, Sitbon O. *Expert Opin Pharmacother.* 2023 Sep-Dec;24(18):2101-2115.

[Pulmonary hypertension among preterm infants born at 22 through 32 weeks gestation in France: Prevalence, survival, morbidity and management in the EPIPAGE-2 cohort study.](#)

Breining S, Ehlinger V, Rozé JC, Storme L, Torchin H, Durrmeyer X, Cambonie G, Delacourt C, Jarreau PH, Berthomieu L, Brissaud O, Benhammou V, Gascoin G, Arnaud C, Ancel PY. *Early Hum Dev.* 2023 Sep;184:105837.

[Contribution of transient receptor potential canonical channels in human and experimental pulmonary arterial hypertension.](#)

Masson B, Saint-Martin Willer A, Dutheil M, Penalva L, Le Ribeuz H, El Jekmek K, Ruchon Y, Cohen-Kaminsky S, Sabourin J, Humbert M, Mercier O, Montani D, Capuano V, Antigny F.

LYMPHANGIOLÉIOMYOMATOSE (LAM)

[Pulmonary function test results are correlated with 6-minute walk distance, distance-saturation product, and 6-minute walk work in patients with lymphangiomyomatosis.](#)

Diesler R, Cottin V, Gallien Y, Turquier S, Traclet J, Ahmad K, Glerant JC. *Respir Med Res.* 2023 Nov 28;85:101071.

MALADIES PULMONAIRES CHRONIQUES LIÉES À L'ENVIRONNEMENT

[CT Imaging Assessment of Response to Treatment in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Adults With Bronchial Asthma.](#)

Godet C, Brun AL, Couturaud F, Laurent F, Frat JP, Marchand-Adam S, Gagnadoux F, Blanchard E, Taillé C, Philippe B, Hirschi S, Andrzejak C, Bourdin A, Chenivesse C, Dominique S, Mangiapan G, Murriss-Espin M, Rivière F, Garcia G, Blanc FX, Goupil F, Bergeron A, Flament T, Priou P, Mal H, de Keizer J, Ragot S, Cadranet J; NebuLamb* study group and GREPI network. *Chest.* 2024 Feb 20:S0012-3692(24)00261-7.

PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES (PID)

[C-reactive protein as a candidate biomarker in fibrotic interstitial lung disease.](#)

Cottin V, Valenzuela C. *Respirology.* 2024 Mar;29(3):195-198.

[Mycophenolate and azathioprine efficacy in interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis.](#)

Lombardi F, Stewart I, Fabbri L, Adams W, Kawano-Dourado L, Ryerson CJ, Jenkins G; REMAP-ILD Consortium. *BMJ Open Respir Res.* 2024 Feb 27;11(1):e002163.

[Impact of Air Pollution and MUC5B Genotype on Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.](#)

Sesé L, Borie R, Kannengiesser C, Cottin V, Israel-Biet D, Crestani B, Cadranet J, Chenivesse C, Boubaya M, Valeyre D, Annesi-Maesano I, Nunes H; COFI collaborators. *Ann Am Thorac Soc.* 2024 Mar;21(3):519-523.

[Zinpentraxin Alfa for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The Randomized Phase III STARSCAPE Trial.](#)

Richeldi L, Schiffman C, Behr J, Inoue Y, Corte TJ, Cottin V, Jenkins RG, Nathan SD, Raghu G, Walsh SLF, Jayia PK, Kamath N, Martinez FJ. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024 Feb 14.

[The significance of multidisciplinary team meetings in diagnosing and managing childhood interstitial lung disease within the RespiRare network.](#)

Cassibba J, Epaud R, Berteloot L, Aberbache S, Bitton L, Fletcher C, Fleury M, Delestrain C, Corvol H, de Becdelièvre A, Borie R, Legendre M, Coulomb l'Herminé A, Louvrier C, Lustremant C, Sari Hassoun M, Sileo C, Hadchouel A, Nathan N. *Pediatr Pulmonol.* 2024 Feb;59(2):417-425.

[Similarities and differences of interstitial lung disease associated with pathogenic variants in SFTPC and ABCA3 in adults.](#)

Diesler R, Legendre M, Si-Mohamed S, Brillet PY, Wemeau L, Manali ED, Gagnadoux F, Hirschi S, Lorillon G, Reynaud-Gaubert M, Bironneau V, Blanchard E, Bourdin A, Dominique S, Justet A, Macey J, Marchand-Adam S, Morisse-Pradier H, Nunes H, Papiris SA, Traclet J, Traore I, Crestani B, Amselem S, Nathan N, Borie R, Cottin V; OrphaLung network. *Respirology.* 2024 Feb 12.

[Changes in the physical and affective dimensions of dyspnoea after a home-based pulmonary rehabilitation in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias.](#)

Chenivesse C, Gephine S, Dornbierer M, Valentin V, Le Rouzic O, Wémeau L, Grosbois JM. ERJ Open Res. 2024 Feb 12;10(1):00722-2023.

[Frequency and characteristics of refractory dyspnea in idiopathic fibrosing interstitial pneumonia.](#)

Bautin N, Ferlin J, Terce G, Ternynck C, Valentin V, Wemeau L, Chenivesse C. Respir Med. 2024 Feb;222:107526.

[Emerging Treatments for Childhood Interstitial Lung Disease.](#)

Bernardinello N, Griese M, Borie R, Spagnolo P. Paediatr Drugs. 2024 Jan;26(1):19-30.

[Infections in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a large retrospective cohort.](#)

Mabo A, Borie R, Wemeau-Stervinou L, Uzunhan Y, Gomez E, Prevot G, Reynaud-Gaubert M, Traclet J, Bergot E, Cadranel J, Marchand-Adam S, Bergeron A, Blanchard E, Bondue B, Bonniaud P, Bourdin A, Burgel PR, Hirschi S, Marquette CH, Quéting S, Nunes H, Chenivesse C, Crestani B, Guirriec Y, Monnier D, Ménard C, Tattevin P, Cottin V, Luque Paz D, Jouneau S; OrphaLung Network. Thorax. 2023 Dec 15;79(1):68-74.

[Occupational interstitial lung diseases.](#)

Spagnolo P, Ryerson CJ, Guler S, Feary J, Churg A, Fontenot AP, Piciucchi S, Udwardia Z, Corte TJ, Wuyts WA, Johansson KA, Cottin V. J Intern Med. 2023 Dec;294(6):798-815.

[Anti-mutated citrullinated vimentin antibodies are increased in IPF patients.](#)

Le Guen P, Tardivon C, Laouénan C, Debray MP, Nicaise Roland P, Taillé C, Borie R, Ottaviani S, Guenther A, Dieudé P, Crestani B. Respir Med Res. 2023 Dec 14;85:101081.

[An evaluation of an open access iPSC training course: «How to model interstitial lung disease using patient-derived iPSCs».](#)

Schweikert A, Kenny S, Oglesby I, Glasgow A, de Santi C, Gensch I, Lachmann N, Desroziers T, Fletcher C, Snijders D, Nathan N, Hurley K; COST Open-ILD Group Management Committee. Stem Cell Res Ther. 2023 Dec 20;14(1):377.

[CSF2RB mutation-related hereditary pulmonary alveolar proteinosis: the «long and winding road» into adulthood.](#)

Papiris SA, Louvrier C, Fabre A, Kaklamanis L, Tsangaris I, Frantzeskaki F, Dimeas IE, Debray MP, Karakontaki F, Kallieri M, Kolilekas L, Daniil Z, Giatromanolaki A, Kannengiesser C, Borie R, Nathan N, Griese M, Manali ED. ERJ Open Res. 2023 Dec 18;9(6):00703-2023.

[Increased mortality in patients with RA-associated interstitial lung disease: data from a French administrative healthcare database.](#)

Juge PA, Wemeau L, Ottaviani S, Desjeux G, Zhuo J, Vannier-Moreau V, Flipo RM, Crestani B, Dieudé P. RMD Open. 2023 Dec 1;9(4):e003491.

[Anti-fibrotic effects of nintedanib on lung fibroblasts derived from patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases \(PF-ILDs\).](#)

Joannes A, Voisin T, Morzadec C, Letellier A, Gutierrez FL, Chiforeanu DC, Le Naoures C, Guillot S, De Latour BR, Rouze S, Jaillet M, Crestani B, Wollin L, Jouneau S, Vernhet L. Pulm Pharmacol Ther. 2023 Dec;83:102267.

[Imaging Features of Autoimmune Disease-Related Interstitial Lung Diseases.](#)

Walsh SLF, Lafyatis RA, Cottin V. J Thorac Imaging. 2023 Nov 1;38(Suppl 1):S30-S37.

[Idiopathic pulmonary fibrosis with benign *SFTPC* variant and pathogenic *MARS1* mutations: can't see the forest for the trees!](#)

Castaldo A, Delestrain C, Diesler R, Merveilleux du Vignaux C, Onnee M, Touraine R, Chalabreysse L, Fanen P, Epaud R, Cottin V, De Beccdelière A. ERJ Open Res. 2023 Nov 6;9(6):00472-2023.

[Leukocyte telomere length: the dawn of a new era of personalised medicine in fibrotic interstitial lung diseases?](#)

Cottin V, Kolb M. Eur Respir J. 2023 Nov 29;62(5):2301852.

[Hypomorphic pathogenic variant in *SFTPB* leads to adult pulmonary fibrosis.](#)

Desroziers T, Prévot G, Coulomb A, Nau V, Dastot-Le Moal F, Duquesnoy P, Héry M, Le Borgne A, Amselem S, Legendre M, Nathan N. Eur J Hum Genet. 2023 Sep;31(9):1083-1087.

[Design of a phase III, double-blind, randomised, placebo-controlled trial of BI 1015550 in patients with progressive pulmonary fibrosis \(FIBRONEER-ILD\).](#)

Maher TM, Assassi S, Azuma A, Cottin V, Hoffmann-Vold AM, Kreuter M, Oldham JM, Richeldi L, Valenzuela C, Wijsenbeek MS, Coeck C, Schlecker C, Voss F, Wachtlin D, Martinez FJ. BMJ Open Respir Res. 2023 Sep;10(1):e001580.

[Interstitial lung disease-associated pulmonary hypertension - what the future holds.](#)

Cottin V, Diesler R, Turquier S, Valenzuela C. Curr Opin Pulm Med. 2023 Sep 1;29(5):406-415.

[SRC and TKS5 mediated podosome formation in fibroblasts promotes extracellular matrix invasion and pulmonary fibrosis.](#)

Barbayanni I, Kanellopoulou P, Fanidis D, Nastos D, Ntouskou ED, Galaris A, Harokopos V, Hatzis P, Tsitoura E, Homer R, Kaminski N, Antoniou KM, Crestani B, Tzouvelekis A, Aidinis V. Nat Commun. 2023 Sep 21;14(1):5882.

[Macrophage Implication in IPF: Updates on Immune, Epigenetic, and Metabolic Pathways.](#)

Pokhrel D, Crestani B, Helou DG. Cells. 2023 Sep 1;12(17):2193.

SARCOÏDOSE

[Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension.](#)

Savale L, Dorfmueller P, Boucly A, Jaïs X, Lacoste-Palasset T, Jevnikar M, Seferian A, Humbert M, Sitbon O, Montani D. Clin Chest Med. 2024 Mar;45(1):185-197.

[High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study.](#)

Desai SR, Sivarasan N, Johannson KA, George PM, Culver DA, Devaraj A, Lynch DA, Milne D, Renzoni E, Nunes H, Sverzellati N, Spagnolo P, Baughman RP, Yadav R, Piciucchi S, Walsh SLF, Kouranos V, Wells AU; Sarcoid Delphi Group. Lancet Respir Med. 2023 Dec 14:S2213-2600(23)00267-9.

TRANSPLANTATION PULMONAIRE

[Blood MMP-9 measured at 2 years after lung transplantation as a prognostic biomarker of chronic lung allograft dysfunction.](#)

Tissot A, Durand E, Goronflot T, Coiffard B, Renaud-Picard B, Roux A, Demant X, Mornex JF, Falque L, Salpin M, Le Pavéc J, Villeneuve T, Boussaud V, Knoop C, Magnan A, Lair D, Berthelot L, Danger R, Brouard S; COLT consortium. *Respir Res.* 2024 Feb 9;25(1):88.

[Outcomes of listing for lung and heart-lung transplantation in pulmonary hypertension: comparative experience in France and the UK.](#)

Pradère P, Le Pavéc J, Bos S, Pozza A, Nair A, Meachery G, Lordan J, Humbert M, Mercier O, Fadel E, Savale L, Fisher AJ. *ERJ Open Res.* 2024 Jan 22;10(1):00521-2023.

[Effect of antifibrotic agents on postoperative complications after lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis.](#)

Moncomble E, Weisenburger G, Picard C, Dégot T, Reynaud-Gaubert M, Nieves A, Mornex JF, Dauriat G, Messika J, Godet C, Hirschi S, Le Pavéc J, Borie R, Mordant P, Lortat-Jacob B, Mal H, Bunel V. *Respirology.* 2024 Jan;29(1):71-79.

[Outcome of lung transplantation for adults with interstitial lung disease associated with genetic disorders of the surfactant system.](#)

Bermudez J, Nathan N, Coiffard B, Roux A, Hirschi S, Degot T, Bunel V, Le Pavéc J, Macey J, Le Borgne A, Legendre M, Cottin V, Thomas PA, Borie R, Reynaud-Gaubert M. *ERJ Open Res.* 2023 Nov 20;9(6):00240-2023.

En savoir + :

Pour retrouver l'ensemble des publications scientifiques,
rendez-vous sur la page dédiée du site internet de la filière :
<https://respifil.fr/recherche/publications-scientifiques/>

FINANCEMENTS RÉSERVÉS AUX MEMBRES DE RESPIFIL

Appel à candidature pour le congrès de l'ERS 2024

À l'occasion du congrès de l'European Respiratory Society, qui se tiendra du 7 - 11 septembre 2024, à Vienne (Autriche), RespiFIL renouvelle son appel à candidatures destiné à soutenir financièrement des professionnels de santé, chercheurs et paramédicaux dans leur formation aux maladies respiratoires rares.

Date de clôture : 30 avril 2024

+ d'info : <https://respifil.fr/actus/appels-a-projets/>

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

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

Inscription jusqu'au 01 mai 2024

+ d'info : <https://respifil.fr/actus/appels-a-projets/>



Fondation Internationale de la Recherche appliquée sur le Handicap

Cette année, 4 appels à projets de recherche appliquée sont ouverts.

Date de clôture : 25 mars 2024

+ d'info : <https://www.firah.org/fr/deposer-un-projet.html>



BPI France – AAP innovation en imagerie médicale

Les projets attendus doivent proposer des solutions innovantes portant sur l'un des 2 axes suivants (détails dans le cahier des charges) :

- Axe 1 : le développement de logiciels ou de plateformes innovantes ;
- Axe 2 : le développement d'équipements innovants en imagerie médicale

Date de clôture : 26 mars 2024

+ d'info : <https://www.bpifrance.fr/nos-appels-a-projets-concours/appele-a-projets-innovation-en-imagerie-medecale>



ANR – Chaire d'excellence en biologie/santé

La mesure « Chaire d'excellence en biologie/santé » a pour objectif d'offrir à des chercheurs de premier plan et de toutes origines des financements conséquents pour mener en France de nouveaux projets d'envergure sur une durée de 5 ans.

Date de clôture : 23 avril 2024 à 11h (heure de Paris)



La fondation du Souffle lance deux appels à projets :

- **L'appel à projets annuel «formation par la recherche»**, destiné à financer intégralement des années de master 2 pour des internes en médecine ou en pharmacie mais également des thèses d'université. Il a également pour objectif de contribuer au financement de séjours post-doctoraux et de mobilités universitaires non post-doctorales pour de jeunes chercheurs. Tout projet, quelle que soit sa nature, sera examiné par le conseil scientifique dans la mesure où il est susceptible d'apporter des connaissances nouvelles dans le domaine de la respiration au sens le plus large du terme.

- **La « Bourse Antoine RABBAT – SRLF / SPLF /FDS 2024 »**, destinée à financer une année de M2 ou une subvention pour une année de mobilité pour un étudiant du troisième cycle ou un chef de clinique-assistant (CCA). L'objectif est de financer des projets de recherche clinique d'intérêt pour la médecine Intensive et réanimation et la pneumologie en situation aiguë.

+ d'info : <https://www.lesouffle.org/appels-projets-2024>



Prix de la recherche maladies rares

La Fondation Groupama lance la 3^{ème} édition du Prix de recherche maladies rares. Doté d'un demi million d'euros, il vise à soutenir durant cinq ans une équipe dirigée par un(e) chercheur(cheuse) confirmé(e) ayant ouvert une voie courageuse dans les maladies rares. Le Prix contribuera au financement d'un programme de recherche innovant portant exclusivement sur les maladies rares. Le programme devra proposer une approche pluridisciplinaire et porter sur une recherche clinique ayant pour finalité le développement de nouveaux traitements ou outils de diagnostic. Les associations maladies rares devront être parties prenantes à ces projets.

Date de clôture : 31 mai 2024 à 11h (heure de Paris)

+ d'info : <https://www.fondation-groupama.com/article/nouvel-appel-a-projets-pour-le-prix-de-recherche-maladies-rares-2025/>



Appel à projets de recherche 2024 « Sciences Humaines et Sociales & Maladies Rares »

La Fondation Maladies Rares lance son appel à projets « Sciences Humaines et Sociales & Maladies Rares » qui vise à mieux comprendre les conséquences individuelles, familiales et sociales spécifiquement liées à la rareté de la maladie et à augmenter les connaissances sur l'impact spécifique de ces maladies en termes de handicap et de qualité de vie (besoins d'accompagnement, limitations d'activités, restriction de participation sociale, droit des personnes).

Date de clôture : Mai 2024

+ d'info : <https://fondation-maladiesrares.org/le-financement-des-projets-scientifiques/>

En savoir + :

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

<https://respifil.fr/actus/appels-a-projets/>

Save the date

21 - 23 MARS : 17^e Congrès de Médecine Générale (CNGF)

Palais des congrès, Paris

[En savoir +](#)

23 MARS : Assemblée générale de l'association Vaincre PRR

En visio ou en présentiel à l'Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

[En savoir +](#)

23 MARS : Rencontre régionale de l'association ADCP

Aix en Provence | [En savoir +](#)

06 AVRIL : Assemblée générale de l'association HTaPFrance

Paris | [En savoir +](#)

12 AVRIL : Collaboration personnes malades-chercheurs dans les maladies rares

École des hautes études en santé publique,

Rennes | [En savoir +](#)

15 - 16 MAI : European Conference on Rare Diseases (ECRD) 2024

Bruxelles | [En savoir +](#)

15 - 17 MAI : 17^e Congrès de la société française de pédiatrie (SFP)

Nantes, Palais des Congrès | [En savoir +](#)

17 - 22 MAI : Congrès de l'American Thoracic Society (ATS)

San Diego, États-Unis | [En savoir +](#)

5 - 7 JUIN : Congrès des Urgences

Palais des congrès, Paris | [En savoir +](#)

07 JUIN : 35^e journée de Printemps de la société d'imagerie thoracique (SIT)

Paris | [En savoir +](#)

14 JUIN : Réunion nationale du centre de référence OrphaLung

Lyon

15 JUIN : 3^e colloque « de la main à la bouche » par l'AFPIE

Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil (CHIC)

18 JUIN : Colloque Fondation Maladies Rares 2024 : au cœur des progrès et des défis de la recherche

Paris | [En savoir +](#)

7 - 11 SEPTEMBRE : Congrès de l'European Respiratory Society (ERS)

Vienne, Autriche | [En savoir +](#)

24 SEPTEMBRE : 9^e journée annuelle RespiFIL



 Suivez-nous sur les réseaux sociaux :



Vous souhaitez participer ?

Envoyez-nous vos actualités de recherche à :

respifil.france@aphp.fr

Retrouvez l'actualité de la Filière sur :

 respifil.fr