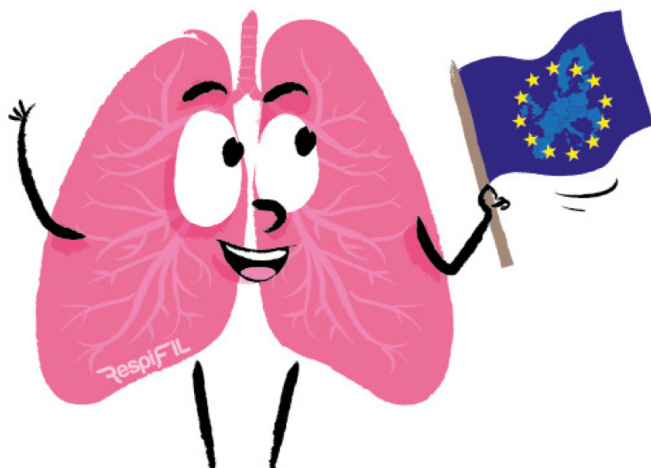


Bulletin de Recherche

Filière RespiFIL

Spécial ERS

Janvier 2025



ERS Congress 2024

Vienna, Austria
7-11 September



ERS

every breath counts



RespiFIL

Filière Maladies Respiratoires Rares

Photos flashes



Sommaire

1. RespiFIL au congrès de l'ERS	4
2. Paroles des lauréats 2024	5
3. Avancées de la recherche dans les maladies respiratoires rares	11
• Aspergillose bronchopulmonaire allergique (ou ABPA)	12
• Bronchiectasie	18
• Déficit en alpha1-antitrypsine (ou DAAT)	37
• Dyskinésie Ciliaire Primitive (ou DCP)	66
• Hyperplasie idiopathique des cellules neuroendocrines pulmonaires (ou DIPNECH)	92
• Hypertension pulmonaire	94
• Insuffisances respiratoires chroniques et anomalies du contrôle respiratoire	139
• Maladies infectieuses	150
• Lymphangioliéiomyomatose (ou LAM)	156
• Leucémie lymphoïde chronique (ou LLC)	161
• Malformations pulmonaires	163
• Protéïnose Alvéolaire Pulmonaire (ou PAP)	165
• Pneumopathies interstitielles diffuses (ou PID)	174
• Fibrose pulmonaire idiopathique	219
• Sarcoïdose	237
4. Thématiques diverses	251
5. Coups de cœur des lauréats	295
6. Appels à projets / Échéances	309
7. Lexique de la recherche clinique	310
8. Save the date 2025	312

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

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

L'édition du congrès de l'ERS s'est déroulée à Vienne du 7 au 11 septembre 2024 en mettant en lumière un dynamisme palpable avec un grand nombre de communications dédiées aux avancées de la recherche épidémiologique, aux progrès diagnostiques et thérapeutiques, ainsi qu'à la compréhension des mécanismes des maladies respiratoires rares.

Pour la cinquième année consécutive, RespiFIL a eu le plaisir de soutenir financièrement un nombre record de 16 lauréats dans le cadre de son appel à candidature spécial ERS 2024, visant à

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

Notez dès maintenant dans vos agendas la prochaine édition du congrès, qui se tiendra à Amsterdam du 27 septembre au 1^{er} octobre 2025.

Bonne lecture !

Paroles des lauréats 2024

Katia BELOZERTSEVA
CRMR constitutif **RespiRare**,
(également lauréate 2022)
Ingénieure de recherche clinique,
CHI Créteil



« Je suis ravie d'avoir été choisie en tant que lauréate cette année et j'étais très contente d'avoir eu la possibilité d'assister au congrès sur place à Vienne. Énorme expérience scientifique avec beaucoup d'échanges très intéressants et enrichissants avec les pneumologues et scientifiques du monde entier ! Et surtout merci à votre filière pour cette belle organisation et pour toute la prise en charge de notre voyage !! Je suis très reconnaissante à Céline et à vous tous pour cette belle opportunité. »

Adam DEHILI
CRMR constitutif **PulmoTension**,
Interne,
Hôpital Louis Pradel, HCL



« Merci à RespiFIL de m'avoir donné la chance de participer à ce congrès européen. Ce fut une expérience riche et captivante. »

Victor DE RYCK
CCMR **OphaLung**,
Masseur-kinésithérapeute,
Hôpital Paris Saint-Joseph



« Ce fut une superbe expérience que d'avoir participé à ce congrès. Très enrichissant au niveau des connaissances et des nouveautés, avec une belle place de la rééducation. Merci à RespiFIL de m'avoir permis d'y participer et de faire de belles rencontres. »

Paroles des lauréats 2024

Benjamin DUDOIGNON
CRMR constitutif **RespiRare**,
Praticien hospitalier
Hôpital Robert Debré (AP-HP)



« Merci infiniment à la filière de nous apporter son soutien pour rendre accessible ce super congrès qu'est l'ERS. De belles rencontres et pleins de projets en tête. Tchüss. »

Camille FLETCHER
CRMR constitutif **RespiRare**,
Docteure junior,
CHI Créteil,



« Merci à toute l'équipe de RespiFIL pour cette merveilleuse expérience qui fut riche en découvertes intellectuelles et humaines ! »

Apolline GONSARD
CRMR coordonateur **RespiRare**,
Doctorante (Freiburg) & docteure
junior, Hôpital Necker-Enfants
malades (AP-HP)



« Un grand merci à RespiFIL qui m'a permis de participer au congrès de l'ERS cette année. Cette expérience a été très enrichissante, tant pour approfondir mes connaissances sur les maladies respiratoires rares que pour rencontrer des experts du monde entier. Je suis reconnaissante envers RespiFIL qui, par son soutien aux jeunes professionnels, contribue activement à faire avancer la recherche dans notre domaine. »

Paroles des lauréats 2024

Julien GRYNBLAT
CRMR constitutif **PulmoTension**,
(également lauréat 2023)
Hypertension pulmonaire, pathophysiologie
et innovation thérapeutique UMR_S 999,
Hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP)



« Ravi d'avoir eu la chance d'être sélectionné par la filière pour pouvoir aller au congrès de l'ERS 2024. Des rencontres enrichissantes nationales et internationales tant sur le plan personnel que professionnel. La qualité était au RDV avec des présentations de très haut niveau dans toutes les surspécialisations de la pneumologie. Un grand merci à RespiFIL. »

Georges DOUMET HELOU
CRMR constitutif **OrphaLung**,
Chaire de professeur junior d'Immunologie,
UMR1152, Université Paris Cité,
Hôpital Bichat (AP-HP)



« Ma participation au congrès a été une occasion idéale pour rencontrer des experts en santé respiratoire et découvrir les dernières innovations dans le domaine. Cette expérience enrichissante n'aurait pas été possible sans le soutien de RespiFIL. Merci ! »

Tahani IBRAHIM
CCMR constitutif **RespiRare**,
Docteure, stagiaire de pneumologie
pédiatrique,
Hôpital Trousseau (AP-HP)



« Merci à RespiFIL qui m'a permis de participer à ce congrès. Cette opportunité a été précieuse pour approfondir mes connaissances, découvrir les dernières avancées en pneumologie, et échanger avec des experts du monde entier. Une expérience enrichissante à la fois sur le plan professionnel et personnel ! »

Paroles des lauréats 2024

Antoine LE BOZEC

CRMR coordonnateur **PulmoTension**,
Assistant hospitalo-universitaire
en pharmacie & doctorant
UMR_S 999, Hôpital Bicêtre,
(AP-HP)



« Quelle belle opportunité d'avoir pu participer au Congrès de l'ERS 2024 à Vienne. Merci à l'ensemble de l'équipe RespiFIL pour l'organisation et pour le soutien majeur apporté pour nos carrières débutantes de chercheurs hospitalo-universitaires. »

Nicolas MARC

CRMR coordonnateur **OrphaLung**,
Docteur junior,
Hôpital de la Croix Rousse, HCL



« Une des expériences les plus enrichissantes de mon internat ! Organisation parfaite, tout a été fait pour nous permettre de profiter du congrès et de cette magnifique capitale européenne ! Merci infiniment Nathalie, Céline et RespiFIL ! »

Christophe MARIE-SAINTE

CCMR **PulmoTension**,
Interne, Saint-Etienne



« À travers son appel à candidature, RespiFIL permet à de jeunes professionnels de santé et chercheurs de participer à des événements de portée internationale comme l'ERS. C'est une opportunité exceptionnelle de découvrir une très grande diversité de travaux et d'apprendre auprès d'experts de renommée mondiale. Un grand merci à l'équipe RespiFIL pour cette expérience et de me permettre de la partager notamment en prenant part à la rédaction du bulletin de recherche ERS 2024. »

Paroles des lauréats 2024

Elora PEULIER-MAITRE

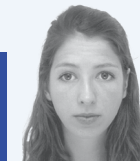
CRMR constitutif **RespiRare**,
Chef de clinique assistante,
Hôpital Trousseau (AP-HP)



« Un grand merci à RespiFIL de m'avoir permis d'assister au congrès de l'ERS. C'était une expérience extrêmement enrichissante, tant sur le plan de l'apprentissage que des rencontres ! »

Elise PUEL

CCMR **PulmoTension**,
Interne, Poitiers



« Une grande chance d'avoir pu participer à mon premier congrès international, grâce à RespiFIL ! C'était un rassemblement riche d'apprentissage et de rencontres. Les communications étaient de grande qualité, et les ateliers pratiques étaient vraiment intéressants et très pédagogiques, je recommande vivement ! Merci encore à RespiFIL pour cette expérience ! »

Yohan SOREZE

CRMR constitutif **RespiRare**,
Praticien hospitalier,
Hôpital Trousseau (AP-HP)



« J'ai été très honoré d'être lauréat RespiFIL ! La participation à l'ERS a été très enrichissante, tant sur le plan scientifique que sur le plan humain ! J'ai vécu une très belle aventure viennoise avec les autres lauréat(e)s ! Merci à toute l'équipe en particulier à Céline et Nathalie ! »

Paroles des lauréats 2024

Laura STOURM
CRMR constitutif **OrphaLung**,
Assistante spécialiste,
Hôpital Tenon (AP-HP)



« Merci beaucoup à la filière RespiFIL de m'avoir permis d'aller à l'ERS, j'ai pu assister à de nombreuses sessions très enrichissantes et diversifiées ! De supers souvenirs à Vienne :) »



AVANCÉES DE LA RECHERCHE DANS LES MALADIES RESPIRATOIRES RARES

- Aspergillose bronchopulmonaire allergique (ou ABPA)
- Bronchiectasie
- Déficit en alpha1-antitrypsine (ou DAAT)
- Dyskinésie ciliaire primitive (ou DCP)
- Hyperplasie idiopathique des cellules neuroendocrines pulmonaires (ou DIPNECH)
- Hypertension pulmonaire
- Insuffisances respiratoires chroniques et anomalies du contrôle respiratoire
- Maladies infectieuses
- Lymphangioléiomyomatose (ou LAM)
- Leucémie lymphoïde chronique (ou LLC)
- Malformations pulmonaires
- Protéinose alvéolaire pulmonaire (ou PAP)
- Pneumopathies interstitielles diffuses (ou PID)
- Fibrose pulmonaire idiopathique
- Sarcoïdose

ASPERGILLOSE BRONCHOPULMONAIRE ALLERGIQUE (OU ABPA)

INTRODUCTION

Par RespiFIL

L'aspergillose est un terme général qui regroupe les maladies causées par des champignons appartenant au genre *Aspergillus* (le plus souvent l'espèce *Aspergillus fumigatus*), qui sont véhiculés par l'air et sont inhalés par l'être humain. Totalement inoffensifs pour la majorité de la population, ces champignons peuvent cependant provoquer différentes formes de maladies dont l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA).

L'ABPA est une maladie inflammatoire des voies aériennes, caractérisée par une réaction anormale du système immunitaire contre *Aspergillus* (allergie). Cette maladie, rare, touche principalement les personnes asthmatiques ou atteintes de mucoviscidose (plus rarement celles atteintes de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)). En effet, ces maladies sont associées à une production de mucus visqueux et à une altération de son élimination, favorisant la persistance des particules inhalées d'*Aspergillus* dans les voies aériennes.

Transmission : *Aspergillus* est un champignon microscopique filamenteux (moisissure) très répandu dans l'environnement. La transmission se fait par son inhalation. Elle survient lors de la mise

en suspension de poussières contaminées par des moisissures visibles ou invisibles, en particulier lors de travaux de jardinage, activités agricoles, travaux de rénovation, gestion du compost, etc. Les milieux professionnels et métiers les plus à risque (liste non exhaustive) seraient :

- Professions au contact de végétaux stockés et/ou en décomposition ;
- Professions au contact des animaux (litières), laboratoires de recherche en biologie ;
- Professions de l'industrie agroalimentaire ;
- Professions du bâtiment, en particulier de la rénovation.

Diagnostic : Le diagnostic d'ABPA est le plus souvent suspecté devant un asthme difficile à contrôler, malgré un traitement adapté et la survenue de manifestations cliniques inhabituelles pour un asthme (telles qu'une toux productive persistante, des expectorations de bouchons muqueux, etc.).

Si une exposition à des moisissures est soupçonnée, une analyse du sang est réalisée qui révèle une augmentation des taux d'éosinophiles et des immunoglobulines (Ig)E totales et spécifiques dirigés contre l'*Aspergillus*. Le scanner thoracique permet de mettre en

évidence l'infiltration du champignon dans les voies respiratoires et une dilatation des bronches (bronchiectasie).

Prise en charge : L'ABPA peut relever d'une affection à longue durée (ALD 14) lorsqu'il existe un asthme persistant sévère associé.

La prise en charge doit se faire dans un centre de référence ou/compétence des maladies pulmonaires rares. Elle repose à la fois sur l'éviction des moisissures dans le milieu domestique et professionnel et sur un traitement médical. Le sevrage tabagique, l'activité physique adaptée et la vaccination recommandée sont indispensables dans la prise en charge de l'ABPA afin d'améliorer le contrôle des symptômes d'asthme et de prévenir la survenue d'exacerbation. Il est également important d'éviter toute consommation de toxiques inhalés.

ASPERGILLOSE BRONCHOPULMONAIRE ALLERGIQUE (OU ABPA)

SESSION 84 – PRÉSENTATION ORALE – ÉTAT DE L'ART DES CONNAISSANCES SUR L'ASPERGILLOSE PULMONAIRE

Par Adam Dehili

On dénombre chaque année 6,5 millions de personnes, dans le monde, touchées par l'aspergillose broncho-pulmonaire invasive et l'aspergillose pulmonaire chronique. Les populations les plus à risque sont les patients ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive, un cancer broncho-pulmonaire, une tuberculose pulmonaire ou un asthme.

L'*Aspergillus* est un champignon présent dans l'environnement. L'absence de neutropénie permet de ne pas développer d'aspergillose pulmonaire et confère une protection immunitaire optimale contre ce champignon.

Il existe un large spectre de maladies à *Aspergillus*, allant de la simple colonisation à *Aspergillus*, jusqu'à l'aspergillose broncho-pulmonaire invasive, en passant par l'aspergillose pulmonaire chronique, l'aspergillome ou l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique.

- L'aspergillose broncho-pulmonaire invasive touche le patient immunodéprimé, fortement neutropénique. Au scanner, il est retrouvé un croissant gazeux, des micronodules flous, ou des condensations alvéolaires non spécifiques ;
- L'aspergillose trachéo-bronchique invasive se manifeste par un aspect

pseudo-membraneux en bronchoscopie souple ;

- L'aspergillose broncho-pulmonaire subaiguë touche les patients modérément immunodéprimés et se manifeste au scanner par l'apparition de condensations cavitaires.

Chez les patients ayant une maladie respiratoire comme une bronchopneumopathie chronique obstructive, la présence d'*Aspergillus* n'est pas forcément le signe d'une maladie aspergillaire. Les colonisations sont très fréquentes chez ces patients. Il s'agit d'une entité appelée aspergillose pulmonaire chronique. Parmi elles sont citées :

- L'aspergillome (ou greffe aspergillaire) qui est responsable de complications mécaniques telles que l'hémoptysie. Elle est peu souvent pourvoyeuse de symptômes systémiques ;
- L'aspergillose pulmonaire de forme nodulaire, dont l'aspect au scanner est celui de nodules flous ;
- L'aspergillose cavitaire chronique très souvent associée à des symptômes systémiques telles que l'asthénie et l'altération de l'état général mais aussi des complications mécaniques à type d'hémoptysie ;
- L'aspergillose pulmonaire fibrosante chronique qui est l'évolution classique

d'une aspergillose cavitaire chronique non traitée ;

- L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique, secondaire à une hypersensibilité vis-à-vis de l'*Aspergillus*, touchant le plus souvent les patients ayant un asthme ou une mucoviscidose. Elle prend l'aspect d'impactions mucoïdes au scanner et s'associe à la présence d'immunoglobuline E anti-*aspergillus* ;

Il existe ainsi une grande variété de manifestations cliniques et paracliniques à une infection/sensibilisation à *Aspergillus* avec des populations touchées qui sont différentes (patients neutropéniques et immunodéprimés pour l'aspergillose broncho-pulmonaire invasive, patients asthmatiques ou porteurs de mucoviscidose pour l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique, patients porteurs de bronchopneumopathie chronique obstructive pour la colonisation aspergillaire, patients ayant une caverne tuberculeuse, favorable à la greffe aspergillaire).

ASPERGILLOSE BRONCHOPULMONAIRE ALLERGIQUE (OU ABPA)

PA557 - L'EFFET DU KAFTRIO SUR L'ASPERGILLOSE BRONCHO-PULMONAIRE ALLERGIQUE DANS UNE POPULATION PÉDIATRIQUE ATTEINTE DE MUCOVISCIDOSE

Par Camille Fletcher

Introduction : L'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) est une réponse allergique des voies respiratoires aux spores d'*Aspergillus fumigatus* (AF), affectant les patients atteints de mucoviscidose avec le risque de provoquer une fibrose pulmonaire étendue.

Le traitement Kaftrio combinant éléxacaftor/tezacaftor/ivacaftor agit en augmentant le nombre de canaux CFTR et en augmentant leur activité pour limiter la progression de la mucoviscidose

Matériel et méthode : Cette étude rétrospective visait à évaluer l'effet de Kaftrio sur l'ABPA chez les enfants atteints de mucoviscidose.

La spirométrie, les IgE totales, les IgE spécifiques de l'AF, les IgG spécifiques de l'AF (AFlgG), le nombre d'éosinophiles (CE), les résultats de culture d'expectorations et l'utilisation de corticostéroïdes, de modulateurs de CFTR et d'antifongiques ont été collectés à partir d'au moins 4 examens annuels portant sur 63 enfants traités par Kaftrio pendant ≥ 1 an.

Une analyse en sous-groupe a été réalisée pour les enfants préalablement traités pour

ABPA (n = 8) et les enfants n'ayant été traités avec aucun modulateur de CFTR avant l'introduction du Kaftrio (n = 21).

Résultats : Bien qu'aucune différence significative n'ait été constatée au sein de la population totale, il y a eu une diminution significative de l'AFlgG (p = 0,004) et du taux d'éosinophiles (CE) (p = 0,04) chez les enfants préalablement traités pour ABPA (Figure 2).

Une décroissance dans l'isolation d'AF dans les ECBC des patients a été notée avant et après traitement (Figure 3).

De plus, aucun enfant sous Kaftrio (n = 63) n'a eu besoin d'un traitement pour l'ABPA ni n'a eu de cultures d'expectorations positives pour l'AF.

Conclusion : Cette étude suggère que le Kaftrio pourrait améliorer les bilans des enfants préalablement colonisés pour l'ABPA. D'autres recherches sont nécessaires pour mieux comprendre ce mécanisme.

Images :

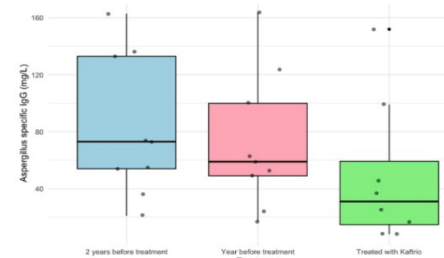


Figure 2 - Whisker plot of *Aspergillus* specific IgG levels before and after treatment

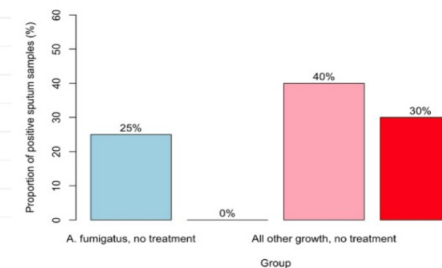


Figure 3 - Bar chart representing proportion of sputum samples positive for *Aspergillus* and all other growth

Effect of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on allergic bronchopulmonary aspergillosis in a paediatric population

Magdalena Smolková¹, Kerstin Philipp², Kieren Lock², Louise Selby²

¹ - School of Clinical Medicine, University of Cambridge, Cambridge, UK; ² - Department of Paediatrics, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, UK

Introduction

Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA) is an airway allergic response to *Aspergillus fumigatus* spores, affecting patients with cystic fibrosis (CF), with potential to cause extensive lung fibrosis¹. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio) acts to increase the number of CFTR channels and increase their activity². This results in improved lung function and limits disease progression, but evidence suggests it may also improve phagocyte degradation to boost antifungal innate immunity³ (Figure 1). The aim of this study was therefore to evaluate the effect of Kaftrio on ABPA in children.

Methods

This was a retrospective cohort study using Cystic Fibrosis Trust registry data on the results of annual reviews before and after starting Kaftrio. Information collected included:

- spirometry results,
- sputum cultures,
- steroid or antifungal treatment,
- CFTR modulator treatment,
- total and *Aspergillus* specific IgE,
- *Aspergillus* specific IgG
- serum eosinophil levels

Continuous variables were analysed using Welch Two Sample t-test in R.

Results

We identified 63 children who have been treated with Kaftrio for at least one year in the East of England. 9 of them have previously been treated for ABPA. There was no change in the continuous variables in the full cohort. In children who were previously diagnosed with ABPA, there was a significant decrease in *Aspergillus*-specific IgG (p<0.05) and eosinophils (p<0.03; Figure 2) a year after they began treatment with Kaftrio. While there was no suitable statistical test to analyse categorical variables, there appeared to be a decrease in *A. fumigatus* isolation rates before and after treatment (Figure 3). No children required treatment for ABPA while on Kaftrio.

Figure 1 - Proposed Mechanism

Figure 2 - Whisker plot of *Aspergillus* specific IgG levels before and after treatment

Figure 3 - Bar chart representing proportion of sputum samples positive for *Aspergillus* and all other growth

Conclusion

The present results suggest Kaftrio may help improve the outcomes of children previously diagnosed with ABPA. Further research is required to fully understand this relationship.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION 557, Effect of Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on allergic bronchopulmonary aspergillosis in a paediatric cystic fibrosis population, M. Smolkova (Cambridge, United Kingdom), K. Philipp (Cambridge, United Kingdom), K. Lock (Cambridge, United Kingdom), L. Selby (Cambridge, United Kingdom)

INTRODUCTION

Par *RespiFIL*

La dilatation des bronches (DDB) ou bronchiectasie est une maladie respiratoire chronique qui peut apparaître à tout âge. Cette maladie se caractérise par une modification de calibre (dilatation) des bronches, généralement peu réversible. Les bronches sont les voies respiratoires qui transportent l'air dans les poumons. La dilatation est causée par l'inflammation des bronches. L'inflammation répétée entraîne une perte d'élasticité des bronches provoquant leur dilatation.

Lorsque les bronches sont dilatées, le fonctionnement des cils vibratiles est diminué, ce qui nuit à l'élimination des sécrétions. Les cils vibratiles sont de minuscules poils qui tapissent l'intérieur des bronches. Leur battement permet de faire remonter les sécrétions pour débarrasser les bronches des impuretés.

Les DDB peuvent être :

- **Diffuses** et affecter de nombreuses régions des deux poumons ;
- **Localisées** et affecter une ou deux régions d'un seul poumon.

La fréquence de la maladie est mal connue et sous-estimée, car ses symptômes peuvent être confondus avec d'autres maladies respiratoires.

Étiologie : Les causes possibles des DDB diffuses sont nombreuses, généralement différentes entre enfants et adultes, mais souvent en lien avec l'existence d'une autre maladie telle que :

- Les maladies respiratoires : la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'asthme, l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique, etc.
 - Les maladies génétiques : la mucoviscidose, les déficiences de l'immunité et les dyskinesies ciliaires primitives (anomalie du fonctionnement des cils bronchiques), etc
 - Les infections : des bronchopneumopathies aiguës dans l'enfance (bronchiolite), la coqueluche, la rougeole, la tuberculose, l'infection par le VIH.
 - Les maladies auto-immunes : la polyarthrite rhumatoïde, le lupus, le syndrome de Gougerot-Sjögren, etc.
 - Les maladies inflammatoires intestinales.
- Si la cause n'est pas identifiée, on parle alors de DDB idiopathique.

Diagnostic : Pour diagnostiquer les DDB, plusieurs examens sont réalisés :

- La radiographie du thorax peut être normale ou présenter des anomalies ;

- Le scanner thoracique est l'examen de référence pour confirmer le diagnostic et déterminer l'évolution de la maladie ;
- Une bronchoscopie peut être prescrite pour déterminer la cause de la DDB ou rechercher un agent infectieux (lavage bronchoalvéolaire ou LBA). À défaut, un examen bactériologique des crachats peut être utile ;

- Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) permettent d'évaluer l'impact de la DDB sur la fonction respiratoire ;
- Une analyse du sang peut rechercher des auto-anticorps (maladies auto-immunes) ou un déficit immunitaire ou une cause génétique. D'autres examens complémentaires peuvent être demandés, notamment pour rechercher une cause encore plus précise de la maladie (test de la sueur, biopsie des cils, etc.).

Prise en charge : La DDB est une maladie rare relevant d'une affection à longue durée (ALD). Le traitement des DDB a plusieurs objectifs :

- Prévenir les infections pulmonaires (exacerbations), qui peuvent aggraver les symptômes
- Traiter les symptômes
- Améliorer la qualité de vie
- Empêcher l'aggravation de la maladie

Le sevrage tabagique, l'activité physique adaptée et la vaccination recommandée sont indispensables

dans la prise en charge de la pathologie afin d'améliorer le contrôle des symptômes et de prévenir la survenue d'exacerbations. Il est également important d'éviter toute consommation de toxiques inhalés.

Le traitement de la cause, lorsque celle-ci est retrouvée, est toujours nécessaire. Sinon, les traitements médicamenteux seront dépendants des symptômes : antibiotiques, bronchodilatateurs et corticoïdes.

La prise en charge peut être amenée à être complétée par de la kinésithérapie respiratoire, de l'oxygénothérapie ou l'embolisation des vaisseaux sanguins en cas de toux sanglante.

PA3328 – RECHERCHE DE NOUVEAUX BIOMARQUEURS DANS LA BRONCHIECTASIE

Par *Nathalie Aboufarah*

Contexte : La bronchiectasie constitue une maladie particulièrement hétérogène, diagnostiquée lorsque l'on observe une dilatation permanente des bronches à l'imagerie thoracique. Cette dilatation des bronches est le résultat d'un mélange composite et complexe d'inflammation des voies respiratoires, d'infections récurrentes et de dysfonctionnement épithélial, où ces facteurs se renforcent mutuellement et conduisent à des lésions structurelles irréversibles des voies respiratoires.

Or, de multiples étiologies sont à l'origine des bronchiectasies avec des étiologies prédominantes, caractéristiques cliniques et comorbidités variant considérablement d'un patient à l'autre. Cela pose un problème de traitement, car des étiologies et des phénotypes cliniques distincts peuvent nécessiter des approches thérapeutiques très différentes.

Dans ce contexte pathologique, les phénotypes cliniques incarnent un moyen utile de stratifier les patients en fonction du risque d'évolution défavorable de la maladie, mais ils ne permettent pas de prédire la réponse au traitement. À l'ère de la médecine de précision, il devient fondamental de mener des travaux de recherche visant à identifier des biomarqueurs et des cibles

thérapeutiques susceptibles de répondre à ce besoin clinique.

L'objectif de cette étude a donc été de décrire le rôle de certaines protéases et antiprotéases clés dans les voies respiratoires de la bronchiectasie et leur potentiel en tant que biomarqueurs de la pathologie. Plus spécifiquement, cette étude est centrée sur l'identification de biomarqueurs spécifiques pour l'alpha-1-antitrypsine (A1AT) dans les expectorations, l'activité de l'élastase neutrophile (NE) et l'inhibiteur de la protéase leucocytaire dans les sécrétions (SLPI).

Méthode : Dans le cadre de cette étude, les chercheurs ont recueilli des données issues des expectorations spontanées, du sang et des données cliniques auprès de patients atteints de la pathologie et dans un état stable. Les taux d'A1AT, de SLPI et de NE, ont été mesurés par test ELISA dans le surnageant des expectorations. L'A1AT a également été mesurée dans le sang par néphélométrie afin de calculer le rapport expectoration/sang (sputum-to-blood ratio ou SBAAT).

Résultats : À l'issue de l'étude, 76 patients ont été inclus dont 70 % de femmes présentant un âge moyen de 61 ± 16 ans.

Les données VEMS moyennes étaient de 84,6 ± 25,5 % avec 31 % des cas jugés modérés et 20 % sévères selon les scores FACED (un outil multidimensionnel à intérêt pronostique chez les patients atteints de dilatation des bronches (ou DDB)).

La NE avait une corrélation inverse avec le VEMS (litres $r = -0,278$, $p = 0,030$; VEMS%, $r = -0,399$, $p = 0,001$), CVF % ($r = -0,398$, $p = 0,002$) et une corrélation positive avec l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* (PA) ($r = 0,340$; $p = 0,007$) et la sévérité (FACED léger vs sévère, $r = 3,50$, $p = 0,035$).

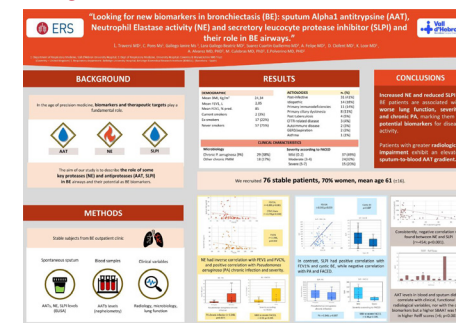
En revanche, le SLPI présentait une corrélation positive avec le pourcentage de VEMS ($r = 0,340$, $p = 0,009$) et la bronchiectasie kystique ($p = 0,007$), une corrélation négative avec *Pseudomonas aeruginosa* ($r = 0,340$, $p = 0,007$) et le FACED (léger vs sévère, $r = 3,50$, $p = 0,035$). De manière cohérente, une corrélation négative a été trouvée entre NE et SLPI ($r = -0,454$, $p < 0,001$).

Les taux d'A1AT dans le sang et les expectorations n'étaient pas corrélés avec les variables cliniques, fonctionnelles ou radiologiques, ni avec les autres biomarqueurs, mais un taux plus élevé d'A1AT était observé dans les scores de Reiff les plus élevés (> 6 ; $p < 0,001$). Le score de Reiff est une méthode validée par la littérature pour l'évaluation de la dilatation des bronches. Il varie entre 0 et 18 (atteinte légère [1-6], modérée [7-12], sévère [13-18]).

Conclusion : L'augmentation de la NE et la réduction de la SLPI chez les patients atteints de bronchiectasie sont associées à une détérioration de la fonction pulmonaire, à une sévérité et à une infection chronique à *P. aeruginosa*, ce qui en fait des biomarqueurs potentiels de l'activité de la maladie. Les patients ayant une atteinte radiologique plus importante présentent un gradient A1AT expectoration-sang élevé.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA3328, Looking for new biomarkers in bronchiectasis (BE): sputum Alpha1 antitrypsin (AAT), Neutrophil Elastase activity (NE) and secretory leucocyte protease inhibitor (SLPI) and their role in BE airways. L. Traversi (Barcelona, Spain), C. Pons Boyero (Barcelona, Spain), I. Gallego Amaro (Barcelona, Spain), B. Lara Gallego (Coventry, United Kingdom), G. Suarez-Cuartin (Barcelona, Spain), A. Felipe Montiel (Barcelona, Spain), K. Looor (Barcelona, Spain), D. Clofent Alarcon (Barcelona, Spain), M. Culebras Amigo (Barcelona, Spain), A. Alvarez Fernandez (Barcelona, Spain), E. Polverino (Barcelona, Spain)

Image :



PA3317 - FACTEURS PRÉDICTIFS D'UNE RÉCUPÉRATION DIFFÉRÉE DE LA FRÉQUENCE CARDIAQUE APRÈS LE TEST DE MARCHÉ DE 6 MINUTES CHEZ LES PERSONNES ATTEINTES DE BRONCHIECTASIE

Par **Nathalie Aboufarah**

Contexte : La dilatation des bronches (DDB) ou bronchiectasie est une maladie respiratoire chronique qui peut apparaître à tout âge. Cette maladie se caractérise par une modification de calibre (dilatation), généralement peu réversible, des bronches. La dilatation est causée par l'inflammation des bronches. L'inflammation répétée entraîne une perte d'élasticité des bronches provoquant leur dilatation. Les symptômes habituels sont une toux grasse persistante, une expectoration de crachats (en général le matin, au réveil), un essoufflement et des infections pulmonaires ou bronchiques récurrentes.

Un retard dans la récupération de la fréquence cardiaque après un test d'effort est un facteur associé à la morbidité et à la mortalité dans certaines maladies cardiovasculaires et pulmonaires. Cependant, cette variable n'a pas encore été pleinement évaluée chez les personnes atteintes de bronchiectasie. Plus spécifiquement, l'impact d'une récupération retardée de la fréquence cardiaque (Heart Rate Recovery HRR ≤ 14) après un effort a rarement été exploré pour les bronchiectasies.

Cette nouvelle étude présentait ainsi deux objectifs :

1. Décrire les changements longitudinaux de la HRR après le test de marche de 6 minutes (TM6' ou 6MWT)
2. Identifier le rôle des changements dans les résultats cliniques après 12 mois dans la prédiction d'une HRR différée dans la bronchiectasie.

Méthode : Cette étude de cohorte prospective a été menée chez des patients adultes atteints de bronchiectasie. Des données sociodémographiques, cliniques, de qualité de vie et d'exploration fonctionnelle à l'exercice (EFX) avec le TM6' ont été recueillies au début de l'étude et après 12 mois. La HRR1 après la première minute du TM6' a été enregistrée dans les deux évaluations. Sur la base de ces données, un modèle de régression logistique a été utilisé pour identifier les changements cliniques sur 12 mois qui peuvent prédire une HRR1 retardée (HRR1 ≤ 14).

Résultats : Dans le cadre de cette étude, 45 patients d'un âge moyen de 61 ans ont été inclus - dont majoritairement des femmes (64 %).

Les résultats ont alors montré que 3 variables n'étaient pas cliniquement pertinentes après la période de suivi, en particulier : les changements dans la fonction pulmonaire (VEMS = 4 %), la sévérité de la toux (questionnaire de Leicester sur la toux = 0,1 points [-0,9 - 1,2]) et la distance parcourue (6 m).

La fréquence médiane [P25-P75] des exacerbations était de 2 [1-3]. Dans le cadre de cet échantillon de patients, 22 % des participants ont dû être hospitalisés au moins une fois et 24 % des participants ont été identifiés avec une HRR1 retardée lors de l'évaluation finale. Enfin, le fait d'avoir connu au moins 2 exacerbations par an était un facteur prédictif d'un retard

de HRR1 chez les personnes atteintes de bronchiectasie.

Conclusion : *In fine*, cette étude avance la théorie que la présentation d'au moins 2 exacerbations par an semble constituer un facteur prédictif de retard de HRR1 dans la bronchiectasie.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA3317, Predictors of a delayed heart rate recovery after the 6-min walk test in people with bronchiectasis, J. SaezPerez (Zaragoza, Spain), A. Arbillaga-Etxarri (Donosti, Spain), V. AlcarazSerrano (Barcelona, Spain), E. Gimeno-Santos (Barcelona, Spain), Y. Hamam-Alcober (Zaragoza, Spain), A. Torres (Barcelona, Spain), B. Herrero Cortina (Zaragoza, Spain)

Image :

Predictors of a delayed heart rate recovery after the 6-min walk test in people with bronchiectasis

SaezPerez J.A., Arbillaga Etxarri A., Alcaraz Serrano V., Gimeno Santos E., Hamam Alcober Y., Torres A., Herrero Cortina B.

Objectives (i) describe the longitudinal changes in heart rate recovery (HRR) after the 6-min walk test (6MWT) and (ii) to identify the role of changes in clinical outcomes after 12-month in predicting a delayed HRR in bronchiectasis.

Methods

Initial assessment
Sociodemographic (age, gender, BMI)
Clinical outcomes (i.e., HR, FEV₁)
Quality of life (Cis-B-Reap)
Exercise capacity using the 6MWT
HRR after the first minute of 6MWT

After 12-months

Final assessment
Clinical outcomes (e.g., exacerbations, change in FEV₁)
Change in quality of life (Cis-B-Reap)
Change in exercise capacity using the 6MWT
HRR after the first minute of 6MWT

Study design: a prospective cohort study.
Population: adult outpatients with stable bronchiectasis. Participants with cardiovascular disease and use of drugs that impact cardiovascular autonomic function were excluded.
Assessments: sociodemographic and clinical data (lung function, exacerbations, hospital admissions, quality of life) were collected at the beginning and after 12 months. All participants performed the 6MWT following international guidelines. The HRR was collected after the first minute of the 6MWT (HRR₁) using a pulse oximeter (Nonin Oxym Vantage 9500) and with the patient seated. HRR₁ delayed was considered if HRR₁ ≤ 14 (Rodriguez et al. Lung. 2017).
Data analysis: a logistic regression model was used to identify the clinical changes over 12-month that may predict a delayed HRR₁ (HRR₁ ≤ 14).

Results

A total of 45 patients, with a mean (SD) age of 61 (16) years and mostly woman (64%) were included. The changes in lung function (FEV₁ = 4 % (1SD), respiratory domain of Cis-B 0.0 points [0.0 - 11.1], HR basal -4 (10) and distance walked (6 m (17)) were not clinically relevant after the follow-up period. The median [P₂₅-P₇₅] exacerbation frequency was 2 [1-3] and 22% of the participants required at least one hospital admission. Eleven participants (24%) were identified with a delayed HRR₁ at the final assessment.

Table 1. Baseline sociodemographic and initial characteristics of participants.

	Participants (n=45)
Age, years, mean (SD)	61 (16)
Female, n (%)	29 (64)
FEV ₁ (% predicted), mean (SD)	75(22)
Exacerbations in the last year, median [P ₂₅ -P ₇₅]	2 [0 - 2]
Hospitalisation in the last year, n (%)	8 (18)
Cis-B Respiratory domain (0-100), median [P ₂₅ -P ₇₅]	66.4 [66.4 - 100]
6MWT (m), mean (SD)	66.4 [66.4 - 100]

Table 2. Logistic regression model for delayed HRR₁ (adjusted for age, sex and BMI) after the final 6MWT (n=45).

	Univariable analysis		Adjusted multivariable analysis (R ² = 0.27)	
	B (95%CI)	p value	B (95%CI)	OR (95%CI) p value
Change in lung function (FEV ₁ , % pred)	0.00 (-0.28 to 0.08)	0.96	NA	NA
Exacerbations (0/1 vs. no)	2.18 (0.02 to 4.35)	0.04	2.82 (0.37 to 5.28)	16.89 (1.44 to 197.48) 0.02
Hospital admission (yes vs. no)	-0.98 (-2.49 to 0.53)	0.20	NA	NA
Change in Cis-B - Respiratory domain	-0.01 (-0.04 to 0.03)	0.62	NA	NA
Change in HR (basal)	-0.01 (-0.07 to 0.06)	0.88	NA	NA
Change in SpO ₂ % (basal)	0.03 (-0.28 to 0.34)	0.84	NA	NA
Change in 6MWT walked (m)	0.01 (-0.01 to 0.03)	0.18	0.05 (-0.01 to 0.03)	1.06 (0.99 to 1.03) 0.32

NA: not applicable. **CI**: confidence interval. **OR**: odds ratio.

In people with bronchiectasis, experiencing ≥ 2 exacerbations per year predicts delayed HRR₁ following a submaximal exercise test.

OA1984 - UNE NOUVELLE CAUSE GÉNÉTIQUE DE BRONCHIECTASIE IDENTIFIÉE

Par Apolline Gonsard

La bronchiectasie est une maladie respiratoire caractérisée par une dilatation anormale et permanente des bronches, qui peut avoir diverses origines, notamment génétiques. Parmi les causes génétiques connues figurent la mucoviscidose, la dyskinésie ciliaire primitive et certains déficits immunitaires primitifs. Cependant, de nombreux cas restent inexplicés.

L'étude présentée s'est concentrée sur des patients présentant un tableau clinique spécifique : dilatation des bronches associées à une rhinosinusite sévère, une polypose nasale et des infections pulmonaires à *Pseudomonas aeruginosa*, et un NO nasal abaissé. Grâce à des techniques avancées de séquençage génétique et d'analyse moléculaire, les chercheurs ont identifié des mutations bi-alléliques (affectant les deux copies du gène) dans le gène *WFDC2* chez 11 individus issus de 10 familles non apparentées d'origines diverses.

Le gène *WFDC2* code pour une protéine principalement exprimée dans les cellules sécrétrices de l'épithélium des voies respiratoires et dans les glandes sous-muqueuses. Les patients porteurs de mutations de ce gène présentent une concentration basse de protéine WFDC2 (ou WAP four-disulfide core domain 2) dans le sérum et la salive. Cette découverte

suggère que WFDC2 joue un rôle crucial dans la protection des voies respiratoires, et que son dysfonctionnement peut conduire au développement de bronchiectasies.

Cette avancée ouvre de nouvelles perspectives pour le diagnostic génétique des bronchiectasies. Elle pourrait également conduire au développement de thérapies ciblées pour les patients porteurs de mutations du gène *WFDC2*.

À retenir : Il faut donc devant des dilatations des bronches associées à une atteinte rhino-sinusienne non liées à une mucoviscidose ou une dyskinésie ciliaire primitive penser au gène WFDC2. Le diagnostic peut être suspecté sur la base de la mesure des concentrations de la protéine WFDC2 dans le sérum ou la salive et confirmé par un test génétique.

Pour en savoir plus : Ce travail a été publié en juillet 2024. Inherited Deficiency of Secreted WFDC2 (HE4) Causes Nasal Polyposis and Bronchiectasis. Dougherty, Ostrowski et al., Am J Respir Crit Care Med. 2024 Jul 1;210(1):63-76. DOI: 10.1164/rccm.202308-1370OC.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OA1984, Late Breaking Abstract - Recessively inherited deficiency of secreted WFDC2 (HE4) causes nasal polyposis and bronchiectasis, Heymut Omran (Germany)

PA1446 - LE LCI, UN MARQUEUR PROMETTEUR DANS LES BRONCHIECTASIES EN PÉDIATRIE

Par Apolline Gonsard

Introduction : L'index de clearance pulmonaire ou le Lung Clearance Index (LCI) est une technique d'exploration fonctionnelle respiratoire, marqueur de l'inhomogénéité de la ventilation pulmonaire. Il représente le temps qu'il faut pour qu'un gaz spécifique disparaisse des poumons après son inhalation. En cas de lésions bronchiques, le gaz mettra plus de temps à disparaître (il reste « piégé » plus longtemps dans le poumon). Déjà reconnu comme un indicateur précoce de l'atteinte des petites voies aériennes dans la mucoviscidose, son intérêt dans la bronchiectasie (maladie caractérisée par une dilatation anormale et permanente des bronches) non liée à la mucoviscidose restait à établir.

Méthode : Cette étude, qui s'est déroulée en Australie, a comparé les résultats de LCI de 30 enfants et adolescents atteints de bronchiectasie (âge moyen 10,6 ans) à ceux de 30 patients atteints de mucoviscidose et de 30 sujets sains, appariés sur l'âge et le sexe.

Résultats : Le LCI était significativement plus élevé chez les enfants atteints de bronchiectasie ($7,6 \pm 1,2$) par rapport aux sujets sains ($6,5 \pm 0,5$; $p = 0,004$). De plus, la proportion d'enfants avec un LCI anormal

(supérieur à la limite de 7,1) était plus élevée dans le groupe bronchiectasie (57 %) que dans le groupe mucoviscidose (40 %).

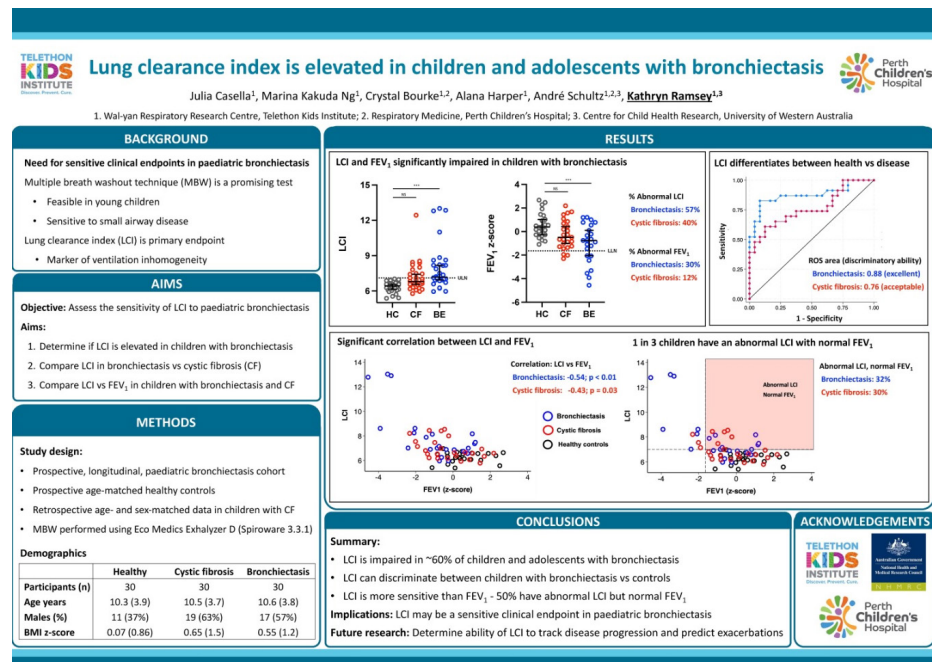
Le LCI s'est aussi avéré plus sensible que le VEMS (volume expiratoire maximal par seconde) pour détecter une atteinte pulmonaire. En effet, 32 % des enfants atteints de bronchiectasie (non liée à la mucoviscidose) présentaient un LCI anormal malgré un VEMS normal.

Ces résultats suggèrent que le LCI pourrait être un outil précieux pour le suivi des enfants et adolescents atteints de bronchiectasie. Sa sensibilité accrue par rapport au VEMS pourrait permettre une détection plus précoce des atteintes pulmonaires, ouvrant la voie à des interventions thérapeutiques plus rapides.

Conclusion : Cette étude met en lumière l'intérêt du LCI dans la bronchiectasie pédiatrique. Les auteurs soulignent la nécessité de poursuivre les investigations, notamment pour déterminer si le LCI est corrélé dans le temps à la progression de la maladie.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA1446, Lung clearance index is elevated in children and adolescents with bronchiectasis, Kathryn Ramsey (Australia)

Image :



PA5283 - BRONCHIECTASIE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DU SYNDROME D'HYPOVENTILATION ALVÉOLAIRE CENTRALE CONGÉNITALE

Par Tahani Ibrahim

Introduction et objectif : Cette étude porte sur la bronchiectasie chez les patients atteints du syndrome d'hypoventilation alvéolaire centrale congénitale (SHCC), une maladie rare nécessitant une ventilation à long terme. Elle explore la prévalence des bronchiectasies chez les patients SHCC adultes, ainsi que les facteurs de risque associés, notamment le reflux gastro-œsophagien (RGO) et les modalités de ventilation.

Méthode : L'étude, réalisée sur une cohorte française de 34 patients adultes atteints de SHCC, a utilisé des scanners thoraciques (TDM ou tomodensitométrie) effectués entre 2019 et 2023 pour détecter la présence et caractériser les bronchiectasies.

Résultats : Les résultats montrent une prévalence de 47 % de bronchiectasies chez ces patients. Les bronchiectasies étaient principalement de type cylindrique (81 %) et associées à une réduction significative de la fonction respiratoire (FEV et TLC plus faibles). Les patients ayant une bronchiectasie avaient un taux d'hospitalisation plus élevé et un historique pulmonaire plus lourd, avec également une isolation bactérienne plus fréquente dans leurs prélèvements respiratoires.

Parmi les comorbidités gastro-intestinales, les patients avec bronchiectasie présentaient plus fréquemment des troubles du tractus digestif supérieur (75 % contre 33 %), indiquant une potentielle contribution du RGO à la survenue des bronchiectasies. Les modalités de ventilation, notamment la trachéotomie et les taux de ventilation de secours, ont également été identifiées comme facteurs influençant la présence de bronchiectasie.

Conclusion : En conclusion, cette étude met en lumière la forte prévalence des bronchiectasies chez les patients ayant un SHCC et souligne l'importance de la gestion des comorbidités respiratoires et gastro-intestinales pour limiter les complications liées à cette pathologie.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA5283, Bronchiectasis in patients with central congenital hypoventilation syndrome (CCHS), Inès Zaïen (France)

SESSION 359 - BRONCHIECTASIES DE L'ENFANCE À L'ÂGE ADULTE, OÙ EN EST-ON ?

Par Elora Peulier-Maitre

Plusieurs interlocuteurs ont présenté différents aspects de la spécificité et de la continuité des soins entre la pédiatrie et l'âge adulte des patients suivis pour des bronchiectasies.

Comparaison entre les cohortes pédiatriques et adultes :

En comparant les cohortes pédiatriques et adultes, des différences importantes apparaissent. La cohorte adulte est bien décrite grâce au registre EMBARC, tandis qu'une nouvelle cohorte pédiatrique, à travers le réseau Children's BEAR, voit le jour. Chez les enfants, l'étiologie est principalement post-infectieuse, tandis que chez les adultes, elle est le plus souvent idiopathique. Les définitions des exacerbations et les traitements diffèrent également. Les comorbidités évoluent avec l'âge : asthme et malformations congénitales des voies aériennes chez les enfants, contre BPCO chez les adultes. Les adultes présentent souvent des symptômes plus marqués, comme la production de crachats (72 % chez les adultes contre 27 % chez les enfants), bien que la sévérité radiologique soit similaire. Le pourcentage de patients avec des exacerbations fréquentes est comparable, mais les enfants sont plus souvent hospitalisés, sans explication claire. En termes de traitements, les enfants

reçoivent plus souvent de l'azithromycine, tandis que les adultes utilisent davantage de corticostéroïdes inhalés. Les facteurs influençant le pronostic à long terme restent mal connus.

Particularités de l'adolescence : « pas seulement de plus petits poumons. »

Les priorités de santé des adolescents sont souvent négligées, bien que cette période soit cruciale pour la récupération pulmonaire. Le potentiel de régénération pulmonaire dépend du type et du moment de l'agression pulmonaire. De nombreux facteurs semblent influencer la fonction respiratoire à cette période-là, notamment hormonaux : il a été montré qu'une puberté plus tardive est associée à un meilleur VEMS (FEV1).

Bronchiectasies et transition : La mise en place d'un programme de transition est essentielle pour assurer une continuité des soins lors du passage de la pédiatrie à la médecine adulte, tout en transférant progressivement la responsabilité des traitements des parents à l'adolescent. Selon Antonino (2024), une transition réussie est associée à une meilleure adhésion au traitement, une meilleure qualité de vie, une satisfaction accrue des patients et des parents, un meilleur suivi et

une meilleure intégration sociale. Il n'existe pas encore d'études prospectives sur la transition chez les personnes atteintes de bronchiectasies. Des comparaisons entre des patients ayant la mucoviscidose (et une transition préparée) et des patients ayant des bronchiectasies (sans programme formel de transition) montrent que les patients ayant une transition bien préparée sont plus susceptibles de se rendre aux rendez-vous et de conserver une meilleure fonction respiratoire.

Les six éléments clés retenus d'une transition réussie pourraient être :

- Traiter le patient dans sa globalité ;
- Reconnaître et répondre aux émotions ;
- Favoriser une alliance thérapeutique ;
- Promouvoir l'échange d'informations ;
- Partager les décisions ;
- Assurer la continuité des soins et encourager l'autogestion.

Les programmes de transition existants reposent principalement sur des études de faible niveau de preuves, préconisant des approches multidisciplinaires structurées (checklist, consultations conjointes, etc.). Les recommandations ou les consensus issus d'autres pathologies respiratoires, comme l'asthme ou l'atrésie de l'œsophage, peuvent servir de référence pour les bronchiectasies.

Perspectives des patients tout au long de la vie :

Une enquête menée auprès de certains patients de la cohorte EMBARC (49 participants) révèle que seulement 32 % des patients avaient entendu parler de programmes de transition, et seulement 11 % ont confirmé l'existence d'un tel programme dans leur centre. Les adultes ayant développé des bronchiectasies dans l'enfance ont des préoccupations spécifiques, notamment liées à l'école, à l'université, au travail, à la socialisation et à la fondation d'une famille. Leur expérience de vie avec une maladie chronique rare les distingue de leurs pairs, ce qui souligne la nécessité d'un accompagnement adapté à chaque étape de la vie.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION Session 359, Hot topics: Lost in translation: bronchiectasis from childhood to adult age. Where are we now? Bronchiectasis as a lifelong disease and transition between ages, Laura Garriga Grimau (Barcelona, Spain), Ahmad Kantar (Bergamo (BG), Italy), Anne Chang (Brisbane (QLD), Australia), Michal Shteinberg (Haifa, Israel)

PA5105 - PROMs* ESPAGNOLS POUR LES PATIENTS ADULTES ATTEINTS DE BRONCHIECTASIE : REVUE SYSTÉMATIQUE DES PROPRIÉTÉS DE MESURE

*Patient Reported Outcome Measure (PROM) : questionnaires remplis par le patient pour la mesure de la qualité perçue des soins

Par Aurélie Negre

Introduction : Cette étude présente les résultats d'une analyse des propriétés de mesure des PROMs espagnols disponibles dans la bronchiectasie.

Méthodologie : Les auteurs ont procédé à une revue des études publiées jusqu'en août 2024 qui évaluaient les propriétés psychométriques (validité, fiabilité test-retest et sensibilité) de PROMs espagnols utilisés pour des patients adultes atteints de bronchiectasie. La description des propriétés de mesure était basée sur les critères COSMIN (Consensus-based standards for the selection of health measurement instruments).

Résultats : Sur les 3145 articles examinés, seules quatre études ont été conservées. Les PROMs espagnols identifiés étaient le questionnaire sur la toux de Leicester (LCQ), le questionnaire sur la qualité de vie pour la bronchiectasie (QoL-BE), le test d'évaluation de la BPCO (CAT) et le questionnaire respiratoire de l'hôpital St. Georges (SGRQ). Tous les PROMs ont montré une bonne cohérence interne et une validité satisfaisante. La fiabilité test-retest était bonne pour la plupart des

outils, sauf pour le SGRQ, qui n'a pas été évalué. L'analyse de l'erreur de mesure n'a été effectuée que pour le LCQ. La sensibilité, qui mesure la capacité d'un outil à détecter des changements significatifs dans le temps, était difficile à déterminer pour l'ensemble des PROMs. Seule une différence cliniquement importante minimale a pu être estimée pour le CAT (3 points). Le LCQ et le CAT se sont révélés être les outils les mieux décrits en termes de propriétés de mesure.

Conclusion : Cette revue met en évidence le manque de PROMs espagnols disponibles pour les patients atteints de bronchiectasie.

De plus, la sensibilité, une propriété de mesure pourtant essentielle, n'a jusqu'ici été que peu étudiée par rapport aux autres. Cela limite la capacité à interpréter les résultats des essais cliniques et à comprendre l'impact réel de l'aggravation de la maladie sur les patients.

Image :



Results

- ✓ N=664; 60% females
- ✓ Age: 67- 69 years
- ✓ Clinically stable
- ✓ Leicester Cough Questionnaire: (Muller et al. Chron Respir Dis. 2016)
- ✓ Quality of Life Questionnaire for Bronchiectasis: (Oliveira et al. Qual Life Res. 2013)
- ✓ COPD Assessment Test in Bronchiectasis: (De la Rosa Carrillo et al. Chest. 2020)
- ✓ Saint George Respiratory Questionnaire: (Martinez Garcia et al. Arch Bronconeumol. 2005)

Table 1. Psychometric properties of the Spanish validated patient reported outcome measurements.

Questionnaire	Validity		Sensitivity		Measurement error	Comparison with other measurement y		Responsiveness	
	Convergent Validity	Divergent Validity	Internal Consistency	Test-retest		Comparison between groups	Pre-test	Post-test	
LCQ	✓ (Cronbach's alpha: 0.91) (95% CI: 0.89-0.93) (p < 0.001) (n=664)	✓ (Pearson's r: 0.58) (95% CI: 0.55-0.61) (p < 0.001) (n=664)	✓ (Cronbach's alpha: 0.92) (95% CI: 0.90-0.94) (p < 0.001) (n=664)	✓ (ICC: 0.88) (95% CI: 0.86-0.90) (p < 0.001) (n=664)	Mean difference: 0.30 (95% CI: 0.28-0.32) (p < 0.001)	Yes	Yes	Yes	Yes
QoL-BE	✓ (Cronbach's alpha: 0.88) (95% CI: 0.86-0.90) (p < 0.001) (n=664)	✓ (Pearson's r: 0.55) (95% CI: 0.52-0.58) (p < 0.001) (n=664)	✓ (Cronbach's alpha: 0.91) (95% CI: 0.89-0.93) (p < 0.001) (n=664)	✓ (ICC: 0.85) (95% CI: 0.83-0.87) (p < 0.001) (n=664)	Mean difference: 0.25 (95% CI: 0.23-0.27) (p < 0.001)	Yes	Yes	Yes	Yes
CAT	✓ (Cronbach's alpha: 0.85) (95% CI: 0.83-0.87) (p < 0.001) (n=664)	✓ (Pearson's r: 0.52) (95% CI: 0.49-0.55) (p < 0.001) (n=664)	✓ (Cronbach's alpha: 0.90) (95% CI: 0.88-0.92) (p < 0.001) (n=664)	✓ (ICC: 0.82) (95% CI: 0.80-0.84) (p < 0.001) (n=664)	Mean difference: 0.20 (95% CI: 0.18-0.22) (p < 0.001)	Yes	Yes	Yes	Yes
SGRQ	✓ (Cronbach's alpha: 0.82) (95% CI: 0.80-0.84) (p < 0.001) (n=664)	✓ (Pearson's r: 0.49) (95% CI: 0.46-0.52) (p < 0.001) (n=664)	✓ (Cronbach's alpha: 0.89) (95% CI: 0.87-0.91) (p < 0.001) (n=664)	✓ (ICC: 0.79) (95% CI: 0.77-0.81) (p < 0.001) (n=664)	Mean difference: 0.15 (95% CI: 0.13-0.17) (p < 0.001)	Yes	Yes	Yes	Yes

Key message: Few PROMs are available for Spanish adults with bronchiectasis. Responsiveness is the least evaluated measurement property, limiting its application in clinical trials and in assessing the impact of clinical worsening.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA5105, Patient reported outcome measures (PROMs) for Spanish adults with bronchiectasis: a systematic review of measurement properties, Y. Hamam Alcober (Saragosse, Espagne), C. Cimarras Ojal (Saragosse, Espagne), J. Sáez Perez (Saragosse, Espagne), B. Herrero Cortina (Saragosse, Espagne)

PA3001 - HSK31858 : UN NOUVEL INHIBITEUR DU DPP1 À L'ÉTUDE DANS LE TRAITEMENT DES BRONCHIECTASIES

Par Elise Puel

Contexte : La bronchiectasie est une maladie pulmonaire chronique qui entraîne une inflammation chronique des voies aériennes et qui associe une dilatation des bronches radiologique, des signes cliniques avec notamment de la toux, des expectorations chroniques et des exacerbations fréquentes.

Dans ce cadre, l'augmentation de l'activité de l'élastase neutrophile a déjà été reliée à un surrisque d'exacerbations, et le taux d'élastase neutrophile dans les expectorations des patients en cours d'exacerbation est plus élevé qu'à l'état stable. C'est la raison pour laquelle la recherche s'est tournée vers l'étude des molécules inhibitrices de la dipeptidyl peptidase-1 (DPP1), une enzyme responsable de l'activation des protéases à sérine des neutrophiles. La première molécule étudiée de cette classe est le brensocatib, avec une étude de phase 2 publiée dans le NEJM en 2020 mettant en évidence un délai prolongé avant la première exacerbation par rapport au placebo. Ces perspectives ont ouvert la voie à l'étude d'une nouvelle molécule inhibitrice de la DPP1 : le HSK31858.

Les résultats de l'essai de phase 1 du HSK31858 publiés dans l'ERJ en 2023 avait mis en évidence un profil de sécurité et une tolérance du médicament satisfaisante ainsi qu'une inhibition dose-dépendante de l'activité de l'élastase neutrophile dans le sang total. Ce poster de W Guan et son équipe en Chine présente les premiers résultats de l'étude de phase 2.

Objectif : L'objectif principal était l'évaluation de la fréquence des exacerbations sur 24 semaines. Les objectifs secondaires concernaient le délai avant la première exacerbation et le taux d'élastase neutrophile dans les expectorations.

Méthode : Il s'agit ici d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo. Les patients atteints de bronchiectasie et présentant ≥ 2 exacerbations annuelles ont reçu un placebo, 20 mg de HSK31858 ou 40 mg de HSK31858 (1:1:1) pendant 24 semaines.

Résultats : Au total, 75 patients ont été répartis dans le groupe placebo, 75 dans le groupe HSK31858 20 mg et 76 dans le groupe HSK31858 40 mg.

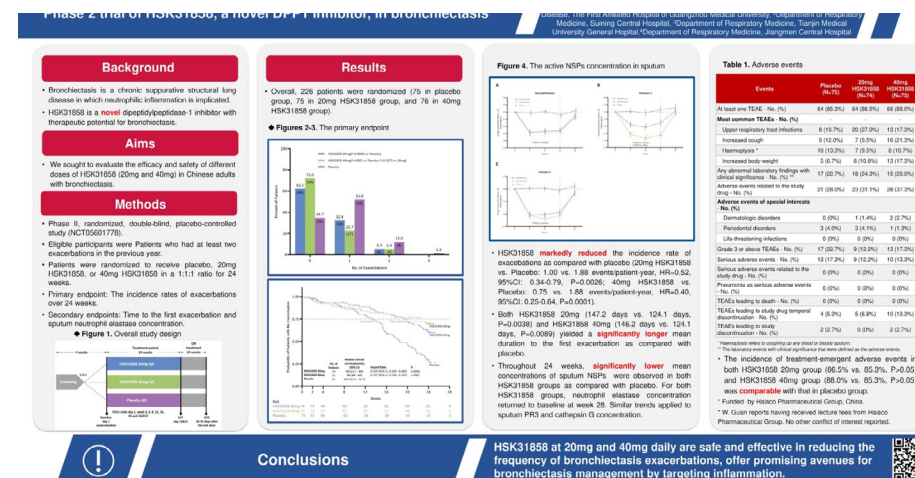
Les doses de 20 mg (HR = 0,52, IC 95 % : 0,34-0,79) et de 40 mg de HSK31858 (HR = 0,40, IC 95 % : 0,25-0,64) ont considérablement réduit la fréquence des exacerbations par rapport au placebo. Le HSK31858 à 20 mg (147,2 jours contre 124,1 jours, $p = 0,0038$) et à 40 mg (146,2 jours contre 124,1 jours, $p = 0,0089$) ont tous deux prolongé de manière notable la durée moyenne jusqu'à la première exacerbation. Le HSK31858 à 20 mg a significativement réduit le score de purulence des expectorations par rapport au placebo ($p = 0,0007$). L'incidence des événements indésirables émergents liés au traitement dans les groupes HSK31858

à 20 mg (86,5 % contre 85,3 %, $p > 0,05$) et à 40 mg (88,0 % contre 85,3 %, $p > 0,05$) était comparable à celle du groupe placebo.

Conclusion : Le HSK31858 20 et 40 mg est efficace et sûr pour réduire la fréquence des exacerbations de DDB et offre ainsi des perspectives intéressantes pour l'avenir du traitement des bronchiectasies.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA3001, Phase 2 trial of HSK31858, a novel DPP1 inhibitor in bronchiectasis, Weijie Guan (China)

Image :



PA5106 - QUALITÉ DE VIE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE BRONCHIECTASIE NON LIÉES À LA MUCOVISCIDOSE SELON LES SCORES DE PRONOSTIC

Par Tahani Ibrahim

Introduction : Cette étude transversale est centrée sur l'analyse de la qualité de vie chez les patients atteints de bronchiectasies non liées à la mucoviscidose, en mettant en relation deux indices de gravité de la maladie : le Bronchiectasis Severity Index (BSI) et le score FACED. Bien que ces indices soient couramment utilisés pour évaluer la gravité des bronchiectasies, leur corrélation avec la qualité de vie des patients, mesurée par un questionnaire dédié, n'était pas clairement établie avant cette recherche.

Objectif : L'objectif principal de cette étude est d'évaluer dans quelle mesure les scores de gravité BSI et FACED influencent les différents aspects de la qualité de vie chez ces patients.

Méthode : Pour ce faire, une étude a été menée auprès de 106 patients, dont l'âge moyen était de 60 ± 13 ans et avec un ratio hommes/femmes de 0,27.

Les données cliniques de ces patients ont été collectées, notamment les scores de gravité de la maladie, ainsi que les réponses à un questionnaire sur la qualité de vie qui évalue plusieurs domaines, tels que les symptômes respiratoires, l'activité physique, la vie sociale, la vitalité, la

perception de la santé et la charge liée aux traitements.

Résultats : Les résultats montrent que les principales comorbidités observées chez les patients étaient l'hypertension, les tumeurs solides et le diabète. Les scores moyens étaient de 7,3 pour le score FACED et de 2,4 pour le BSI, tandis que les symptômes respiratoires obtenaient un score de 57,3. Une corrélation négative significative a été observée entre les scores de gravité (BSI et FACED) et les différents domaines de la qualité de vie. Par exemple, des scores plus élevés, indiquant une maladie plus grave, étaient associés à une diminution de la qualité de vie dans des domaines tels que les symptômes respiratoires, l'activité physique et le bien-être émotionnel et social.

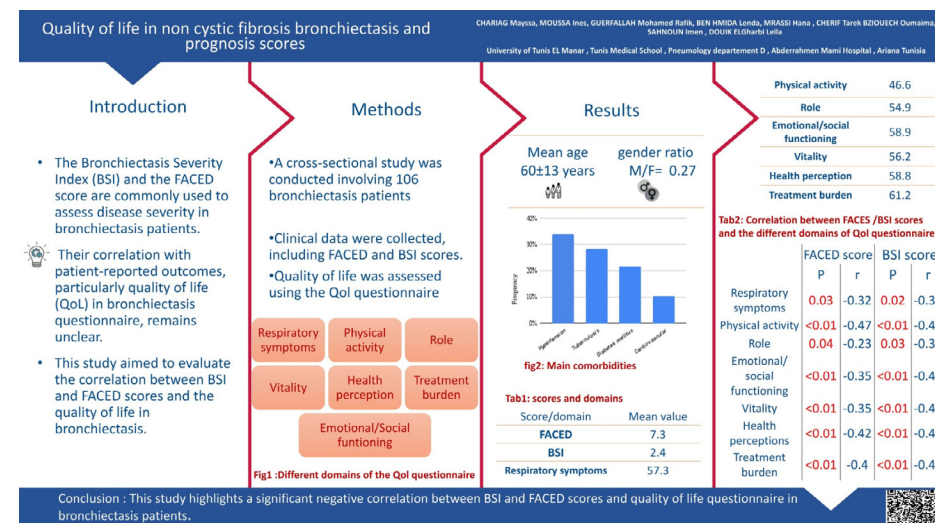
Conclusion : En conclusion, cette étude fournit la démonstration statistique d'un fait reconnu par les professionnels de santé et associations de patients depuis de longues années : la gravité élevée de la bronchiectasie impacte lourdement la qualité de vie des patients atteints de la pathologie.

Les résultats de cette étude mais surtout l'exhaustivité des questionnaires

employés fournissent ainsi la preuve indiscutable qu'il faut améliorer la prise en charge de la maladie en proposant des pistes de nouvelles recherches à mener. Sont notamment mentionnés le coaching pour l'activité physique adaptée et/ou le suivi thérapeutique du bien-être émotionnel et social des patients.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA5106, Quality of life in non cystic fibrosis bronchiectasis and prognosis scores, Ines moussa (Tunisia)

Image :



PA2300 - IMPACT DE L'ÉTAT NUTRITIONNEL SUR LA QUALITÉ DE VIE ET L'INFLAMMATION CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE BRONCHIECTASIE

Par *Katia Belozertseva*

Contexte : Chez les patients atteints de bronchiectasies (BE) non liées à la mucoviscidose, il existe un risque de malnutrition en raison d'un travail respiratoire accru et d'une inflammation chronique. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'état nutritionnel des patients atteints de BE et sa relation avec la qualité de vie (QoL) et l'inflammation.

Méthodes : Dans cette étude observationnelle transversale, le questionnaire Mini Assessment Nutritionnel (MNA) et le questionnaire QoL-Bronchiectasis v3.1 (QOL-B) ont été utilisés. Les cytokines inflammatoires et médiateurs (TNF- α , IL-1A, IL-1B, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-17A, IFN- γ) ont été quantifiés à l'aide de kits d'immuno-essais multiplex. Les patients ont été classés en 2 groupes en fonction de leur état nutritionnel : normal et vulnérable (risque de malnutrition ou de dénutrition).

Résultats : Au total, 60 patients ont été inclus : 42 (70 %) femmes d'âge moyen 65 ± 13 ans. Parmi elles, 50 % étaient normales et 50 % étaient vulnérables. 5 questionnaires de qualité de vie parmi les 8 étaient significativement différents entre les 2 groupes. De plus, les taux d'IL-1A chez les patients vulnérables étaient

significativement plus élevés (médiane 18,23 contre 25,63 pg/mL, $p = 0,03$). Ces résultats ont été pris en compte simultanément avec la qualité de vie et de l'IL-1A.

Conclusion : Chez les patients atteints de bronchiectasies, le risque de malnutrition est associé à la mauvaise qualité de vie et à un taux plus élevé de la cytokine pro-inflammatoire IL-1A. Ainsi, l'amélioration de l'état nutritionnel peut être essentielle pour améliorer la qualité de vie de ces patients doit être prise en compte dans la prise en charge clinique.

Pour en savoir plus : Impact of nutritional status on quality of life and inflammation in patients with bronchiectasis, Leticia Bueno Freire, Patricia Oscanoa, Nestor Soler, Rubén López-Aladid, Sara Castro-Barquero, Ana María Ruiz-León, Blanca Llonch, Anna Motos, Federica Piedepalumbo, Miquel Ferrer, Rosa Casas, Ramón Estruch, Laia Fernández-Barat, Antoni Torres, *European Respiratory Journal* 2024; 64(suppl 68): PA2300; DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2024.PA2300>.

Source : *Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA2300, Impact of nutritional status on quality of life and inflammation in patients with bronchiectasis, Leticia Bueno Freire (Spain)*

INTRODUCTION

Par *RespiFIL*

Le déficit en alpha1-antitrypsine (DAAT) est une maladie génétique rare qui apparaît lorsque la protéine alpha1-antitrypsine (A1AT ou AAT), produite par le foie, est en trop faible quantité dans le sang.

La fonction principale de l'A1AT est de protéger les poumons dans le cadre de la réponse immunitaire face aux facteurs environnementaux - tels que la fumée de tabac, les polluants, les microbes, etc. Face à ces agressions, les leucocytes libèrent des enzymes de la famille des protéases dont le rôle est de détruire les agents pathogènes de l'air inspiré, mais qui seraient aussi capables de détruire les parois des alvéoles si celles-ci n'étaient pas protégées. La protection des alvéoles est ainsi assurée en bonne partie par l'A1AT.

Étiologie : Le DAAT est une maladie génétique, héréditaire, dû à la mutation du gène *SERPINA1* qui contrôle la production de la protéine A1AT. En l'état des connaissances actuelles, plusieurs morphologies génétiques sont liées à ce déficit, dont les plus courants sont nommés *S* et *Z*. Les gènes normaux sont nommés *M*. Plus simplement, une personne qui n'est pas atteinte d'un déficit en AAT présentera généralement deux gènes *M* (*MM*). Les personnes atteintes d'un déficit en AAT présenteront le plus souvent deux gènes *Z* (*ZZ*).

À noter, les phénotypes identifiés à ce jour sont les suivants :

- MM : pas de déficit
- MS : Déficit très modéré
- MZ : Déficit modéré
- SS : Déficit modéré
- SZ : Déficit sévère
- ZZ : Déficit très sévère

Diagnostic : Le diagnostic se fait souvent chez l'adulte vers l'âge de 30 - 40 ans. En cas de suspicion d'un DAAT, une prise de sang et des analyses biologiques sont réalisées pour mesurer la concentration en A1AT (la valeur normale étant comprise entre 0,9 et 2,0 g/L). On considère qu'un patient est déficitaire lorsque son taux d'A1AT est inférieur à une valeur de 0,6 g/L. L'analyse peut également être réalisée sur une goutte de sang recueillie sur papier buvard.

Des tests génétiques peuvent être prescrits pour identifier les mutations sur le gène *SERPINA1*. Le DAAT étant une maladie génétique et héréditaire, les membres de la famille des personnes atteintes peuvent eux aussi être atteints ou porteurs de la mutation génétique et doivent donc être informés.

DÉFICIT EN ALPHA1-ANTITRYPSINE (OU DAAT)

Prise en charge : La prise en charge repose à la fois sur des mesures hygiéno-diététiques et sur le traitement médical de l'emphysème. Elle a plusieurs objectifs :

- Soulager les symptômes ;
- Améliorer la qualité de vie ;
- Éviter et traiter les complications et les exacerbations ;
- Éviter la progression de la maladie

Les mesures hygiéno-diététiques à adopter :

- Arrêt du tabac (s'il y a lieu) ;
- L'inhalation de substances toxiques (poussières de charbon, moisissures, silice, etc.) à surveiller ;
- Vaccinations, selon les recommandations du médecin référent (grippe, pneumocoque, covid-19)

Bien que l'on ne sache pas encore guérir le DAAT, divers traitements médicaux et mesures paramédicales permettent de soulager et de contrôler les symptômes respiratoires de l'emphysème et contribuent à améliorer la qualité de vie des patients :

- Bronchodilatateurs et corticoïdes inhalés ;
- Traitement substitutif par perfusion d'A1AT ;
- Oxygénothérapie ;
- Réhabilitation respiratoire dont :
 - Exercice physique,
 - Éducation thérapeutique,
 - Prise en charge du tabagisme et/ou autres dépendances,
 - Prise en charge de l'exposition

- professionnelle,
 - Prise en charge psychologique et sociale,
 - Suivi nutritionnel ;
- Greffe pulmonaire.

QUELQUES DÉFIS LIÉS AU DAAT COUVERTS PAR LES RECHERCHES RÉCENTES

Par Nathalie Aboufarah

Variants génétiques liés au DAAT : Comme le mentionnent (Ferrarotti *et al.*, 2024), les recherches actuelles sur la variabilité génétique liée au DAAT ont mis à jour une importante quantité de variants à prendre en compte, ce qui rend le diagnostic de la pathologie toujours plus difficile.

Dans le but de contrer ce défi de taille, il convient selon les chercheurs d'utiliser des approches quantitatives et qualitatives pour faciliter le diagnostic, telles que :

- la mesure des taux sériques d'A1AT ;
- le phénotypage des protéines A1AT anormales (par focalisation isoélectrique [IEF]) ;
- le génotypage ciblé de variants spécifiques et le séquençage génétique.

À noter, les tests d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) spécifiques à un variant permettent également désormais de rechercher simultanément plusieurs variants pathogènes courants. Toutefois, cette méthode de diagnostic ne constitue malheureusement pas une méthode de recherche exploratoire, car elle ne permet de détecter que des variants spécifiques déjà connus et ne permet pas l'identification de variants rares ou nouveaux.

Le séquençage génétique de *SERPINA1* peut identifier n'importe quel variant connu ou nouveau, mais il s'agit d'une technologie coûteuse qui n'est souvent utilisée que dans des cas exceptionnels, (par exemple lorsque les taux sériques d'A1AT sont faibles et que les résultats du génotypage sont normaux, ou lorsqu'il y a des divergences entre les taux sériques, l'IEF et les tests PCR).

Les tests PCR sont souvent limités aux variants Z et S les plus courants, mais ils devraient être étendus aux variants de faible fréquence, ainsi qu'aux mutations rares et spécifiques à certains pays.

Une meilleure compréhension des variants de l'A1AT pourrait donc contribuer à sensibiliser sur facteurs de risques liés à la pathologie. Un axe de recherche intéressant à poursuivre serait donc de déterminer les variants rares du DAAT à signaler en fonction des régions géographiques.

Le rôle de l'horloge circadienne dans les maladies pulmonaires chroniques:

L'horloge circadienne, localisée dans l'hypothalamus, constitue une horloge biologique qui coordonne de nombreux processus physiologiques et

comportementaux. Ce système a pour rôle de traiter une information, telle que le niveau de luminosité ambiant par exemple, et de la transmettre à d'autres parties du cerveau ainsi qu'aux organes périphériques sous la forme de signaux hormonaux et neuronaux.

La réponse la plus connue aux signaux lumière/obscurité est l'horaire de sommeil quotidien, mais l'horloge circadienne est beaucoup plus diversifiée que le seul sommeil. De fait, les principaux systèmes organiques qui ont montré au gré des recherches leur dépendance aux signaux circadiens sont le foie, le cœur, les reins, le cerveau et les poumons. Ce système joue véritablement un rôle régulateur important dans le contrôle de plusieurs processus biologiques vitaux tels que le métabolisme, la température corporelle, la réponse immunitaire et l'inflammation.

De fait, comme l'expliquent (Hahn *et al.*, 2023), des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent que l'horloge circadienne joue un rôle majeur dans la fonction pulmonaire. Les symptômes de l'asthme et de la BPCO sont depuis longtemps associés à un cycle quotidien d'activité, et des études récentes suggèrent que le dérèglement de l'horloge moléculaire exacerbe la pathogenèse d'autres maladies pulmonaires chroniques telles que la FPI, la fibrose kystique, l'HTAP et le cancer du poumon.

Non seulement le dérèglement de l'horloge circadienne a été corrélé au développement de maladies pulmonaires chroniques, mais certains chercheurs ont tenté de cibler l'horloge moléculaire circadienne pour lutter contre l'inflammation et le remodelage pulmonaire impliqués dans l'asthme et la FPI. De fait, son impact sur le développement du DAAT constitue une hypothèse de recherche intéressante à explorer.

Sources : Ferrarotti, Ilaria, Marion Wencker, et Joanna Chorostowska-Wynimko. « Rare Variants in Alpha 1 Antitrypsin Deficiency: A Systematic Literature Review ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 19, n 1 (22 février 2024): 82. <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03069-1>.

Hahn, Kameron, et Isaac Kirubakaran Sundar. « Current Perspective on the Role of the Circadian Clock and Extracellular Matrix in Chronic Lung Diseases ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 20, n 3 (30 janvier 2023): 2455. <https://doi.org/10.3390/ijerph20032455>.

Giri, Allan, Irfan Rahman, et Isaac Kirubakaran Sundar. « Circadian Clock-Based Therapeutics in Chronic Pulmonary Diseases ». *Trends in Pharmacological Sciences* 43, n 12 (décembre 2022): 1014-29. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2022.09.004>.

Sundar, Isaac K., Hongwei Yao, Michael T. Sellix, et Irfan Rahman. « Circadian Clock-Coupled Lung Cellular and Molecular Functions in Chronic Airway Diseases ». *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 53, n 3 (septembre 2015): 285-90. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2014-0476TR>.

PA376 - SERPINA1 QQQQ : PRÉSENTATION CLINIQUE D'UN VARIANT GÉNÉTIQUE RARE LIÉ AU DÉFICIT EN ALPHA1-ANTITRYPSINE

Par **Nathalie Aboufarah**

Introduction : Le déficit en alpha1-antitrypsine (DAAT) est une maladie rare à transmission autosomique associée au développement d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) chez l'adulte et d'une maladie du foie chez l'adulte et l'enfant. Cette maladie se caractérise par de faibles taux sériques d'alpha1-antitrypsine (A1AT), résultant de mutations dans le gène *SERPINA1*, qui code pour la protéine AAT.

L'AAT est un puissant inhibiteur de la sérine-protéase (IP). Principalement produite par le foie et sécrétée par les hépatocytes dans la circulation, l'A1AT est également produite par les monocytes alvéolaires et les macrophages. C'est la raison pour laquelle les mutations de *SERPINA1* peuvent affecter les taux sériques et/ou la fonction de l'A1AT, certaines produisant des changements de conformation qui entraînent des effets néfastes sur le parenchyme pulmonaire pouvant conduire au développement d'un emphysème.

Le DAAT est l'un des troubles mendéliens - mutation génétique héréditaire - les plus courants et les variants PI*Z et PI*S représentent la majorité des cas dans le monde. Cependant, le répertoire

génétique des mutations pathogènes s'élargit constamment au-delà des variants PI*Z et PI*S, à savoir une multitude d'allèles rares tels que les allèles dysfonctionnels conduisant à la production d'une protéine AAT mal repliée comme les variants déficients M, N, P, O ou encore les variants nuls (QO) impliquant une production nulle de protéine AAT.

Objectif : Dans ce cadre, et comme le revendiquent les auteurs de cette étude, l'épidémiologie, la distribution géographique, le rôle pathogène et l'expression clinique de ces variants génétiques doivent faire l'objet de recherches plus approfondies. Cette étude prometteuse visait effectivement à étudier pour la première fois en Grèce le génotype et les caractéristiques du profil clinique des patients souffrant d'un déficit en A1AT.

Méthode : Dans cette étude rétrospective grecque collaborative, les chercheurs ont évalué le génotype et le profil clinique de patients atteints de DAAT et suivis dans 12 centres hospitaliers à travers la Grèce sur la période allant de septembre 2018 à octobre 2021.

Les niveaux normaux d'A1AT sérique ont été considérés comme étant de 0,92 g/L

DÉFICIT EN ALPHA1-ANTITRYPSINE (OU DAAT)

par néphélométrie selon les normes des laboratoires locaux. À la suite des résultats génétiques, l'analyse considère les adultes comme homozygotes ou hétérozygotes composites pour les variantes pathogènes. L'analyse génétique du DAAT a été réalisée au laboratoire allemand de Marbourg. Pour les échantillons dans lesquels était suspectée la présence d'autres mutations, en raison de faibles taux sériques d'A1AT, une focalisation isoélectrique (IEF) a été réalisée.

Résultats : Les résultats observés sont les suivants : 33 patients dont 52 % de femmes et 48 % de fumeurs. 79 % des patients étaient exclusivement d'origine méditerranéenne.

L'emphysème seul a été rapporté chez 24 patients, avec 13 cas de bronchiectasie, 5 cas d'asthme bronchique et 1 cas de panniculite.

L'exposition environnementale-professionnelle a été identifiée dans 46 % des cas. L'âge médian au moment du diagnostic était de 37 ans, avec un pourcentage médian prédit du VEMS et de la DLCO à 42 et 46 respectivement.

Dans l'ensemble, 26,3 % des patients présentaient un emphysème et des bronchiectasies, et 2,6 % un asthme bronchique. Seuls 2,6 % présentaient une maladie du foie. Tous les patients ont été traités avec une combinaison

de bronchodilatateurs en plus des corticostéroïdes inhalés dans 50 % des cas. Un traitement de supplémentation a été administré à 26 patients (soit 68,4 % des patients), 78 % une fois par semaine et bien que 30 d'entre eux (78,9 %) aient rempli les trois critères de traitement (âge < 70 ans, VEMS < 70 % et taux d'A1AT inférieur à 0,57 g/L).

La survie médiane était de 63 mois (31,5-180), la durée médiane du traitement de 91 mois (30,5-276). Vingt-deux patients étaient en vie à l'issue du recueil de données. La survie est liée au VEMS au moment du diagnostic ($p=0,028$). Le génotypage a révélé :

- 9 cas Q0Amersfoort/Q0Amersfoort,
- 7 cas Q0Cairo/Q0Cairo,
- 6 cas Q0ourem/Q0ourem,
- 2 cas Q0Granitefalls/Q0Granitefalls,
- 2 cas Q0Brescia/Q0Brescia
- 2 cas Q0Bellingham/Q0Bellingham,
- 1 seul patient avec : Q0Lampedusa/
Q0Lampedusa, Q0Clayton/
Q0Clayton, Q0Casablanca/
Q0Casablanca, Q0Clayton/
Q0Achicourt, Q0Mattawa/
Q0Amersfoort.

Discussion : En Grèce, le génotype PI*ZZ n'a été trouvé que chez 36,8 % des patients alors que chez les autres patients, une multiplicité de variants rares et une diversité de combinaisons rares, dont certaines uniques, ont été observées, confirmant une tendance géographique établie entre

le sud et le nord de l'Europe en ce qui concerne les variants génétiques rares. Autre point, l'identification des variants génétiques a été possible grâce à la technologie de séquençage de l'ADN. Cette méthode a été choisie par les chercheurs comme étant la plus apte à fournir un résultat final de génotypage précis et sans ambiguïté, par opposition aux techniques usuelles IEF et PCR.

Le protocole de séquençage de cette étude comprend les sept exons du gène *SERPINA1*. Ceci est en accord avec la littérature récente, ce qui souligne de plus en plus l'importance du séquençage de nouvelle génération du gène *SERPINA1* en entier pour mieux expliquer les mécanismes de la physiopathologie du DAAT.

Conclusion : La présente étude démontre ainsi que pour les patients grecs, seul un tiers des patients atteints d'emphysème précoce et de DAAT sévère présentait le génotype PI*ZZ. Pour les chercheurs, ces résultats confirment la tendance géographique nord-sud européenne déjà établie dans des études antérieures.

Cette étude élargit également les connaissances sur la distribution géographique des variants génotypiques du DAAT en Europe en découvrant en Grèce une multiplicité de variants génétiques rares, dont six variants nuls et la découverte d'un nouveau variant. Ces résultats démontrent ainsi une diversité

notable de combinaisons rares à la fois homozygotes et hétérozygotes composites. La comparaison des résultats de cette étude avec d'autres études menées en Europe et aux États-Unis met donc en évidence leur singularité et soulève des questions intéressantes sur les schémas de migration et les procédures d'adaptation qui pourraient expliquer une telle diversité génétique entre les populations européennes.

Enfin, une dernière observation serait que les poumons des patients ZZ traités par des stratégies d'arrêt de transcription devraient être protégés.

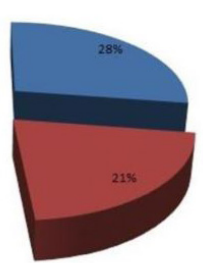
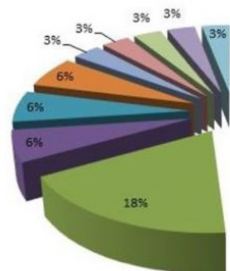
À noter, le séquençage des gènes était nécessaire pour le diagnostic génétique. À l'avenir, la détection de génotypes rares pourrait aider à personnaliser les mesures préventives et thérapeutiques.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA376, *SERPINA1* Q0Q0 clinical presentation of a very rare alpha-1 antitrypsin deficiency, S. Papis (Athens, Greece), M. Veith (Marburg, Germany), I. Ferrarotti (Pavia, Italy), M. Balduyck (Lille, France), C. Lombard (Lyon, France), S. Ottaviani (Pavia, Italy), N. Rovina (Athens, Greece), L. Kolilekas (Athens, Greece), A. Papaioannou (Athens, Greece), F. Zerimech (Lille, France), M. Odou (Lille, France), M. Dechomet (Lyon, France), S. Prountzos (Athens, Greece), C. Kontopoulou (Athens, Greece), M. Kallieri (Athens, Greece), V. Apollonatu (Athens, Greece), E. Antonogiannaki (Athens, Greece), L. Osaba (Vizcaya, Spain), E. Entrena (Vizcaya, Spain), V. Cottin (Lyon, France), C. Vogelmeier (Marburg, Germany), T. Greulich (Marburg, Germany), J. Mornex (Lyon, France), E. Manali (Athens, Greece)

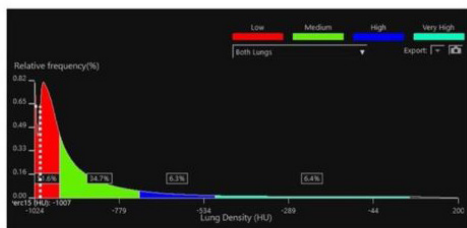
DÉFICIT EN ALPHA1-ANTITRYPSINE (OU DAAT)

Images :

Q0Q0 Genotype



- Q0Amsfoort/Q0Amsfoort
- Q0Cairo/Q0Cairo
- Q0Ourem/Q0Ourem
- Q0Granitefalls/Q0Granitefalls
- Q0Brescia/Q0Brescia
- Q0Bellingham/Q0Bellingham
- Q0Lampedusa/Q0Lampedusa
- Q0Clayton/Q0Clayton
- Q0Casablanca/Q0Casablanca
- Q0Clayton/Q0Achicourt
- Q0Mattawa/Q0Amsfoort



SERPINA1 Q0Q0 clinical presentation of a very rare alpha-1 antitrypsin deficiency
 SA, Papiros¹, M. Veith², I. Ferrarotti³, M. Baidouy⁴, C. Lombard⁵, S. Ottaviani⁶, N. Rovina⁷, L. Koleka⁸, A. Pappasopoulos⁹, Kypriote¹⁰, M. Olszak¹¹, M. Dordoni¹², S. Preoutzos¹³, C. Kontopoulos¹⁴, M. Kallieri¹⁵, V. Apollonatos¹⁶, EM Antonogianni¹⁷, L. Olszak¹⁸, E. Entrena¹⁹, V. Cottini²⁰, D. Marburg²¹, Germany, 1 Center and Diagnosis of Inherited Alpha-1 Antitrypsin Deficiency, Department of Internal Medicine and Therapeutics, Pneumology Unit, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia, Italy, 2 CHU Lille, Service de Biochimie, HMRG Lille, Lille, France, 3 Service de Pneumologie Biologique, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, 4 312 Department of Respiratory Medicine, Sahlgrenska Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Greece, 5 7th Pulmonary Department, Athens Chest Hospital, Athens, Greece, 6 2nd Department of Pathology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece, 7 Pneumology Department, Laiko Hospital, Athens, Greece, 8 3rd Department of Internal Medicine, Hospices Civils de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France, Centre national coordinateur de référence des maladies pulmonaires rares, Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France



Introduction

Rare variants of the SERPINA1 gene have been described worldwide, but seem to concentrate in a specific geographic area of the Mediterranean lake-line including Italy and Greece. The Q0Q0 AATD genotype relates to undetectable protein levels. Although genetically characterized, its clinical progression is unreported as well as the exact treatment modalities regarding dose and frequency of administration of augmentation therapy. Furthermore, since future strategies directed at the liver in Z α 1 will shut-off SERPINA1 gene transcription "annulling" serum AAT levels with unknown clinical consequences, it is of utmost importance to describe it.

Methods

This is a retrospective collaborative study including all AATD patients with Q0Q0 genotype examined in 4 expert laboratories in Marburg-Germany, Pavia-Italy and Lille, Lyon in France the last 20 years. All patients fulfilled the criteria of the ERS for the diagnosis and treatment of pulmonary disease in AATD. The AATD genetic analysis was performed by testing of blood, dried blood spot (DBS) or swab samples. Normal serum AAT levels were considered at 0.8-2 g/L by nephelometry. Epidemiological, clinical, laboratory and functional data were collected in a standardized anonymized manner. Death data were recorded until December 2023, except for cases lost to follow-up. The study was approved by the Medical Ethics Committees of the participating centers, General University Hospital "Attikon", Athens, Greece being the lead center (IRB 632/24-09-2023).

Results

Table 1. Demographic, clinical, functional and radiologic characteristics of the study population (n=33).

Parameter	
Gender (M/F) %	48/52
Age at inclusion in the study, years, m (IQR)	53 (36.5-60.5)
Age at diagnosis, years median (IQR 25%-75%)	37 (30.5-52)
Smokers n/%	48
Pack-years, median (IQR 25%-75%)	15.75 (3.25-20.75)
AAT (g/L), median (IQR 25%-75%)	0.05 (0.0-0.09)
PD15, g/L, median (IQR 25%-75%)	27.5 (21.25-44)
FEV ₁ % predicted, median (IQR 25%-75%)	42 (28-63)
FVC % predicted, median (IQR 25%-75%)	76 (53.25-94.5)
FEV ₁ /FVC % median (IQR 25%-75%)	51 (42-60)
DLCO% predicted, median (IQR 25%-75%)	46 (33-56)
Emphysema, n/%	72/3
Bronchiectasis, n/%	39/4
Bronchial asthma, n/%	15/2
Augmentation therapy, n/%	55
Survival, months, median (IQR 25%-75%)	63 (31.5-180)
Alive, (n) %	22 (66.7%)

Results

Q0Q0 Genotype

Countries of origin: Greece 10 patients, Italy 9, Morocco 4, Austria 2, Portugal 2, Egypt, Romania, Belgium, North Africa, France and Germany 1 (Mediterranean ascend 79%).

Survival related to FEV₁ at diagnosis (p=0.028)

Conclusion

Q0/Q0 genotype relates to severe emphysema even in non-smokers advancing considerable therapeutic dilemmas (initiation in early-life of augmentation treatment -doss selection) therefore also Z α 2 patients on treatment with shut-off transcription strategies should be protected. The Mediterranean "lakeline" prevalence might relate to the ancient Greeks' migrations.

DÉFICIT EN ALPHA1-ANTITRYPSINE (OU DAAT)

PA4869 - VARIANTS RARES DE *SERPINA1* ENTRAÎNANT UN DÉFICIT SÉVÈRE EN ALPHA1-ANTITRYPSINE

Par *Nathalie Aboufarah*

Contexte : Le déficit en alpha1-antitrypsine (DAAT) est une maladie rare à transmission autosomique associée au développement d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) chez l'adulte et d'une maladie du foie chez l'adulte et l'enfant. Cette maladie se caractérise par de faibles taux sériques d'alpha1-antitrypsine (A1AT), résultant de mutations dans le gène *SERPINA1* qui code pour la protéine A1AT.

Ces mutations pour le gène *SERPINA1* peuvent entraîner des maladies pulmonaires, hépatiques et cutanées. En effet, le gène *SERPINA1* est pléiomorphe avec plus de 100 allèles identifiés connus à ce jour. Les mutations conférant un risque accru de développer des complications pulmonaires et/ou hépatiques sont celles dans lesquelles les allèles déficitaires sont combinés à l'état homozygote ou hétérozygote. Ainsi, les variantes les plus courantes associées à la maladie sont les mutations Z (Glu342Lys) et S (Glu264-Val), causées par le remplacement d'un seul acide aminé de l'acide glutamique aux positions 342 et 264 du polypeptide, respectivement. La classe de variants de *SERPINA1* appelées mutations « nulles » entraîne une absence totale de production d'AAT et, bien qu'extrêmement rare,

confère un risque particulièrement élevé d'emphysème.

Dans ce cadre, en Irlande, le variant pathologique *SERPINA1* le plus courant est Z, présent chez 1 irlandais sur 25. Cette étude a donc visé à un dépistage ciblé du DAAT chez un échantillon conséquent de patients irlandais en fonction des recommandations de l'European Respiratory Society (ERS) pour cette pathologie. Pour rappel, les directives de l'ERS préconisent un dépistage ciblé du DAAT chez les patients atteints de BPCO, d'asthme mal contrôlé, de maladie hépatique cryptogénique et de panniculite, ainsi que chez les patients apparentés au premier degré de patients déjà diagnostiqués pour cette pathologie.

Méthode : Dans le cadre de cette étude, 24 500 irlandais ont été dépistés conformément aux lignes directrices de l'ERS dans le cadre d'un programme national de détection ciblée.

La quantification de l'AAT sérique a été réalisée par turbidimétrie et le phénotypage de l'A1AT par focalisation isoélectrique, associée à un génotypage de confirmation allèle-spécifique lorsque cela a été nécessaire. Les variants

rare et nouveaux ont été identifiés par séquençage du gène *SERPINA1*.

Résultats : Dans le cadre d'un programme national de détection ciblée du DAAT, nous avons identifié un certain nombre de variants rares de *SERPINA1* à l'origine d'un déficit sévère en A1AT.

Il s'agit notamment des variants Mmalton, Mwurzburg, Mheerlen et des variants non-sens ou nuls (Q0) qui ne produisent aucune protéine AAT détectable dans les tests quantitatifs de routine. Au total, six variants nuls différents ont été détectés : Q0amersfoort, Q0bolton, Q0lisbon et Q0porto, ainsi que deux nouvelles mutations : Q0dublin et Q0cork.

Conclusion : Cette étude souligne l'importance des approches multiples pour étudier le DAAT – méthodes comprenant le phénotypage, le génotypage spécifique des allèles et le séquençage *SERPINA1*. À mesure que les tests de dépistage du DAAT augmentent, il est probable que d'autres variants rares de *SERPINA1* causant une forme sévère de la pathologie soient découvertes.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA4869, Rare *SERPINA1* variants leading to severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency, R. Heeney (Dublin, Ireland)

DÉFICIT EN ALPHA1-ANTITRYPSINE (OU DAAT)

PA1733 - RÉGULATION DE L'EXPRESSION DE CXCR2 ET TLR2/4 SUR LES NEUTROPHILES HUMAINS ACTIVÉS PAR L'ALPHA1-ANTITRYPSINE (DAAT)

Par Georges Helou

Introduction : La modulation du récepteur CXCR2 des neutrophiles est un mécanisme essentiel pour contrôler leur réponse inflammatoire. L'expression de CXCR2 est rapidement régulée à la baisse par le lipopolysaccharide (LPS) via des mécanismes dépendants des tyrosines kinases, tandis que l'IL-8 induit une modulation similaire via une internalisation rapide du récepteur. L'alpha1-antitrypsine (A1AT), une protéine de la phase aiguë, est un régulateur connu des réponses neutrophiliques au LPS, mais son effet sur l'expression de CXCR2 n'a pas encore été exploré.

Objectif : Étudier la régulation de l'expression de CXCR2 et TLR2/4 sur les neutrophiles sanguins humains activés par l'A1AT.

Méthode : L'ajout de l'A1AT aux neutrophiles stimulés par le LPS (10 ng/mL) module l'expression de surface de CXCR2 de manière dépendante du temps. Après 1 heure, l'A1AT interagit avec les neutrophiles, induit une activation transitoire d'ERK1/2 et amplifie la régulation négative de CXCR2 induite par le LPS sur la surface cellulaire. Un pré-traitement avec U0126, un inhibiteur spécifique de MEK1/2, supprime cet effet de l'A1AT. À 1h, ni le LPS, ni l'A1AT/

LPS n'ont d'effet sur l'ARNm de CXCR2, bien que des quantités plus importantes de chimiokines (IL-8 et CXCL1) aient été libérées par les cellules traitées avec LPS/A1AT par rapport à celles traitées uniquement par le LPS.

Après 4h, l'A1AT inhibe significativement l'expression induite par le LPS des récepteurs toll-like (TLR) 2/4, de la kinase GRK5 et des cytokines (TNF, IL-1) et chimiokines (IL-8, CXCL1), tout en prévenant la diminution de CXCR2 (sur la surface cellulaire et au niveau de l'ARNm). À 4h, U0126 n'a pas influencé la capacité de l'AAT à atténuer l'effet du LPS.

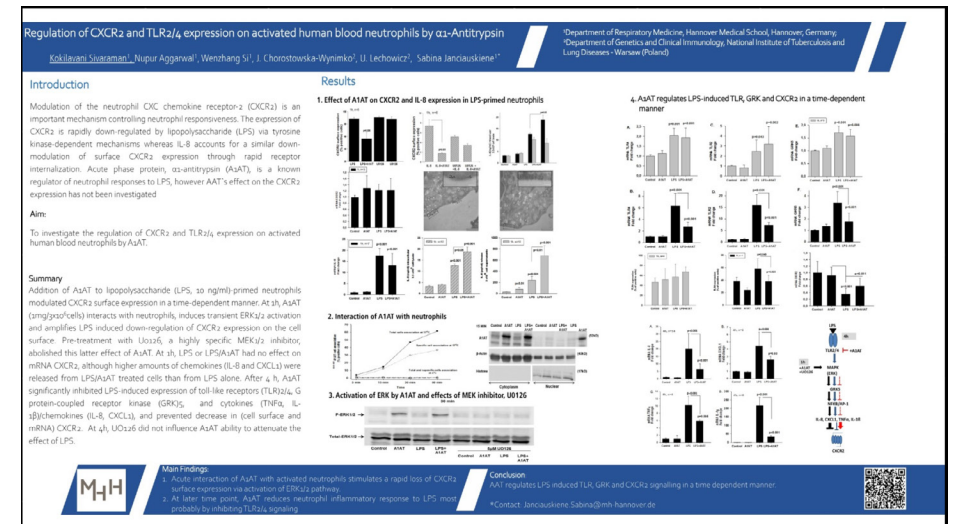
Principaux résultats :

1. L'interaction aiguë de l'A1AT avec les neutrophiles activés stimule une perte rapide de l'expression de surface de CXCR2 via l'activation de la voie ERK1/2 ;
2. À un stade plus tardif, l'A1AT réduit la réponse inflammatoire des neutrophiles au LPS, très probablement en inhibant les récepteurs TLR2/4.

Conclusion : L'A1AT régule la signalisation de TLR, GRK et CXCR2 dans les neutrophiles humains activés par le LPS.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA1733, 1-Antitrypsin regulates CXCR2 surface expression in human neutrophils via IL-8 release and expression, Kokilavani Sivaraman (Germany)

Image :



DÉFICIT EN ALPHA1-ANTITRYPSINE (OU DAAT)

PA367 - IMPACT ET PRÉVALENCE DU DAAT DANS DIVERSES MALADIES PULMONAIRES

Par **Nathalie Aboufarah**

Introduction : Le DAAT impacterait négativement l'état de patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), mais son impact clinique dans d'autres maladies pulmonaires reste inconnu. Dans ce cadre, une nouvelle étude présentée lors de l'ERS 2024 a tenté de déterminer la prévalence des variants génétiques du DAAT dans des maladies pulmonaires distinctes et leur impact sur les exacerbations respiratoires sévères.

Méthode : Cette étude prospective d'observation a été réalisée par échantillonnage consécutif systématique de patients qui ont effectué un test de la fonction pulmonaire entre décembre 2021 et novembre 2023. Un prélèvement sur écouvillon de la muqueuse gingivale a également été utilisé pour déterminer le diagnostic de DAAT. De même, les données cliniques, radiologiques et relatives à la fonction pulmonaire ont été recueillies. Les exacerbations respiratoires graves ont été considérées comme nécessitant une admission à l'hôpital.

Résultats : Sur les 544 patients inclus, 51 % étaient des femmes et avaient 60,3 ans (SD 15,3), 37 % souffraient de BPCO, 28 % d'emphysème, 19 % de

bronchiectasies, 14 % d'asthme, 12 % de pneumopathie interstitielle et 24 % ne souffraient d'aucune maladie pulmonaire. Chez 147 patients (27 %), un DAAT a été détecté. 31 % des mutations ont fait l'objet d'études familiales. En analyse multivariée, la présence d'une mutation de DAAT n'augmentait pas le risque d'admission à l'hôpital, quelle que soit la maladie respiratoire. Cependant, en analyse univariée, chez les patients atteints de maladies pulmonaires interstitielles, le risque était augmenté de 29,8 (95 %CI 4,0 à 219,5 ; p < 0,001).

Conclusion : En conclusion, environ 25% des patients atteints de maladies pulmonaires présentaient un DAAT, ce qui n'augmenterait pas le risque d'exacerbations respiratoires sévères. D'autres recherches devraient être évaluées dans des groupes sélectionnés.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA367, *Impact and prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency in different lung diseases*, N. Angrill Sellés (Granollers (Barcelona), Spain), Y. Galea Colón (Granollers (Barcelona), Spain), A. Mola Ausiró (Granollers (Barcelona), Spain), J. Bordas Martinez (Granollers (Barcelona), Spain), M. Baiges Badia (Granollers (Barcelona), Spain), S. Mora Acosta (Granollers (Barcelona), Spain), J. Allaro Alvarez (Granollers (Barcelona), Spain), E. Barberta Sanchez (Granollers (Barcelona), Spain)

Image :

The impact and prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency in different lung diseases

N. Angrill Sellés¹, Y. Galea Colón¹, A. Mola Ausiró², J. Bordas Martínez³, M. Baiges Badia⁴, S. Mora Acosta¹, J. C. Allaro Alvarez⁵, E. Barberta Sanchez⁶

¹Respiratory department, General University Hospital of Granollers - Granollers (Barcelona) (Spain)

Introduction

Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) may be related to worse outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). However, the clinical impact in other lung diseases are unknown.

The objective of our study was to determine:

The prevalence of genetic variants of AAT in different lung diseases and identified the impact on severe respiratory exacerbations.

Materials and Methods

This is a prospective study of AATD, via consecutive sampling of patients who have undergone a pulmonary function test between 12/2021 and 11/2023. A buccal swab test was used to determine the genotype in all patients with respiratory diseases.



Clinical, radiologic and lung function data was collected. Severe respiratory exacerbations were considered when requiring hospital admission

Results

A total of 544 patients were included: 51% were female and on average 60.3 years old (SD 15.3). AATD was detected in 147 (27%) of the patients.

The most common genotypes were MS (101/187%), MZ (19/3%), SS (8/1%), and SZ (8/1%). The others were a heterogeneous group: M1 (2/4%), P1 (2/4%), S1S2 (2/4%), Z1 (2/4%), S1 (2/4%), S1S1 (1/2%), and M1S1S1 (1/2%). 31% of the mutations were family studies.

Baseline population characteristics

	COPD	Emphysema	Asthma	Bronchiectasis	ILD	No lung disease
Age (years, mean (SD))	66.7 (8.6)	65 (8.8)	55.9 (12.7)	63 (12.8)	65 (12.5)	53 (8.4)
Gender (female, %)	72 (51.4)	54 (50.8)	51 (28.7)	44 (42.1)	30 (27.4)	10 (17.5)
BMI, mean (SD)	27.1 (5.9)	25.9 (4.7)	27 (5.3)	26.7 (5.4)	27.4 (4.2)	26.2 (5.3)
Current smoker (SD)	121 (84)	118 (81)	123 (73)	118 (81)	117 (71)	116 (80)

ILD, n (%)

Current smoker	87 (81.3)	48 (88)	17 (22.7)	18 (31.5)	13 (23.7)	11 (19.4)
Former smoker	111 (95)	39 (55.7)	21 (28)	33 (58.5)	25 (38.7)	18 (28)

Lung function, mean (SD)

FVC%	81.7 (28.4)	78 (27)	92.2 (18.3)	85 (20.1)	90 (21.7)	84 (26.8)
FEV1%	56.6 (21.2)	64 (22.4)	83.2 (22.4)	74 (20.2)	87.2 (18.4)	55 (17.1)
FEV1/FVC%	74.5 (13.8)	75.9 (12.1)	86.8 (16.8)	80.7 (15.1)	76.5 (14.4)	76.2 (14)
DLCO%	56 (11.3)	55 (12.1)	41.4 (21.4)	48 (12.8)	43.4 (21)	45.7 (12)

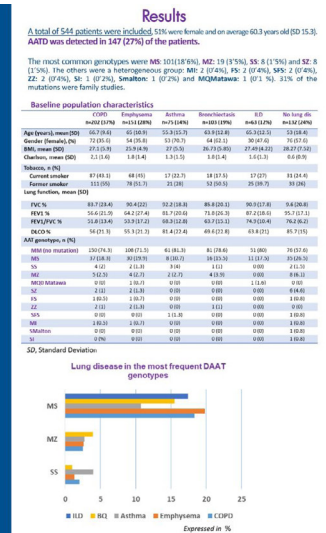
AAT genotypes, n (%)

Genotype	ILD	Emphysema	Asthma	Bronchiectasis	MS	No lung disease
MS	101 (74.3)	109 (74.3)	41 (81.3)	51 (78.4)	31 (80)	19 (32.4)
MZ	19 (13.8)	20 (14.1)	8 (15.7)	10 (15.1)	11 (28.7)	10 (16.9)
SS	8 (5.8)	4 (2.8)	2 (3.9)	4 (6.1)	0	0
SZ	8 (5.8)	4 (2.8)	0	0	0	0
M1	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	0	0
P1	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	0	0
S1S2	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	0	0
Z1	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	0	0
S1	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
M1S1S1	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0

Conclusions

Our analysis identified that around 25% of patients with a lung disease exhibited AATD, however this did not result in an increase the risk of severe respiratory exacerbations. Furthermore, additional research should be carried out in selected groups.

I do not have any conflicts of interest



DÉFICIT EN ALPHA1-ANTITRYPSINE (OU DAAT)

PA359 - MISE EN PLACE D'UN PROGRAMME EUROPÉEN D'ÉVALUATION EXTERNE DE LA QUALITÉ AFIN D'ÉVALUER LES TESTS PRATIQUÉS EN LABORATOIRE POUR LE DÉFICIT EN ALPHA1-ANTITRYPSINE (AATD EARCO LABNET) ENTRE 2019 ET 2022

Par Aurélie Negre

Introduction : Bien que le déficit en alpha1-antitrypsine (DAAT) soit l'une des maladies métaboliques rares les plus courantes, celui-ci est souvent sous-diagnostiqué ou mal diagnostiqué. Il est donc essentiel de s'assurer de la haute qualité des tests biochimiques et génétiques pratiqués en laboratoire et de la validité des méthodes utilisées. Pour rappel, ces tests DAAT sont utilisés aussi bien pour le diagnostic clinique que pour l'ajustement de la stratégie thérapeutique et la mise en place de mesures de prévention.

participants fournissaient en aveugle 5 à 6 échantillons de référence de sérum et de gouttes de sang séché (GSS), comprenant des échantillons normaux et déficitaires en A1AT. Les échantillons étaient traités et analysés selon les protocoles de routine de chaque laboratoire, incluant une évaluation de la concentration d'A1AT, et une identification du phénotype et/ou du génotype. Les résultats trouvés étaient ensuite vérifiés par le laboratoire ayant fourni les échantillons.

Résultats : Au cours des séries de tests, les concentrations d'A1AT rapportées dans le sérum et les GSS ont mis en évidence des taux de déviation moyens de 9,6 à 15,4 % et de 7,9 à 43,0 %. Pour les études en présence la méthodologie et les résultats.

Méthodologie : L'EEQ consistait d'abord en une enquête auprès des 6 laboratoires participants pour estimer leur niveau d'activité, les tests qu'ils pratiquaient (quantitatifs et qualitatifs), ainsi que leur organisation générale. Deux séries de tests étaient ensuite réalisés entre deux centres pour valider la méthodologie, avant de la déployer auprès de tous les laboratoires participants pour 4 séries d'évaluation. Pour ces 6 séries de tests, les laboratoires

Conclusion : L'EEQ révèle une concordance interlaboratoire exemplaire dans la détection des variants courants du déficit, mais également la nécessité d'améliorer

l'identification et la déclaration des variants rares de *SERPINA1*. En ce qui concerne les concentrations d'A1AT mesurées dans le sérum et les GSS, les variations observées suggèrent d'affiner les méthodes de mesure. En outre, ces résultats démontrent le besoin de faire appel à des laboratoires de référence spécialisés et validés pour établir le diagnostic de DAAT et assurer la qualité des résultats rendus.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA359, The final results of European external quality control

program for laboratory testing of alpha1-antitrypsin deficiency (AATD EARCO LABNet) 2019-2022, J. Chorostowska-Wynimko (Varsovie, Pologne), I. Belmonte (Barcelone, Espagne), M. Balduyck (Lille, France), T. Carroll (Dublin, Irlande), T. Greulich (Marbourg, Allemagne), N. McElvaney (Dublin, Irlande), M. Miravittles (Barcelone, Espagne), F. Rodriguez-Frías (Barcelone, Espagne), M. Odou (Barcelone, Espagne), S. Ottaviani (Pavie, Italie), M. Pelc (Varsovie, Pologne), A. Rozy (Varsovie, Pologne), S. Seixas (Porto, Portugal), M. Veith (Marbourg, Allemagne), F. Zerimech (Lille, France), A. Corsico (Pavie, Italie), M. Monti (Pavie, Italie), I. Ferrarotti (Pavie, Italie)

Image :

The final results of European external quality control program for laboratory testing of alpha1-antitrypsin deficiency (AATD EARCO LABNet) 2019-2022

J. Chorostowska-Wynimko¹, I. Belmonte², M. Balduyck³, T. P. Carroll⁴, T. Greulich⁵, N. G. McElvaney⁶, M. Miravittles⁷, F. Rodriguez-Frías⁸, M. F. Odou⁹, S. Ottaviani¹⁰, M. Pelc¹¹, A. Rozy¹², S. Seixas¹³, M. Veith¹⁴, F. Zerimech¹⁵, A. G. Corsico¹⁶, M. C. Monti¹⁷, I. Ferrarotti¹⁸

¹Department of Genetics and Clinical Immunology, National Institute of Hygiene and Lung Diseases, Warsaw, Poland; ²Department of Clinical Immunology, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ³Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire (B2BM), Centre de Biologie Pathologique, CHU, Pavie, France; ⁴Health & Therapeutics, RCSI Education and Research Centre, Beaumont Hospital, Dublin, Ireland; ⁵Phlebologie/Internist, Medizin, Köln; ⁶Phenotypology/Genetics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; ⁷Phenotypology/Genetics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; ⁸Phenotypology/Genetics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; ⁹Phenotypology/Genetics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; ¹⁰Phenotypology/Genetics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; ¹¹Phenotypology/Genetics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; ¹²Phenotypology/Genetics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; ¹³Phenotypology/Genetics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; ¹⁴Phenotypology/Genetics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; ¹⁵Phenotypology/Genetics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; ¹⁶Phenotypology/Genetics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; ¹⁷Phenotypology/Genetics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; ¹⁸Phenotypology/Genetics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

The authors declare no conflicts of interest. The project has unrestricted grant support by CHU, Buhling and Grifols.

INTRODUCTION

Alpha1-antitrypsin deficiency (AATD) is an autosomal recessive disorder that can be diagnosed in children and adult patients with hepatic dysfunction, chronic lung disease and/or progressive obstructive lung disease, such as emphysema, bronchiectasis, chronic obstructive lung disease (COPD), AATD is caused by inherited mutations in the *SERPINA1* gene encoding alpha 1-antitrypsin protein (A1T), which result in reduced serum levels and/or functional deficiency of A1T. Despite being one of the most common rare metabolic disorders, AATD is frequently under- or misdiagnosed. Accurate characterization of patients' genotype and A1T phenotype through validated laboratory testing is crucial for establishing the correct diagnosis, offering therapeutic decisions (e.g., supplementation therapy) and prevention measures.

MATERIALS AND METHODS

Between 2019 and 2022, 1600 samples of alpha1-antitrypsin deficiency (AATD) were sent to 16 participating laboratories (Labs) for the analysis of A1T concentration in serum and dried blood spots (DBS) and A1T genotype. The samples were analyzed in 16 participating laboratories (Labs) for the analysis of A1T concentration in serum and DBS and A1T genotype. The results were compared with the reference laboratory (Lab 1) to assess the accuracy of the participating laboratories. The results were compared with the reference laboratory (Lab 1) to assess the accuracy of the participating laboratories. The results were compared with the reference laboratory (Lab 1) to assess the accuracy of the participating laboratories.

RESULTS

The final results of the European external quality control program for laboratory testing of alpha1-antitrypsin deficiency (AATD EARCO LABNet) 2019-2022 are presented in this poster. The results show a high level of concordance between the participating laboratories, with a mean deviation of 9.6% for serum A1T concentration and 15.4% for DBS A1T concentration. The results also show a high level of concordance between the participating laboratories for the identification of the A1T genotype, with a mean deviation of 7.9% for the identification of the A1T genotype and 43.0% for the identification of the A1T genotype.

CONCLUSIONS

The results of the European external quality control program for laboratory testing of alpha1-antitrypsin deficiency (AATD EARCO LABNet) 2019-2022 demonstrate a high level of concordance between the participating laboratories, with a mean deviation of 9.6% for serum A1T concentration and 15.4% for DBS A1T concentration. The results also show a high level of concordance between the participating laboratories for the identification of the A1T genotype, with a mean deviation of 7.9% for the identification of the A1T genotype and 43.0% for the identification of the A1T genotype.

DÉFICIT EN ALPHA1-ANTITRYPSINE (OU DAAT)

PA362 - REGISTRE DE LA FONDATION ALPHA-1 : IMPACT DES ANTÉCÉDENTS DE TABAGISME SUR LA MALADIE PULMONAIRE OBSTRUCTIVE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN DÉFICIT EN ALPHA1-ANTITRYPSINE AUX ÉTATS-UNIS

Par Aurélie Negre

Introduction : Le déficit en alpha1-antitrypsine (DAAT) est une maladie génétique rare qui affecte les poumons et le foie. L'étude présentée ici s'intéresse à l'impact du tabagisme sur les atteintes pulmonaires de patients atteints de DAAT, en fonction de leur génotype.

Méthodologie : Le registre de la Fondation Alpha1 est une cohorte rétrospective de données rapportées directement par les patients. Parmi les 3450 patients de la cohorte, 1156 ont fourni des informations concernant leurs antécédents de tabagisme.

Résultats : 712 patients ont déclaré être des fumeurs ou d'anciens fumeurs (âge de 55 ans +/- 12,8 ans) tandis que 444 patients étaient non-fumeurs (âge de 56,7 ans +/- 13,8 ans).

Parmi ceux ayant déjà fumé, 38 % étaient de génotype ZZ et 26 % de génotype MZ ; chez les non-fumeurs, 42 % étaient ZZ et 27 % étaient MZ.

Chez les fumeurs et anciens fumeurs ZZ, 86 % déclaraient avoir reçu un diagnostic de maladie obstructive des voies respiratoires, 42,6 % étaient actuellement sous oxygène et 65,7 % sous thérapie

d'augmentation. Les non-fumeurs ZZ étaient quant à eux 84,4 % à avoir reçu un diagnostic de maladie obstructive des voies respiratoires, 41,7 % étaient actuellement sous oxygène et 68,3 % sous thérapie d'augmentation.

Chez les fumeurs et anciens fumeurs MZ, 66 % déclaraient avoir reçu un diagnostic de maladie obstructive des voies respiratoires, 20,7 % étaient actuellement sous oxygène et 20,7 % sous thérapie d'augmentation. Les non-fumeurs MZ étaient quant à eux 49 % à avoir reçu un diagnostic de maladie obstructive des voies respiratoires, 16,2 % étaient actuellement sous oxygène et 17,9 % sous thérapie d'augmentation.

Conclusion : Les résultats révèlent que le génotype ZZ est associé à une incidence plus élevée de maladie pulmonaire obstructive, quels que soient les antécédents de tabagisme, tandis que le génotype MZ présente une prévalence accrue de la maladie pulmonaire obstructive chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs.

L'étude met ainsi en lumière l'importance d'orienter les efforts de prévention et de réduction du tabagisme auprès des

personnes à risque, pour prévenir la progression des atteintes pulmonaires chez les patients atteints de DAAT.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA362, *The alpha-1 foundation research registry: smoking history and obstructive lung disease in alpha-1 antitrypsin deficiency patients in the united states*, A. Keaveny (Coral Gables, États-Unis), N. Nuchovich (Coral Gables, États-Unis), M. Goldklang (New York, États-Unis), N. Trivedi (New York, États-Unis), R. Plant (Coral Gables, États-Unis), J. Ilarramendi (Coral Gables, États-Unis), L. Fonseca (New York, États-Unis), J. Wells (Birmingham, États-Unis), C. Strange (Caroline du Sud, États-Unis), J. D'Armiento (New York, États-Unis)

Image :



DÉFICIT EN ALPHA1-ANTITRYPSINE (OU DAAT)

PA368 - REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE PORTANT SUR LE DÉCLIN DE LA FONCTION PULMONAIRE ET DE LA QUALITÉ DE VIE CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UNE FORME PULMONAIRE ET/OU HÉPATIQUE DU DÉFICIT EN ALPHA1-ANTITRYPSINE

Par Aurélie Negre

Introduction : Le déclin de la fonction pulmonaire chez les patients atteints de déficit en alpha1-antitrypsine (DAAT) présentant une forme pulmonaire et/ou hépatique de la maladie est encore mal compris. La revue systématique de la littérature présentée ici vise à explorer ce déclin chez différents groupes de patients, mais aussi les facteurs de risque et signes cliniques qui y sont associés, ainsi que son impact sur la qualité de vie.

Méthodologie : Conformément aux directives PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis), une revue systématique complète et rigoureuse a été effectuée à partir de différentes sources : études publiées entre 2003 et 2023, principaux congrès, essais contrôlés randomisés (ECR), études observationnelles. La qualité des articles en texte intégral a été évaluée à l'aide des outils du Joanna Briggs Institute. Ont été inclus dans cette revue, les essais contrôlés randomisés et les études observationnelles qui présentaient des résultats de tests de la fonction pulmonaire, des corrélations entre des facteurs de risque et le déclin de la fonction pulmonaire, ainsi que des études de qualité de vie.

Résultats : Après analyse, 77 publications

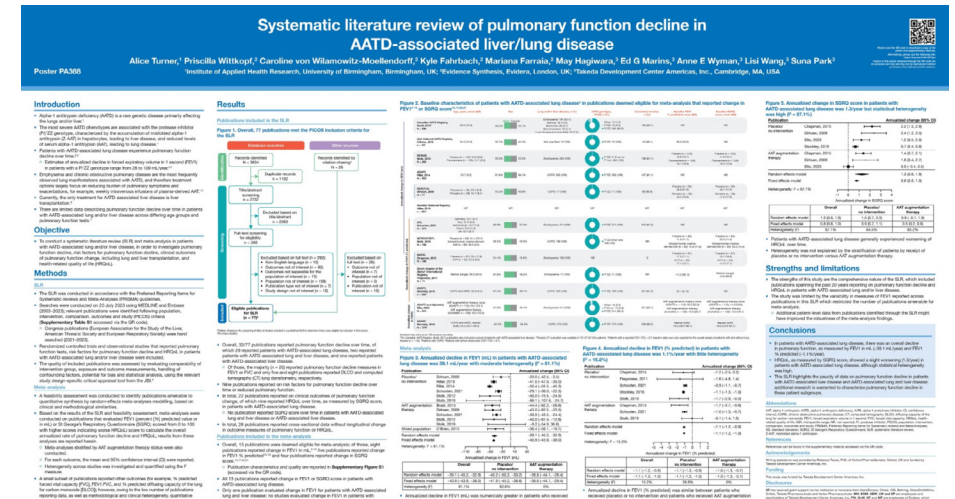
ont été incluses dans cette revue. Parmi celles-ci, seules 13 publications ont pu faire l'objet d'une méta-analyse, parce qu'elles rapportaient soit des valeurs de VEMS en mL (8), des valeurs de VEMS en % (5), ou une évolution du score SGRQ (4). Parmi les sources analysées, 4 essais contrôlés randomisés et 3 études observationnelles faisaient état d'un déclin global de la VEMS par rapport au début de l'étude, chez les patients atteints d'une forme pulmonaire de DAAT. Aucun des essais ou études n'avait évalué le déclin de la VEMS par rapport au début de l'étude chez les patients présentant une forme pulmonaire et hépatique, ou exclusivement hépatique de DAAT. La qualité de vie (QoL) présentait elle aussi un léger déclin au cours du temps, bien que les études fassent état d'une hétérogénéité statistique élevée.

Conclusion : Les résultats indiquent que chez les patients atteints d'une forme pulmonaire de DAAT, il existe une variabilité entre les mesures de VEMS concernant le déclin de la fonction pulmonaire, entre la valeur de départ et une période allant de +6 mois à +3 ans. Pour les patients atteints d'une forme pulmonaire et hépatique, ou

exclusivement hépatique de DAAT, l'étude met en lumière le très faible nombre ou l'absence de données disponibles et donc le besoin de recherches supplémentaires pour mieux comprendre le déclin de la fonction pulmonaire chez ces différents groupes.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA368, Systematic literature review of pulmonary function decline in AATD-associated liver/lung disease, A. Turner (Birmingham, Royaume-Uni), P. Wittkopf (Londres, Royaume-Uni), C. Von Wilamowitz (Londres, Royaume-Uni), M. Farraia (Londres, Royaume-Uni), M. Hagiwara (Cambridge, MA, États-Unis), E. Marins (Cambridge, MA, États-Unis), A. Wyman (Cambridge, MA, États-Unis), L. Wang (Cambridge, MA, États-Unis), S. Park (Cambridge, MA, États-Unis)

Image :



DÉFICIT EN ALPHA1-ANTITRYPSINE (OU DAAT)

RÉVÉLATION *EX VIVO* DE LA RELATION ENTRE L'HORLOGE CIRCADIENNE DES NEUTROPHILES SANGUINS ET LES EFFETS DE LA THÉRAPIE PAR L'ALPHA1-ANTITRYPSINE

Par Georges Helou

Introduction : Les horloges circadiennes régulent les fonctions cellulaires sur une période de 24 heures et certaines de ces fonctions peuvent également être influencées par le moment de la journée. Les rythmes circadiens affectent non seulement le nombre et le phénotype des neutrophiles, mais ils modulent également la pharmacocinétique des médicaments, y compris leur absorption, métabolisme et excrétion. Chez les patients atteints d'emphysème lié à un déficit en alpha1-antitrypsine (DAAT), sont observés une inflammation neutrophilique ainsi qu'un déséquilibre entre les protéases et les antiprotéases. Une thérapie d'augmentation d'A1AT est privilégiée comme traitement. L'administration de cette thérapie, à des moments spécifiques de la journée, pourrait améliorer son efficacité thérapeutique.

Objectif : Étudier l'impact des variations circadiennes des neutrophiles sur l'efficacité du traitement par l'A1AT.

Matériel et Méthodes : Au total, 12 donneuses saines ont participé à cette étude. Des prélèvements sanguins de 40 mL ont été effectués à 8h et à 16h. Le sang total a été incubé avec ou sans A1AT (2 mg/mL), lipopolysaccharide LPS

(5 µg/mL) ou la combinaison A1AT+LPS. Les neutrophiles ont ensuite été isolés par centrifugation en gradient. L'expression des gènes a été analysée par PCR quantitative en temps réel et le pourcentage de cellules phagocytaires a été calculé. Enfin, les neutrophiles ont été incubés sur des inserts de culture cellulaire pendant 1h à 37°C pour étudier leur migration.

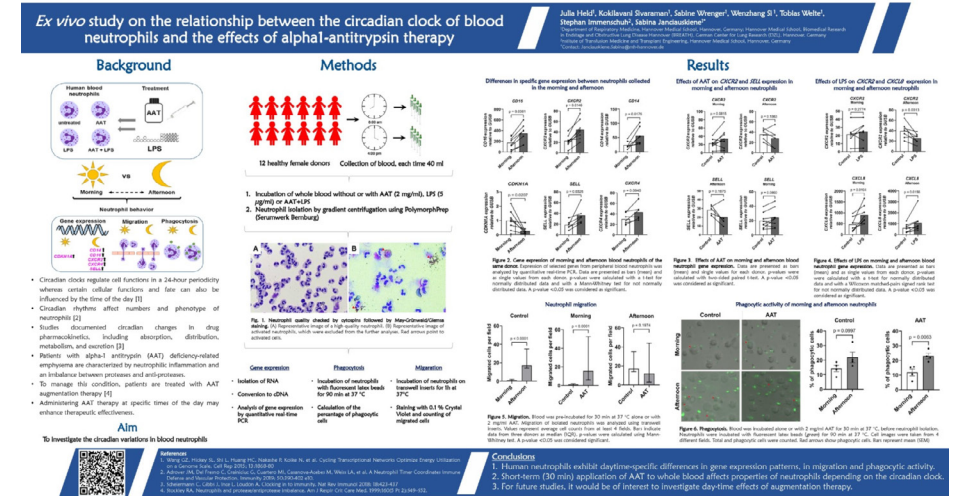
Résultats : Les résultats montrent que les neutrophiles collectés dans l'après-midi présentent une activité phagocytaire plus élevée que ceux prélevés le matin, ainsi qu'une expression significativement augmentée des transcrits *CD16*, *CXCR2*, *CD14* et *SELL*, avec une diminution de l'expression de *CDKN1A*. Fait intéressant, l'incubation des neutrophiles de l'après-midi avec l'A1AT n'a pas affecté l'expression de *CXCR2*. En revanche, l'application d'A1AT a augmenté l'expression de *CXCR2* sur les neutrophiles collectés le matin, ce qui est cohérent avec une augmentation de leur migration. À l'inverse, cette augmentation n'a pas été observée chez les neutrophiles de l'après-midi.

Conclusions : Les neutrophiles humains présentent des variations liées au moment de la journée en termes d'expression génique, de migration et d'activité

phagocytaire. De plus, l'application à court terme d'AAT au sang total modifie les propriétés des neutrophiles en fonction de l'horloge circadienne. Il serait pertinent, dans de futures études, d'explorer plus en détail ces effets en fonction du moment de la journée afin d'augmenter l'efficacité du traitement.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA851, *Ex vivo study on the relationship between the circadian clock of blood neutrophils and the effects of alpha1-antitrypsin therapy*, Julia Held (Germany)

Image :



DÉFICIT EN ALPHA1-ANTITRYPSINE (OU DAAT)

PA2295 - RETOUR D'EXPÉRIENCE DE PATIENTS ATTEINTS DE DÉFICIT EN ALPHA1-ANTITRYPSINE SUR L'AUTO-ADMINISTRATION D'UN TRAITEMENT PAR VOIE INTRAVEINEUSE

Par Aurélie Negre

Contexte : Les patients atteints de déficit en alpha1-antitrypsine peuvent bénéficier d'un traitement par inhibiteur de l'alpha-1-protéinase humaine afin de retarder la progression d'un emphysème. Ce traitement est administré par voie intraveineuse une fois par semaine, classiquement à l'hôpital. Or certains patients vivent jusqu'à 130 kilomètres de l'hôpital.

Objectif : Cette étude a été menée en 2022 sur 11 patients ayant choisi de s'auto-administrer leur traitement intraveineux à domicile ou à proximité de leur domicile (cette possibilité avait été offerte à 16 patients au total). Ceux-ci étaient formés en amont, ou bénéficiaient de l'aide d'un proche, d'un médecin généraliste ou d'une infirmière pour la pose du cathéter veineux périphérique. L'objectif de l'étude consistait à déterminer les avantages et inconvénients de cette auto-administration par les patients.

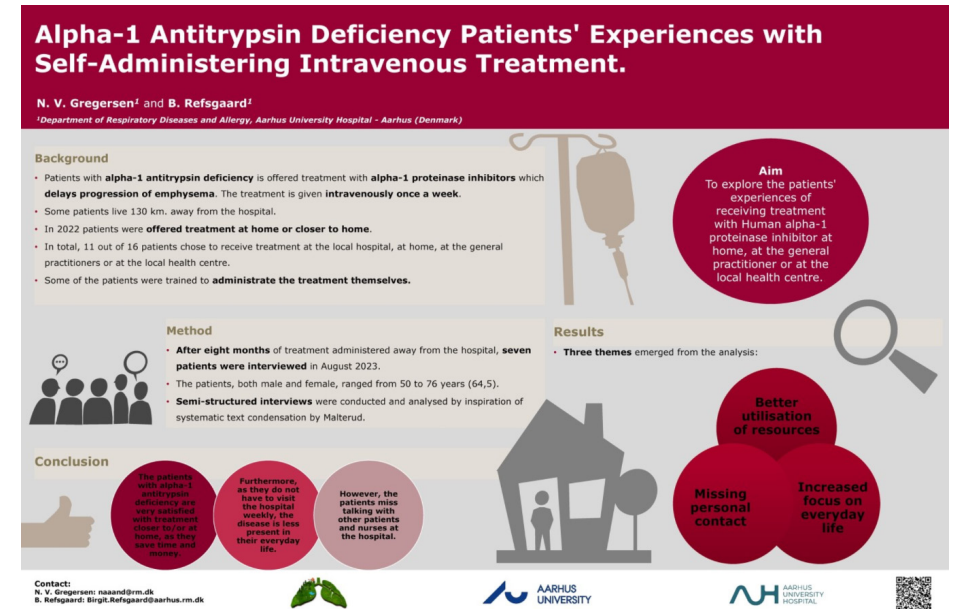
Méthodologie : Des interviews semi-structurées ont été menées auprès de 7 patients âgés de 50 à 76 ans, après une période de 8 mois d'administration du traitement en dehors de l'hôpital.

Résultats : Trois thèmes principaux ressortent de l'étude : le gain de temps et d'argent pour les patients ; une concentration accrue sur la vie quotidienne plutôt que sur la maladie ; le manque de contact personnel avec les autres patients et infirmières de l'hôpital.

Conclusion : Les patients atteints de DAAT sont très satisfaits de pouvoir s'auto-administrer leur traitement à domicile ou à proximité immédiate de celui-ci : cette option représente non seulement pour eux un gain de temps et d'argent, mais leur permet aussi de moins ressentir le poids de la maladie dans leur quotidien, puisqu'ils n'ont plus besoin de se rendre à l'hôpital de façon hebdomadaire. Seul bémol, ces patients déplorent le manque de contact avec d'autres patients et infirmières qu'ils avaient à l'hôpital.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA2295, Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Patients' Experiences with Self-Administering Intravenous Treatment, N. Vendelboe Gregersen (Aarhus, Danemark), B. Refsgaard (Aarhus, Danemark)

Image :



PA3005 - ANALYSE COMBINÉE DE DEUX ÉTUDES DE PHASE 2 PORTANT SUR L'EFFICACITÉ DE L'ALVELESTAT SUR L'AMÉLIORATION DES SCORES DU QUESTIONNAIRE DE QUALITÉ DE VIE RESPIRATOIRE DE PATIENTS ATTEINTS DE DÉFICIT EN ALPHA1-ANTITRYPSINE PRÉSENTANT UNE LIMITATION LÉGÈRE DU DÉBIT AÉRIEN

Par Aurélie Negre

Contexte : Dans les études portant sur le DAAT, les patients qui présentent une limitation du débit aérien de grade GOLD 1 (VEMS \geq 80 %) sont généralement mal représentés. De plus, les scores du questionnaire de qualité de vie respiratoire (SGRQ pour Questionnaire de l'hôpital Saint Georges) sont impactés précocement dans le DAAT, avant que les patients ne répondent aux critères de spirométrie pour la BPCO. Or, dans l'étude ATALANTa de 12 semaines menée auprès d'une sous-population plus jeune et présentant une limitation légère du débit aérien, l'alvelestat a entraîné des améliorations des scores SGRQ totaux et d'activité.

Objectif : L'étude propose une analyse groupée des études de phase 2 ASTRAEUS et ATALANTa. L'objectif était de tenter de répliquer les résultats de l'étude ATALANTa, en déterminant l'effet d'un traitement de 12 semaines par alvelestat sur l'évolution des scores SGRQ totaux et d'activité, sur une population de patients présentant une limitation du débit aérien de grade GOLD 1.

Méthodologie : Les patients présentant

une limitation du débit aérien de grade GOLD 1 au démarrage de l'étude ont été regroupés selon qu'ils prenaient une dose d'alvelestat de 120 mg deux fois par jour ou de 240 mg deux fois par jour. Les effets intra-groupes et inter-groupes sur le SGRQ ont été analysés à l'aide d'une approche à mesures répétées selon un modèle mixte.

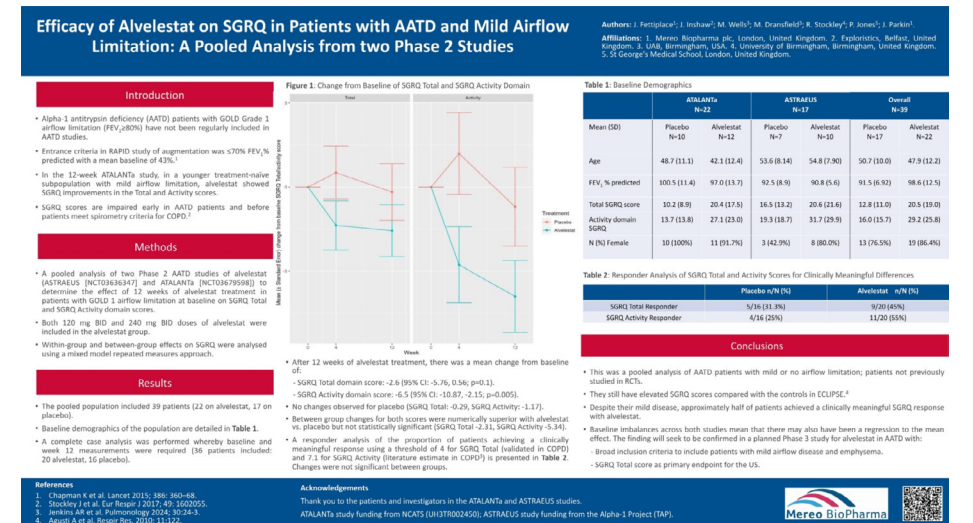
Résultats : 39 patients ont été inclus dans l'étude, dont 22 sous alvelestat et 17 sous placebo. L'âge moyen (écart type) au départ était de 49,1 ans (11,3), le VEMS était de 95,5 % (10,9). Après 12 semaines sous alvelestat, la variation moyenne par rapport au score SGRQ total de départ était de 2,6 ($p = 0,1$) et celle du score SGRQ d'activité de -6,5 ($p = 0,005$). Les variations pour le placebo n'étaient pas statistiquement significatives. Les variations intergroupes pour les deux scores étaient supérieures avec l'alvelestat par rapport au placebo, mais non significatives.

Conclusion : Les résultats révèlent que l'alvelestat est associé à une amélioration clinique significative du score SGRQ chez les patients atteints de DAAT présentant une limitation légère du débit aérien, suggérant un potentiel bénéfique pour

la gestion de la maladie. En outre, il est intéressant de noter que les patients inclus présentaient quand même des scores SGRQ élevés par rapport au groupe contrôle décrit dans l'étude ECLIPSE. Ces résultats demandent à être confirmés au cours d'une étude de phase 3, avec des critères d'inclusion plus larges pour inclure les patients présentant une limitation légère du débit aérien et un emphysème et avec un critère principal sur le score SGRQ total.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA3005, Efficacy of alvelestat on SGRQ in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and mild airflow limitation: A pooled analysis from two Phase 2 studies, J. Fettiplace (Londres, Royaume-Uni), J. Inshaw (Belfast, Royaume-Uni), M. Wells (Birmingham, États-Unis), M. Dransfield (Birmingham, États-Unis), R. Stockley (Birmingham, Royaume-Uni), P. Jones (Londres, Royaume-Uni), J. Parkin (Londres, Royaume-Uni)

Image :



DÉFICIT EN ALPHA1-ANTITRYPSINE (OU DAAT)

PA3238 - IMPACT DU PROGRAMME DE SOUTIEN ALFACARE SUR LA QUALITÉ DE VIE DES PATIENTS ATTEINTS DE DÉFICIT EN ALPHA1-ANTITRYPSINE

Par Aurélie Negre

Introduction : AlfaCare est un Programme de Soutien aux Patients (PSP) mis en place en Espagne en 2018 et spécifiquement destiné aux malades atteints de déficit en alpha1-antitrypsine (DAAT). Il vise à améliorer leur qualité de vie (QoL) et leur vécu de la maladie, grâce à un soutien psychologique et à une formation aux techniques respiratoires. Le programme comprend des conseils téléphoniques dispensés par un psychologue, des exercices personnalisés de physiothérapie et des activités collectives d'éducation thérapeutique. L'objectif de l'étude présentée est d'évaluer l'impact d'AlfaCare sur la QoL des patients, selon le test d'évaluation de la BPCO (CAT).

Méthodologie : Les patients inclus présentaient une forme sévère de DAAT, suivaient un parcours de soin standard, et bénéficiaient d'une thérapie d'augmentation. Le questionnaire d'évaluation de la BPCO (CAT) a été utilisé pour évaluer la QoL à l'entrée dans le programme et a été appliqué, par la suite, à une fréquence annuelle. Lors des suivis annuels, une analyse bivariée a permis de comparer les scores CAT moyens aux valeurs de départ.

Résultats : 232 patients ont été inclus :

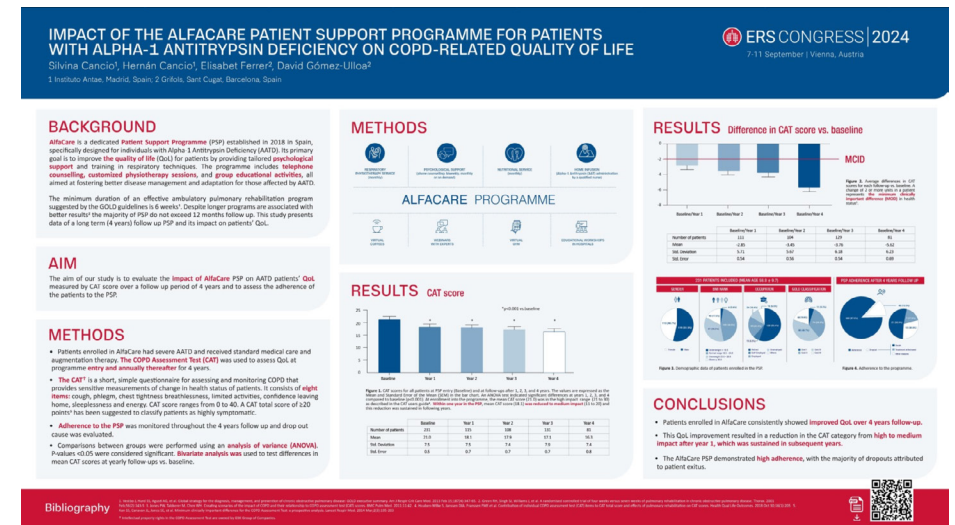
48,7 % de femmes, âge moyen de 58,3 ans, 75 % avec un grade GOLD II ou III. Les évaluations ont été réalisées sur 115 patients en année 1, 109 en année 2, 135 en année 3 et 87 en année 4. Les scores CAT moyens étaient de 21 au démarrage du programme, soit un score démontrant un impact élevé de la maladie sur la QoL. En une année de programme, le score CAT a été réduit à 18,1, passant ainsi d'un impact élevé à un impact moyen de la maladie. Ce score a continué à diminuer au cours des années 3 (score CAT de 17,2) et 4 (score CAT de 16,3). Les différences moyennes de scores CAT pour chaque suivi par rapport au début du programme ont été respectivement de -3,8 (année 1, $p < 0,001$), -3,1 (année 2, $p < 0,001$), -4,1 (année 3, $p < 0,001$) et -5,6 (année 4, $p < 0,001$), démontrant un résultat clinique significatif.

Conclusion : Les patients bénéficiant du programme AlfaCare ont montré une amélioration constante de leur QoL au cours de leur suivi. Cette amélioration s'est traduite par une réduction de la catégorie CAT d'un impact élevé à un impact moyen après un an, qui s'est maintenue au cours des années suivantes. Les résultats suggèrent donc qu'AlfaCare, avec son accompagnement

psychologique comprenant des visites régulières et des activités d'éducation thérapeutique, peut être efficace pour améliorer la QoL des patients atteints de DAAT. Ce programme pourrait également contribuer à prévenir ou à retarder la progression des symptômes respiratoires et leurs complications.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA3238, Impact of the AlfaCare patient support programme on quality of life in patients with Alpha-1 Antitrypsin deficiency, S. Cancio (Madrid, Espagne), H. Cancio (Madrid, Espagne), E. Ferrer (Barcelone, Espagne), D. Gomez (Barcelone, Espagne)

Image :



INTRODUCTION

Par RespiFIL

La DCP est due à un défaut de mouvement des cils vibratiles présents à la surface des cellules tapissant les voies aériennes. Ces cellules sont en première ligne pour assurer la défense de l'appareil respiratoire, en participant par les battements de leurs cils, à l'élimination des particules inhalées et piégées dans le mucus.

Le défaut de mobilité des cils vibratiles entraîne une stagnation des sécrétions au niveau des bronches, du nez, des sinus et des oreilles. Cette stagnation est à l'origine d'infections bactériennes, d'une dilatation des bronches (bronchiectasies) et peut conduire à une insuffisance respiratoire chronique dans de rares formes sévères de la maladie.

Aucun traitement n'existe actuellement pour corriger le défaut de mouvement des cils vibratiles, mais un suivi régulier dès l'enfance avec des soins appropriés permet d'en limiter les complications.

Étiologie : La DCP est une maladie génétique transmise par les parents sur un mode autosomique récessif. Cela signifie que la maladie ne survient chez un enfant que si les deux parents sont porteurs d'un exemplaire du gène défectueux et lui transmettent chacun une copie.

Quelques rares cas de transmission génétique différente (liée aux chromosomes sexuels) ont également été signalés. À ce jour, plus d'une quarantaine de gènes sont impliqués dans la DCP. Un conseil génétique est généralement proposé aux familles affectées.

Diagnostic : Bien que la DCP touche précocement l'enfant dès les premières années de vie, le diagnostic est souvent fait plus tardivement, en moyenne vers l'âge de 5 ans et à l'âge adulte, notamment dans les formes les moins symptomatiques.

La démarche diagnostique consiste tout d'abord à écarter d'autres maladies dont les symptômes sont similaires comme la mucoviscidose ou les maladies qui touchent le système immunitaire.

En cas de suspicion de la DCP, les analyses visent à étudier la mobilité des cils soit indirectement avec la mesure du débit nasal du monoxyde d'azote (NO), soit plus directement avec l'analyse du battement ciliaire (mesure de la fréquence et qualité du battement ciliaire) au microscope optique et/ou en vidéomicroscopie (après brossage ciliaire). La microscopie électronique sur biopsie de cils permet

d'analyser la structure des cils : si une anomalie est détectée dans la structure des cils, le diagnostic de DCP est confirmé. Une analyse génétique sur prélèvement d'ADN sanguin est habituellement réalisée dans un deuxième temps (en fonction du résultat de la microscopie électronique). Une anomalie génétique est retrouvée dans plus de 70 % des cas environ. Ces examens sont complexes et leur réalisation nécessite un délai de plus de six mois.

Prise en charge : Il n'existe pas de traitement curatif de la DCP. Cependant, une prise en charge précoce et adaptée des affections broncho-pulmonaires, nasosinusiennes et des oreilles est essentielle, notamment pour limiter la dégradation de la fonction respiratoire.

La kinésithérapie respiratoire avec drainage bronchique constitue l'un des piliers du traitement. Également, l'irrigation nasale au sérum physiologique est systématique dès le diagnostic pour aider au drainage et à prévenir les phases infectieuses de la maladie. En cas d'infections, des antibiotiques sont prescrits par voie orale, intraveineuse ou en aérosols.

Chez les malades atteints d'une insuffisance respiratoire très invalidante (une complication rare au cours de l'évolution de la DCP), les médecins peuvent proposer une inscription sur liste d'attente de greffe de poumons. Ce

traitement reste exceptionnel et est discuté au cas par cas s'il n'y a pas de contre-indication.

En cas de troubles de la fertilité, les patients pourront être pris en charge dans des centres de procréation médicalement assistée, pour pouvoir proposer des thérapeutiques efficaces.

En cas de surdité, un appareillage auditif peut être nécessaire afin de maintenir une bonne insertion socio-professionnelle des patients.

En tout état de cause, une surveillance médicale régulière au long cours est indispensable afin de contrôler l'évolution de la maladie. Le suivi régulier se fait en consultation, en hospitalisation de jour ou en hospitalisation programmée de courte durée au centre de référence/compétence.

PA2249 - COMPARAISON DES FONCTIONS OLFACTIVES ET GUSTATIVES CHEZ LES ENFANTS ET ADOLESCENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE ET DE DYSKINÉSIE CILIAIRE PRIMITIVE (DCP) PAR RAPPORT À DES GROUPES TÉMOINS

Par Aurélie Negre

Contexte : Les troubles olfactifs sont fréquents dans la mucoviscidose et la dyskinésie ciliaire primitive (DCP).

Cependant, la fonction gustative indépendante de l'odorat a rarement été testée ou quantifiée à l'aide de méthodes validées chez les enfants et adolescents atteints de mucoviscidose et de dyskinésie ciliaire primitive.

Méthodologie : Les patients inclus sont ceux ayant reçu un diagnostic confirmé de mucoviscidose ou de DCP. 23 patients atteints de mucoviscidose ont été inclus (âge : 18,0 ± 8,6 ans, 48 % de femmes), et 22 patients atteints de DCP (âge : 18 ± 13,4 ans, 68 % de femmes). Les groupes témoins sont constitués d'enfants et de jeunes adultes en bonne santé (âge : 22,5 ± 7,8 ans, 65 % de femmes). Le questionnaire sur l'évaluation subjective des troubles de la fonction gustative et de l'odorat est complété par une évaluation de la perte d'odeur et de goût au moyen de tests validés (U-Sniff-Test® [score de 0 à 12 ; seuil ≤ 10 points ; sévère < 8] ; bandelettes de goût Odofin® [score de 0 à 16 points ; seuil < 9]). Le traitement actuel ainsi que les symptômes respiratoires et ORL sont également pris en compte.

Résultats : Une diminution de l'odorat générale et sévère est plus fréquente dans chaque groupe de maladie que chez les témoins (mucoviscidose vs DCP vs témoins : 52 % vs 55 % vs 15 % ; sévère : 4 % vs 30 % vs 0 %), avec une différence significative pour le groupe DCP sur la sévérité de la diminution. En revanche, une diminution du goût n'a été détectée que chez les patients atteints de mucoviscidose (8,7 %), de façon modérée chez 26 % des patients atteints de mucoviscidose et 5 % des patients atteints de DCP. Les patients atteints de mucoviscidose avaient plus de difficultés à identifier le « salé » et le « sucré », tandis que les patients atteints de DCP avaient plus de mal à caractériser l'« acide ». Tous les patients souffrant d'une diminution sévère de l'odorat avaient des antécédents de chirurgie ORL. Aucune corrélation n'a été établie entre le résultat des tests de la fonction pulmonaire des patients ou le test de la sueur pour les patients atteints de mucoviscidose et, les résultats des tests olfactifs et gustatifs.

Conclusion : L'étude révèle une prévalence similaire des troubles de l'odorat chez les patients atteints de mucoviscidose et de DCP, tandis que les troubles du goût concernent plus spécifiquement les patients atteints de mucoviscidose. Les

résultats mettent également en lumière des différences dans la détection des différents saveurs entre les patients atteints de mucoviscidose et les patients atteints de DCP. Ces éléments permettent de conclure que le déclin des capacités chimiosensorielles (odorat et goût) chez ces groupes de patients est cliniquement pertinent et pourraient faire l'objet d'études supplémentaires afin de mieux comprendre leur physiopathologie et leurs causes.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA2249, Comparison of olfactory and gustatory function in children and adolescents with Cystic Fibrosis and Primary Ciliary Dyskinesia with healthy, A. Schlegtendal (Bochum, Allemagne), L. Beermann (Bochum, Allemagne), L. Demski (Bochum, Allemagne), S. Dillenhöfer (Bochum, Allemagne), C. Mallon (Bochum, Allemagne), C. Maier (Bochum, Allemagne), F. Brinkmann (Lübeck, Allemagne), A. Hoffmann (Bochum, Allemagne), T. Lücke (Bochum, Allemagne)

Image :



Fig. 1. U-Sniff-Test kit kit, Source: own illustration. Fig. 2. Taste strips test kit, Source: own illustration.

Results

23 pwCF (age 18.0 ± 8.6 years, 48% female) and 22 pwPCD (age 18.0 ± 13.4 years, 68% female) have been included. The healthy controls are 20 children and young adults (age 22.5 ± 7.8 years, 65% female), whose results are consistent with those of other healthy cohorts with the same test procedures from our clinic [12].

Both moderate and severe hyposmia are more frequent in each disease group than in HC (CF vs. PCD vs. HC: 52% vs. 52% vs. 15%; severe: 4% vs. 30% vs. 0%), although pwPCD are significantly more likely to have severe hyposmia (p<0,05).

In contrast, hypogeusia was only detectable in pwCF (8,7%).

Moderate hyposmia (deviation of more than one standard deviation from the mean score in HC (12.44 ± 2.31)) occur in 26% of pwCF and 5% of pwPCD.

For pwCF 'salty' and 'sweet' and for pwPCD 'sour' were difficult to identify.

All patients with severe hyposmia had a history of ENT surgery. There was no correlation between the pulmonary function test results of all patients and the olfactory and gustatory tests, nor with the pwCF iontophoresis results.

Literature:
1. Fuchs H, et al. (2004) Effect of bacterial colonization from the nose on the development of respiratory infections and asthma in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 1047-1052.
2. Hoffmann A, et al. (2022) Olfaction and gustation in children with cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Respir Med* 188: 1064-1074.
3. Hoffmann A, et al. (2022) Olfaction and gustation in children with cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Respir Med* 188: 1064-1074.
4. Hoffmann A, et al. (2022) Olfaction and gustation in children with cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Respir Med* 188: 1064-1074.
5. Hoffmann A, et al. (2022) Olfaction and gustation in children with cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Respir Med* 188: 1064-1074.
6. Hoffmann A, et al. (2022) Olfaction and gustation in children with cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Respir Med* 188: 1064-1074.
7. Hoffmann A, et al. (2022) Olfaction and gustation in children with cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Respir Med* 188: 1064-1074.
8. Hoffmann A, et al. (2022) Olfaction and gustation in children with cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Respir Med* 188: 1064-1074.
9. Hoffmann A, et al. (2022) Olfaction and gustation in children with cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Respir Med* 188: 1064-1074.
10. Hoffmann A, et al. (2022) Olfaction and gustation in children with cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Respir Med* 188: 1064-1074.

OA1988 - CARACTÉRISTIQUES DE LA MOTILITÉ ET DE L'ULTRASTRUCTURE DES CILS DES VOIES RESPIRATOIRES CHEZ LES PATIENTS AVEC UNE HÉTÉROTaxIE NON ASSOCIÉE À UNE DYSKINÉSIE CILIAIRE PRIMITIVE

Par Apolline Gonsard

Introduction et objectif : L'hétérotaxie, un trouble de la disposition des organes thoraciques et/ou abdominaux, peut être associée à la dyskinésie ciliaire primitive (DCP). Elle est liée au dysfonctionnement des cils, ces structures microscopiques présentes à la surface de certaines cellules. Dans la DCP, les cils des cellules du système respiratoire, notamment, sont affectés, entraînant des symptômes respiratoires caractéristiques. Cette étude s'est concentrée sur les patients présentant une hétérotaxie, mais pas de symptômes typiques de DCP afin d'identifier les anomalies ciliaires en cause.

Méthodes : Les chercheurs ont examiné les cils de cellules de l'épithélium respiratoire de 43 patients présentant une hétérotaxie sans DCP associée et 9 contrôles, en analysant la motilité et la structure des cils à l'aide de vidéo-microscopie et de microscope électronique.

Résultats : La fréquence moyenne des battements ciliaires chez les patients avec une hétérotaxie était normale mais environ un tiers d'entre eux présentait des anomalies dans le schéma de battement ciliaire. L'analyse par microscopie électronique a montré que 21 % des patients avaient des défauts structurels

dans plus de 5 % de leurs cils, un taux significativement plus élevé que chez les contrôles.

Conclusion : Ces résultats suggèrent l'existence d'un sous-groupe de patients porteurs d'une hétérotaxie présentant des anomalies ciliaires qui, bien qu'insuffisantes pour provoquer un phénotype respiratoire typique de la DCP, peuvent affecter le développement embryonnaire et la détermination de la place des organes. L'impact de ces anomalies ciliaires sur le devenir respiratoire de ce sous-groupe de patient reste à explorer.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OA1988, *Characteristics of airway cilia motility and ultrastructure linked to heterotaxy but not associated with primary ciliary dyskinesia*, Laura Venditto (Italy)

OA2892 - DISCUSSION SUR L'IMPACT DE L'ETHNICITÉ SUR LES PERSPECTIVES CLINIQUES DANS LA DYSKINÉSIE CILIAIRE PRIMITIVE

Par Katia Belozertseva

Contexte : La dyskinésie ciliaire primitive (DCP) touche 1 cas sur 7500 (plus fréquente dans les unions consanguines) et elle est représentée par une cohorte ethnique diversifiée. Les mutations génétiques entraînent une altération de la fonction ciliaire qui provoque la diminution de la clairance mucociliaire et des infections sinusopulmonaires. Les données d'impact de l'ethnicité sur les symptômes et les résultats cliniques chez les patients DCP sont limitées.

Objectifs : En se basant sur l'ethnicité, caractériser et comparer les résultats cliniques chez les patients pédiatriques : symptômes, radiologie, biochimie et nutrition.

Méthodes : L'étude rétrospective d'une durée d'un an a été menée sur des enfants et des adolescents avec un diagnostic de DCP confirmé par les analyses génétiques et/ou ultrastructurales en utilisant le bilan sanguin, le scanner thoracique et les tests de spirométrie.

Résultats : 100 enfants étaient inclus (58 % garçons) de l'âge médian de 9 ans (5-17 ans). L'âge médian pour le diagnostic était 1,5 ans (de 0 à 15 ans) sans différence significative pour l'ethnicité. Parmi les

personnes incluses, 56 % étaient d'origine asiatique (surtout pakistanaise) ou britanno-asiatique, 34 % - caucasienne ou blanche britannique, 10 % - noires ou noires britanniques. 87 % des personnes incluses avaient une mutation bi-allélique dans les gènes responsables de la DCP.

Les mutations communes (pour les patients caucasiens et non caucasiens) les plus fréquentes étaient DNAH5 et DNAH11. L'altération de la fonction pulmonaire (basée sur le niveau de VEMS) était plus exprimée chez les patients non caucasiens (noirs et asiatiques). De façon similaire, le LCI (indice de clairance pulmonaire) était plus bas chez les enfants non caucasiens. Sur le scanner thoracique, les bronchiectasies étaient plus fréquentes chez les patients non caucasiens. Le taux de vitamine D, lui, était plus élevé chez les enfants caucasiens.

Aucune différence significative n'a été observée ni pour l'indice de masse corporelle ni pour les marqueurs sanguins entre les enfants d'origines différentes. L'indice de privation multiple était plus élevé pour les enfants non caucasiens.

Conclusion : Les enfants DCP d'origine non caucasienne ont une déficience plus grave de la fonction pulmonaire, plus de bronchiectasies, un taux inférieur de vitamine D et une privation multifactorielle (y compris la privation socio-économique). D'autres études sont nécessaires pour évaluer des causes sous-jacentes et la mise en œuvre de stratégies spécifiques de la prise en charge pour réduire l'écart entre les enfants caucasiens et non caucasiens.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OA2892, *Mind the gap: ethnicity and clinical outcomes in Primary Ciliary Dyskinesia*, Nicola Rowbotham (Derby, United Kingdom), Eleanor Weyell, Svetlana Dubkova, David Adebayo, Priti Kenia, Deepa Patel.

OA4693 - ÉVALUATION DES PATIENTS ATTEINTS DE DYSKINÉSIE CILIAIRE PRIMITIVE (DCP) EN TERMES DE DÉFICIT IMMUNITAIRE HUMORAL

Par Tahani Ibrahim

Introduction : Cette étude porte sur l'évaluation des patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive (DCP) en termes de déficit immunitaire humoral. En effet, la dyskinésie ciliaire primitive est une maladie qui cause des infections respiratoires récurrentes depuis l'enfance. Or, bien qu'il existe peu de rapports sur la cooccurrence de la DCP et des troubles de l'immunodéficience, l'identification de ces troubles est essentielle, car elle permettrait aux patients de bénéficier de traitements par immunoglobulines.

Objectif : Son objectif était d'examiner la coexistence de la DCP et des déficits en anticorps chez un groupe de patients avec un diagnostic établi de DCP. Il s'agit d'une étude prospective transversale qui a inclus 62 patients atteints de DCP, avec des évaluations complètes incluant la numération globulaire, les sous-groupes de lymphocytes, les taux de sérum immunoglobulines et les sous-groupes d'IgG. Dans le cadre de cette étude, le déficit en immunoglobulines a été défini comme une diminution de plus de deux écarts types en dessous de la normale pour l'âge.

Résultats : Les résultats montrent que 43,5 % des patients (27 sur 62) présentaient

des anomalies immunologiques, telles que des déficiences en IgG, IgA, IgM, (Immunoglobuline G, A et M respectivement) ou des déséquilibres dans le rapport CD4/CD8. Une analyse génétique a été effectuée chez 39 patients, révélant diverses anomalies dans l'ultrastructure ciliaire, dont la plus courante était l'anomalie du bras externe de la dynéine.

Conclusion : L'étude conclut que l'évaluation immunologique de routine chez les patients atteints de DCP pourrait être bénéfique, étant donné le taux élevé d'anomalies immunologiques détectées dans cette cohorte.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OA4693, *Evaluation of patients with Primary Ciliary Dyskinesia in terms of humoral immunodeficiency*, Halime Nayır Büyüksahin (Turkey)

PA4065 - ASSOCIATION ENTRE LES SYMPTÔMES RESPIRATOIRES ET LA FONCTION PULMONAIRE CHEZ LES PERSONNES ATTEINTES DE DYSKINÉSIE CILIAIRE PRIMAIRE

Par **Katia Belozertseva**

Contexte : Les personnes atteintes de dyskinésie ciliaire primitive (DCP) présentent une variété de symptômes respiratoires, mais leur détection par les mesures objectives recommandées, telles que les tests de la fonction pulmonaire, n'est peut-être pas systématique. Les chercheurs ont ainsi cherché à étudier les associations entre les symptômes respiratoires et l'obstruction des voies respiratoires évaluée par la spirométrie.

Méthodes : Le questionnaire FOLLOW-PCD a été envoyé à tous les patients ≥ 14 ans et à leurs parents inscrits au registre suisse de la DCP, en les interrogeant sur les symptômes respiratoires supérieurs et inférieurs. Chez les patients qui ont bénéficié de mesures de routine de la fonction pulmonaire dans l'année après la fin de leur suivi, la régression linéaire a été utilisée pour étudier l'association entre le VEMS et la fréquence des symptômes respiratoires, ajustée en fonction de l'âge, du sexe, de l'exposition au tabac et d'une physiothérapie régulière.

Résultats : 64 des 99 patients inclus (67 %) ont complété le suivi. 54 patients (âge médian 24 ans, écart interquartile 15-47 ; 50 % de femmes) ont eu une mesure du VEMS (z-score moyen -2,09 [de -5,24 à

2,03]), avec délai médian de 3 mois entre le suivi et la visite. Aucun signe d'association n'a été trouvé entre les symptômes nasaux fréquemment rapportés, les maux de tête, le ronflement, la toux, la production d'expectorations, les douleurs thoraciques et le VEMS. Les patients avec respiration sifflante fréquente (28 %) ou avec essoufflement (29 %) avaient le z-score du VEMS plus faible (-0,31 [de -0,59 à -0,03] pour la respiration sifflante et -0,61 [-0,95 à -0,26] pour l'essoufflement). Le vieillissement était le facteur prédictif de la diminution de VEMS.

Conclusion : Dans cette étude, le VEMS était couramment utilisé pour le suivi des patients. La respiration sifflante fréquente et l'essoufflement étaient associés au VEMS plus bas. Cependant, des mesures supplémentaires sont nécessaires pour évaluer les volumes pulmonaires ou les pathologies des voies respiratoires supérieures, afin de saisir la gamme des symptômes respiratoires que les patients atteints de PCD ressentent dans la vie quotidienne.

Image :

Association of reported symptoms and lung function among people with primary ciliary dyskinesia

Miriam Koller¹, Yin Ting Lam¹, Leonie D Schreck¹, Eva SL Pedersen¹, Christian Clarenbach², Andreas Jung³, Elisabeth Kieninger-Latzin⁴, Romain Lazor⁵, Claudia E Kuehni^{1,6}, Myrofora Goutaki^{1,6}

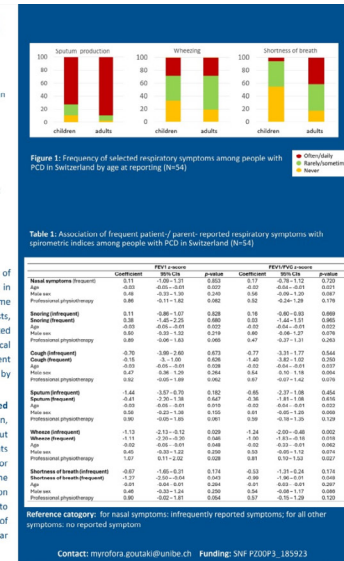
- Affiliations**
 1. Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Switzerland.
 2. Pulmonary Division, University Hospital Zurich, Switzerland
 3. Paediatric Pulmonology, University Children's Hospital Zurich, Zurich, Switzerland.
 4. Division of Paediatric Respiratory Medicine and Allergy, Department of Paediatrics, Inselspital, University Hospital, University of Bern, Switzerland.
 5. Respiratory Medicine Dept, Lausanne University Hospital, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland.

Introduction

People with primary ciliary dyskinesia (PCD) present a variety of respiratory symptoms from the upper and lower airways. While in routine clinical practice and research we use several outcome measures to follow disease progression, such as lung function tests, we do not know how well these are associated with reported symptoms. To identify measures that capture patient-relevant clinical outcomes, we aimed to study associations between frequent respiratory symptoms and airway obstruction, assessed by spirometry.

Methods

In summer 2022, we sent the FOLLOW-PCD standardised questionnaire to all patients ≥ 14 years and parents of children, registered in the Swiss PCD Registry (CH-PCD), asking about frequency of upper and lower respiratory symptoms. All participants registered in CH-PCD currently in follow up, who read German or French, and had a valid postal address were invited to complete the questionnaire. In participants who also had a routine lung function done within a year of survey completion, we used linear regression to study associations between FEV1, FEV1/FVC ratio, and frequency of respiratory symptoms, adjusted for age, sex, and regular physiotherapy.



Results

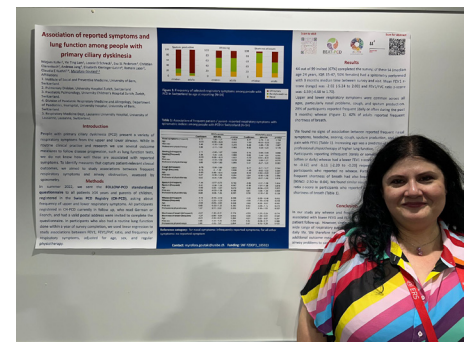
64 out of 99 invited (67%) completed the survey; of these 54 (median age 24 years, IQR 15-47; 50% females) had a spirometry performed with 3 months median time between survey and visit. Mean FEV1 z-score (range) was -2.02 (-5.24 to 2.03) and FEV1/FVC ratio z-score was -1.59 (-4.68 to 1.70). Upper and lower respiratory symptoms were common across all ages, particularly nasal problems, cough, and sputum production. 28% of participants reported frequent (daily or often during the past 3 months) wheeze (Figure 1). 42% of adults reported frequent shortness of breath.

We found no signs of association between reported frequent nasal symptoms, headache, snoring, cough, sputum production, and chest pain with FEV1 (Table 1). Increasing age was a predictor of lower and professional physiotherapy of higher lung function. Participants reporting infrequent (rarely or sometimes) or frequent (often or daily) wheeze had a lower FEV1 z-score (-1.13 [95%CI -2.13 to -0.12] and -1.11 [-2.20 to -0.20] respectively) compared to participants who reported no wheeze. Participants who reported frequent shortness of breath had also lower FEV1 z-score (-1.27 [95%CI -2.50 to -0.04]). We found similar results of reduced FEV1/FVC ratio z-score in participants who reported any wheeze or frequent shortness of breath (Table 1).

Conclusion

In our study any wheeze and frequent shortness of breath were associated with lower FEV1 and FEV1/FVC ratio, commonly used for patient follow-up. However, single measures cannot capture well the wide range of respiratory symptoms people with PCD experience in daily life. We therefore need to consider and assess the value of additional outcome measures e.g. assessing lung volumes or upper airway problems to capture more patient-relevant outcomes.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA4065, Association of reported symptoms and lung function among people with primary ciliary dyskinesia, M. Koller (Bern, Switzerland), Y. Lam (Bern, Switzerland), L. Schreck (Bern, Switzerland), E. Pedersen (Bern, Switzerland), C. Clarenbach (Zurich, Switzerland), A. Jung (Zurich, Switzerland), E. Kieninger-Latzin (Bern, Switzerland), R. Lazor (Lausanne, Switzerland), C. Kuehni (Bern, Switzerland), M. Goutaki (Bern, Switzerland)



DYSKINÉSIE CILIAIRE PRIMITIVE (OU DCP)

OA1989 - NOUVELLES DÉFINITIONS DES EXACERBATIONS ORL DANS LA DYSKINÉSIE CILIAIRE PRIMITIVE

Par Apolline Gonsard et Elora Peulier-Maitre

Introduction : La dyskinésie ciliaire primitive (DCP) est une maladie respiratoire rare qui s'accompagne d'infections fréquentes de la sphère oto-rhino-laryngologique (ORL). C'est ce qui constitue un fardeau majeur de la maladie, souvent mentionné par les patients eux-mêmes.

Si les exacerbations pulmonaires dans la DCP sont bien définies, il n'existait jusqu'à présent aucune définition standardisée pour les exacerbations ORL. Cette lacune limitait la recherche et les essais cliniques dans ce domaine.

Objectif : Pour remédier à cette situation, un panel d'experts composé de 24 spécialistes ORL, patients, pneumologues et autres professionnels de santé s'est réuni pour développer des définitions consensuelles des exacerbations sinusales et otologiques chez les enfants et les adultes atteints de DCP. Leur travail a abouti à des critères précis pour ces deux types d'exacerbations.

Définitions proposées : Les définitions reposent sur une combinaison de critères majeurs et mineurs. Pour qu'une exacerbation soit reconnue, il faut la présence de 3 critères majeurs ou de 2 critères majeurs et au moins 2 critères mineurs.

Critères majeurs :

- Augmentation aiguë des écoulements nasaux ou modification de leur couleur, rapportée par le patient ;
- Douleur aiguë ou sensibilité dans la région des sinus, rapportée par le patient ;
- Écoulement nasal muco-purulent constaté à l'examen clinique.

Critères mineurs :

- Sensation aiguë de nez bouché ou aggravation d'une congestion nasale chronique ;
- Diminution aiguë de l'odorat ;
- Augmentation de la production de mucus ou écoulement post-nasal observé à l'examen ;
- Signes de complication aiguë (ex. : infection orbitale, abcès, méningite) ;
- Décision médicale de traitement ;
- Amélioration notable après une période d'au moins 14 jours.

L'exacerbation otologique dans la DCP, doit répondre à au moins 3 critères majeurs, ou 2 critères majeurs et 2 critères mineurs parmi les suivants :

Critères majeurs :

- Sensibilité ou douleur aiguë à l'oreille, rapportée par le patient ;

- Écoulement auriculaire aigu, rapporté par le patient ;
- Écoulement auriculaire constaté lors de l'examen ;
- Signes d'otite moyenne à l'otoscopie (ex. : érythème, accumulation de liquide).

Critères mineurs :

- Problèmes auditifs aigus ou aggravation d'une déficience auditive préexistante ;
- Signes de complication aiguë (ex. : mastoïdite, méningite) ;
- Décision médicale de traitement.

Conclusion : Ces nouvelles définitions représentent une avancée importante pour la recherche sur la DCP. Elles offrent des critères standardisés qui pourront être utilisés comme mesures de résultats dans différents contextes de recherche.

En effet, les critères définis dans le cadre de cette étude sont simples à identifier, ne nécessitent pas d'examens complexes et combinent à la fois les symptômes rapportés par les patients et les signes cliniques observés, ce qui est judicieux car les patients tendent à sous-estimer leurs symptômes.

Ces définitions, conçues pour la recherche clinique, constituent une première étape vers une prise en charge améliorée des exacerbations ORL chez les patients atteints de DCP. Les auteurs

soulignent cependant que ces définitions ne peuvent pour l'instant que s'appliquer à la recherche et non pas à la pratique clinique. Il sera nécessaire de valider ces définitions dans de futurs essais cliniques pour évaluer leur utilité pratique.

Pour en savoir plus : Ce travail a été publié en juin 2024. Definition of sinonasal and otologic exacerbation in patients with primary ciliary dyskinesia - an expert consensus, Goutaki, Lam, et al., ERJ Open Research 2024; DOI: 10.1183/23120541.00218-2024

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OA1989, Consensus definition of sinonasal and otologic exacerbation in patients with primary ciliary dyskinesia, Myrona Goutaki

PA2382 - ÉTUDE MULTICENTRIQUE PROSPECTIVE SUR LES EXACERBATIONS PULMONAIRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE DYSKINÉSIE CILIAIRE PRIMITIVE

Par Aurélie Negre

Contexte : Les exacerbations pulmonaires représentent une cause importante de morbidité chez les patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive (DCP). Dans les essais cliniques prospectifs, la fréquence des exacerbations peut être utilisée comme critère de jugement principal. Récemment, deux définitions (Def) des exacerbations pulmonaires dans la DCP ont été publiées: Def-1, basée sur un consensus d'experts ; Def-2, basée sur l'utilisation d'antibiotiques (réponse à l'exacerbation). À ce jour, l'impact global de ces exacerbations sur la santé et le bien-être des patients est mal caractérisé.

Objectif : En prenant pour référentiel les deux définitions proposées (Def-1 et Def-2) ainsi qu'en se basant sur des auto-évaluations, l'étude vise à recenser le taux d'exacerbation des patients inclus sur une période d'un an. En outre, l'objectif est également d'évaluer la concordance entre les deux définitions et leur corrélation avec le taux d'exacerbation auto-déclaré.

Méthodologie : Les données ont été recueillies via deux méthodes complémentaires, de manière prospective : au cours d'entretiens téléphoniques mensuels, à l'aide d'un questionnaire structuré ; via des examens cliniques

de routine, ou lors d'hospitalisations d'urgence.

Résultats : Au total, 358 patients (45,8 % de femmes) provenant de 11 centres, d'âge médian de 17,5 ans (0 à 72 ans) et ayant reçu un diagnostic confirmé de DCP ont participé à l'étude. Un nombre significatif de patients (80,2 %) a connu au moins une exacerbation par an, selon les définitions Def-1 et Def-2, et les taux d'exacerbation auto-déclarés étaient considérablement plus élevés. Une concordance modérée a été établie entre les Def-1 et Def-2 (kappa de Cohen = 0,59). Enfin, les femmes présentaient des exacerbations de manière plus fréquente.

Conclusion : C'est la première fois qu'une étude fournit des preuves prospectives sur le fardeau que représentent les exacerbations pulmonaires chez les patients atteints de DCP. Les résultats révèlent également que les patientes de sexe féminin présenteraient un risque plus important de développer des exacerbations plus fréquentes. Le genre est donc à prendre en compte dans la surveillance des facteurs de risques.

Source : Congrès ERS 2024 PRESENTATION PA2382, Pulmonary exacerbations in patients with primary ciliary dyskinesia – A prospective multicenter study, P. Anagnostopoulou (Nicosie, Chypre), P. Kouis (Nicosie, Chypre), D. Ademhan (Ankara, Turquie), S. Altaraihi (Copenhague, Danemark), S. Basilicata (Naples, Italie), M. Borrelli (Naples, Italie), H. Coemert (Copenhague, Danemark), R. Cutera (Rome, Italie), N. Emiraliloglu (Ankara, Turquie), E. Erdem (Istanbul, Turquie), Y. Gokdemir (Istanbul, Turquie), S. Grazzi (Pise, Italie), E. Hatziagorou (Thessalonique, Grèce), S. Helms (Münster, Allemagne), B. Karadag (Istanbul, Turquie), D. Maj (Pise, Italie), M. Mall (Berlin, Allemagne), J. Marthin (Copenhague, Danemark), N. Middleton (Limassol, Chypre), A. Moreno-Galdó (Barcelone, Espagne), U. Özçelik (Ankara, Turquie), M. Pifferi (Pise, Italie), J. Raidt (Münster, Allemagne), J. Röhmel (Berlin, Allemagne), S. Rovira Amigo (Barcelone, Espagne), N. Ullmann (Rome, Italie), N. Zieghan (Berlin, Allemagne), K. Nielsen (Copenhague, Danemark), H. Omran (Münster, Allemagne), P. Yiallourou (Nicosie, Chypre)

Image :

Pulmonary exacerbations in patients with primary ciliary dyskinesia – A prospective multicenter study
P. Anagnostopoulou¹, P. Kouis², D. Ademhan³, S. Altaraihi⁴, S. Basilicata⁵, M. Borrelli⁶, H.N. Coemert⁷, R. Cutera⁸, N. Emiraliloglu⁹, E. Erdem¹⁰, Y. Gokdemir¹¹, S. Grazzi¹², E. Hatziagorou¹³, S. Helms¹⁴, B. Karadag¹⁵, D. Maj¹⁶, M. Mall¹⁷, J.K. Marthin¹⁸, N. Middleton¹⁹, A. Moreno-Galdó²⁰, U. Özçelik²¹, M. Pifferi²², J. Raidt²³, J. Röhmel²⁴, S. Rovira Amigo²⁵, N. Ullmann²⁶, N. Zieghan²⁷, K.C. Nielsen²⁸, H. Omran²⁹, P. Yiallourou³⁰

Background and aim of the study
Pulmonary exacerbations cause significant morbidity in patients with primary ciliary dyskinesia (PCD) and their frequency can be used as a primary outcome in prospective clinical trials, to date little is known on the burden of pulmonary exacerbations in patients with PCD.

We aimed to record the exacerbation rate within one year based on two published definitions^{1,2} as well as based on self-reported assessments (Table 1). Further, we aimed to assess the agreement between the two definitions, and their correlation with the self-reported exacerbation rate.

Methods
• Prospective, multicenter, observational study
• Duration: (at least) 12 months, during the period 2020-2022
• Study population: children and adult patients with a definite diagnosis of PCD
• Data collection:
- monthly telephone interviews – standardized questionnaire
- routine clinical data and/or emergency hospital visits data (somatometers, sputometry, microbiology, chest/computer-aided tomography)

Definitions of pulmonary exacerbation

- Self-reported** based on the answer to the question "during this month did you experience any exacerbation?"
- Def-1:** Definition of pulmonary exacerbation if 3 or more of the following items are positive: increased cough, increased sputum, dyspnea, use of antibiotics, malaise, hemoptysis, fever¹
- Def-2:** Definition of pulmonary exacerbation if use of antibiotics is recorded²

Table 1: Definitions of exacerbation used in the study

References
Kouis P, et al. *ERJ Open Res* 2019
Yiallourou P, et al. *BMC Pulm Med* 2019
Hajouk S, et al. *Eur Respir J* 2016
Stamovic S, et al. *Eur Respir J* 2022

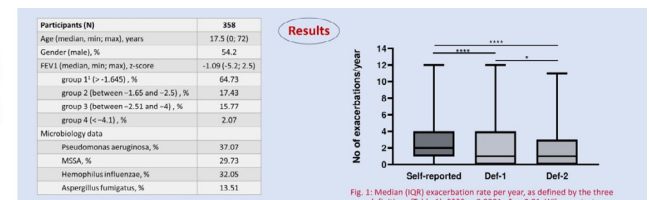


Fig. 1: Median (IQR) exacerbation rate per year, as defined by the three definitions (Table 1). **** p<0.0001, * p<0.05, Wilcoxon test

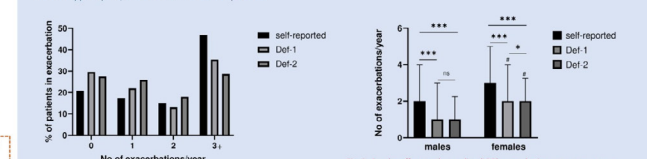


Fig. 2: Percentage (%) of patients experiencing 0, 1, 2, and 3 or more (3+) exacerbations per year, as defined by the three definitions (Table 1)

	Kappa (SE)*	Agreement
Def-1 vs Def-2	0.59 (0.04)	moderate
Self-reported vs Def-1	0.65 (0.04)	substantial
Self-reported vs Def-2	0.51 (0.04)	moderate

Table 3: Agreement between the definitions of exacerbation used in the study using Cohen's kappa statistic; SE: standard error, *n=328 patients

Conclusions

- About 80% of patients with PCD experience at least one exacerbation per year
- The self-reported exacerbation rate is higher than the published definitions and has better agreement to Def-1
- Female gender seems to be a risk factor for more frequent exacerbations in PCD

PA2253 - MOVE-DCP : UN ESSAI CONTRÔLÉ RANDOMISÉ MULTICENTRIQUE LONGITUDINAL POUR ÉTUDIER L'EFFET D'UN PROGRAMME D'ACTIVITÉ PHYSIQUE INDIVIDUALISÉ ET SUPERVISÉ DE 6 MOIS SUR LA QUALITÉ DE VIE DES ENFANTS, DES ADOLESCENTS ET DES ADULTES ATTEINTS DE DYSKINÉSIE CILIAIRE PRIMITIVE

Par Aurélie Negre

Contexte : La dyskinésie ciliaire primitive (DCP) est une maladie génétique rare qui affecte le fonctionnement des cils mobiles, entraînant une mauvaise clairance muco-ciliaire dans les voies respiratoires. Dans la DCP, pratiquer une activité physique (AP) est recommandé aux patients en tant que soin de support visant à ralentir la progression de la maladie et améliorer leur qualité de vie (QoL). Cependant, même si cette recommandation existe, il n'existe à ce jour aucune preuve scientifique indiscutable pour la sous-tendre. D'autant plus que le conseil médical de pratiquer une activité physique, même répété, n'a que peu d'effet s'il n'est pas assorti d'une motivation extérieure.

Méthodologie : Move-DCP est un essai contrôlé randomisé multicentrique dont l'objectif est d'évaluer l'effet d'un programme d'activité physique individualisé et supervisé de 6 mois sur la qualité de vie des patients atteints de DCP. La cible de recrutement est de 159 patients, âgés de 6 à 55 ans. Dans cette étude, un groupe d'intervention participe à un programme sportif individualisé tandis qu'un groupe contrôle est invité à maintenir son niveau d'AP habituel. Une évaluation de la qualité de vie

(questionnaire QoL-DCP), de la fonction motrice et de la fonction pulmonaire est effectuée lors de visites régulières des deux groupes. L'utilisation de capteurs d'activité permet de collecter des données objectives sur l'activité physique. L'ensemble complet d'analyse comprend tous les patients randomisés (principe de l'analyse en intention de traiter).

Résultats : Le recrutement pour l'essai a débuté en mars 2024. Les premiers résultats seront présentés lors du prochain congrès de la Société Européenne de Pneumologie (ERS).

Conclusion : L'étude cherche à démontrer que la mise en place d'un programme d'activité physique individualisé et supervisé peut entraîner une augmentation de l'AP et une amélioration de la qualité de vie. À moyen et à long termes, cette évolution pourrait amener les patients à être socialement et professionnellement plus actifs, à mieux suivre leur traitement et à réduire la progression de leur maladie.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA2253, Move-PCD: A multicentre longitudinal randomized controlled trial on the effect of a 6-month individualized and supervised physical activity program on quality of life in children, adolescents, and adults with Primary Ciliary Dyskinesia, S. Dillenhofer (Bochum, Allemagne), A. Hoffmann (Bochum, Allemagne), A. Mai (Bochum, Allemagne), A. Schlegtendal (Bochum, Allemagne), C. Maier (Bochum, Allemagne), J. Stein (Bochum, Allemagne), K. Baum (Cologne, Allemagne), M. Tokic (Bochum, Allemagne), T. Lücke (Bochum, Allemagne), N. Timmesfeld (Bochum, Allemagne), F. Brinkmann (Lübeck, Allemagne)

Image :

movePCD a multicentre longitudinal randomized controlled trial on the effect of a 6-month individualized and supervised physical activity program on quality of life in people with Primary Ciliary Dyskinesia

S. Dillenhofer¹, A. Hoffmann¹, A. Mai¹, A. Schlegtendal¹, C. Maier¹, J. Stein¹, K. Baum², M. Tokic³, T. Lücke⁴, N. Timmesfeld⁵, F. Brinkmann⁶

¹Department of Pediatric Pneumology, University Children's Hospital, Ruhr-University Bochum, Germany, ²Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, Ruhr-University Bochum, Germany, ³Institute for Training, Prof. Baum, Cologne, Germany, ⁴Division of Pediatric Pneumology and Allergy, University Children's Hospital, IMCR, DZG, University of Lübeck, Germany

Background

Primary Ciliary Dyskinesia (PCD) is a rare genetic disease characterized by malfunction of the respiratory motile cilia leading to impaired mucociliary clearance in the respiratory tract. Physical Activity (PA) has been promoted as part of the supportive therapy for people with PCD (pwPCD), which aims to minimize disease progression, and improve patients' quality of life (QoL). However, there is no scientific evidence to support this recommendation. In addition, regular medical advice to increase PA remains largely ineffective in pwPCD. For other diseases, such as Cystic fibrosis, it has already been shown that external motivation is essential for the willingness to be physically active.

Methods

Flow Chart

Discussion

Limitations of the study design are caused by the rarity of PCD with its broad disease spectrum. These should be reduced by stratified randomization and the measurement of the individual change in quality of life after 6 months as the primary endpoint.

In our view, only a PA program tailored to individual needs with close contact to trainers offers the chance to meet the personal needs and possibilities of pwPCD and to establish PA as a pillar of therapy in the long term. This could improve patients' participation in social and professional life, and in the adherence to treatment, which could reduce future disease progression.

Main Hypothesis Support through an individualized and guided PA program leads to higher PA and thus to better QoL 6 months after randomization (measured by the physical functioning domain of the QoL-PCD questionnaire) compared to usual recommendation for PA in pwPCD.

DYSKINÉSIE CILIAIRE PRIMITIVE (OU DCP)

PA3309 - STRATIFICATION DU RISQUE DANS LE CADRE DE LA SURVEILLANCE DE LA DCP CHEZ LES ENFANTS

Par **Nathalie Aboufarah**

Contexte : Les données probantes concernant la prise en charge des patients atteints de DCP sont insuffisantes et nécessitent des travaux de recherche plus poussés. Dans ce cadre, les recommandations actuelles concernant la stratégie de prise en charge reposent sur un consensus d'experts et sur l'expérience personnelle du clinicien. De manière générale, cette prise en charge repose sur des visites de suivi régulières, au moins tous les six mois, dans des centres spécialisés dotés d'équipes multidisciplinaires expérimentées dans la prise en charge de maladies pulmonaires chroniques.

Objectif : La DCP implique une probabilité importante de développer de nombreuses infections otosinopulmonaires. Or, il n'existe pas à ce jour d'outils de stratification du risque permettant de prédire la morbidité et la progression de la maladie pulmonaire pour cette pathologie.

Dans ce cadre, cette étude propose d'évaluer la faisabilité et l'utilisation d'un outil local de stratification du risque dans la DCP dans une population de patients pédiatriques.

Méthode : Cette étude anglaise bicentrique, prospective d'un an, a porté

sur des enfants dont le diagnostic de DCP a été confirmé - anomalies ultrastructurales classiques et/ou génétiques.

Un outil de stratification des risques a été mis en place localement. Il est basé sur une diversité de facteurs analysés, à savoir : l'âge, la fonction pulmonaire, la microbiologie, la radiologie, les exacerbations pulmonaires, l'observance thérapeutique, la nutrition et l'état psychosocial. Ces facteurs ont été utilisés pour noter les jeunes patients dans le cadre de leur examen complet annuel.

Résultats : Au total, 103 enfants (27 garçons) d'un âge moyen de 9 ans (3 mois à 17 ans) et d'un VEMS médian de 91 % (intervalle 43-106) ont été inclus. La majorité a obtenu un score dans la catégorie modérée (48 %), suivie par le sous-groupe léger (32 %) tandis que 20 % de la cohorte (n=21) ont été classés dans la catégorie sévère. Par rapport à la cohorte légère, les individus du sous-groupe sévère présentaient des indices de privation multiple plus faibles (basés sur les quintiles) et un VEMS médian plus faible (83 % contre 95 %). Les mutations génétiques spécifiques de la DCP les plus fréquentes dans le groupe léger comprenaient *CCDC103*, *SPAG1* et

DNAH11, contre *DNAH5* et *CCDC39/40* dans la catégorie sévère. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne l'origine ethnique, l'âge au moment du diagnostic et le sexe.

Conclusion : Les chercheurs de cette étude ont *in fine* observé une facilité dans la mise en œuvre d'outils de stratification des risques spécifiques à la DCP dans le cadre de l'examen complet annuel. Ils mettent ainsi en avant l'utilité de ces outils pour identifier les patients à risque,

guider la progression des soins, surveiller les résultats cliniques et promouvoir des plans d'action individualisés.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA3309, Risk Stratification in Paediatric Primary Ciliary Dyskinesia, A. Armitage (Leicester, United Kingdom), S. Dubkova (Leicester, United Kingdom), J. Simpson (Birmingham, United Kingdom), R. Kang (Leicester, United Kingdom), N. Lemming (Leicester, United Kingdom), H. Harding (Leicester, United Kingdom), P. Kenia (Birmingham, United Kingdom), D. Patel (Leicester, United Kingdom)

Image :

Risk Stratification in Paediatric Primary Ciliary Dyskinesia (PCD)
A. Armitage¹, S. Dubkova¹, J. Simpson², R. Kang¹, N. Lemming¹, H. Harding¹, P. Kenia², D. Patel¹
¹ University Hospitals of Leicester, Leicester (United Kingdom), ² Birmingham Children's Hospital, Birmingham (United Kingdom)

Background
There is no risk assessment tool within paediatric & adult PCD which can identify high risk patients. There are emerging risk stratification tools within bronchiectasis which can form the basis for similar scoring system in other areas of respiratory medicine, including PCD^{1,2,3}
Identification of such patients allows targeted stratification, monitoring & individualised management^{4,5,6}

Aims

- To assess the feasibility and usefulness of a risk stratification tool in paediatric PCD.
- To identify at-risk patients and those needing earlier and specific intervention and/or monitoring.

Method

- A bi-centric prospective 12-month quality improvement project was undertaken.
- An initial literature review of risk stratification tools was undertaken^{1,2,3}
- A non-validated tool for paediatric bronchiectasis (PBSI) was identified and used to create the PCD Risk Stratification tool⁴
- All paediatric patients within the central England PCD management service were included
- At annual review, clinical data and scoring into mild, moderate, severe categories was completed

Results

- A total of 103 children (27 male), with a mean age 9 years (3 months – 17 years) and a median FEV1 91% (range 43-106) were included.
- Implementation of this scoring system was feasible at annual review.
- Most patients were scored as moderate (48%), 32% scored as mild and 21 children were scored as severe (20%).
- Compared to mild group, patients within the severe group had:
 - Lower indices of multiple deprivation (quintile based)
 - Lower median FEV1, (83% versus 95%).
 - Different genetic mutations:
 - mild category: *CCDC103*, *SPAG1* and *DNAH11*
 - Severe category: *DNAH5* and *CCDC39/40*
- No differences in ethnicity, age at diagnosis and gender between the groups were noted.
- Overall scores were re-reviewed following adjustments in clinical indicators (excluding genetics & colonisation)

Conclusion
PCD specific risk stratification tools can be readily implemented as part of the annual review assessment. This tool requires further validation before widespread implementation. Stratification tools can identify at-risk patients, guide escalation of clinical care, monitor clinical outcomes and promote individualised action plans.

References

- Shaw R, Smith H, Kenia P, Nagpalmer P. Implementation of a Paediatric Bronchiectasis Severity Index (PBSI) [3]. 2021; 58: Suppl 45, OA3284.
- Costa J, Mack A. Bronchiectasis Severity Index and ABCD score for assessment of the severity of Bronchiectasis. *Pulmonology* 24: 1189-1194.
- Shi H, Costello S, Vennart M, et al. Predicting Mortality in Bronchiectasis using Bronchiectasis severity index and ABCD scores: a 30 year cohort study [3]. 2020; 47: 482-489.
- Chang A, Gohagan C, Boyd L, et al. Management of children and adolescents with bronchiectasis: A summary of the ERS clinical practice guideline. *ORFATE* 2021; 12: 20205.
- Ingels M, Frischer T, Barkan A, et al. Management of PCD in European Children: recommendations of clinical practice [3]. 2021; 39: 1482-1491.
- Loke S, Rangan A, Wickham H, et al. Diagnosis and Management of PCD. *Arch Dis Child* 2014; 10: 1104.

PA3310 - RHDNASE POUR L'AMÉLIORATION DE LA QUALITÉ DE VIE ET LA RÉDUCTION DES EXACERBATIONS LIÉES À LA DCP

Par **RespiFIL**

Contexte : Cette étude est centrée sur le recours à la désoxyribonucléase I (rhDNase) humaine recombinante dans le cadre de la DCP, pour sa capacité à couper l'ADN dans le mucus améliorant ainsi la clairance mucociliaire des expectorations purulentes.

En effet, il a été observé que l'utilisation de la rhDNase chez les patients atteints de fibrose kystique (FK) améliore la fonction pulmonaire et diminue les exacerbations de la maladie. En revanche, l'utilisation de la rhDNase chez les patients atteints de bronchiectasie non fibro-kystique n'a pas donné de résultats aussi intéressants.

Les chercheurs ont ainsi décidé d'étudier l'efficacité de la rhDNase chez les patients atteints de bronchiectasie due à une DCP.

Méthode : Dans le cadre de cette étude, les chercheurs ont administré de la rhDNase à des patients souffrant de dyskinésie ciliaire primaire et présentant un mucus visqueux et des bronchiectasies modérées à sévères.

Ici, les patients ont reçu l'instruction d'utiliser le médicament jusqu'à une fois par jour, principalement lorsque leurs expectorations devenaient visqueuses.

Ces patients ont alors été suivi pendant six mois, en contrôlant les tests de la fonction pulmonaire, les exacerbations pulmonaires et la qualité de vie.

Résultats : Dix patients atteints de bronchiectasie modérée à sévère ont été suivis dans le cadre de cette étude, avec un volume expiratoire forcé dans la première seconde (VEMS) moyen de 49 %. L'utilisation moyenne de la rhDNase était de trois fois par semaine. Par rapport à la situation antérieure à l'utilisation de la rhDNase, les patients ont fait état d'une amélioration de leur qualité de vie globale, d'après le Bronchiectasis Health Questionnaire. Le nombre moyen d'exacerbations pulmonaires a été réduit de 4 à 3 au cours des périodes comparables. Les tests de la fonction pulmonaire, mesurés par la capacité vitale forcée (CVF) et le VEMS, sont restés stables ou se sont légèrement améliorés par rapport aux six mois précédant l'administration de la rhDNase.

Conclusion : L'utilisation de la rhDNase chez les patients atteints de DCP semble avoir conduit à une amélioration de la qualité de vie des patients et à une diminution des exacerbations sans impact sur la fonction pulmonaire,

contrairement aux résultats des essais sur les bronchiectasies non fibro-kystiques d'étiologies hétérogènes.

Cela constitue une piste prometteuse dans le suivi des patients atteints de DCP. Les chercheurs insistent sur le fait que d'autres données cliniques sont nécessaires pour identifier la population de patients atteints de DCP pouvant tirer profit de la rhDNase.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA3310, RhDNase improves quality of life and reduces exacerbations in primary ciliary dyskinesia, M. Heching (Petach Tikva, Israel), L. Slomiansky (Petach Tikva, Israel), J. Weinberg (Petach Tikva, Israel), M. Kramer (Petach Tikva, Israel)

Image :

Use of rhDNase in PCD Bronchiectasis

Mothe Heching, Eilat Naamary, Lior Slomiansky, Joel Weinberg, Mordechai Kramer
Beilinson Hospital, Rabin Medical Center, Israel

BACKGROUND

- Recombinant human deoxyribonuclease I (rhDNase) cleaves DNA in mucus, allowing for increased mucociliary clearance of purulent sputum
- rhDNase in cystic fibrosis (CF) patients improves pulmonary function and decreases exacerbations
- Conversely, rhDNase use in non-CF bronchiectasis patients has not yielded similarly effective results*
- We explored the effectiveness of rhDNase in patients with bronchiectasis due to primary ciliary dyskinesia (PCD).

* O'Donnell et al. Treatment of distal bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. Chest 1998; 113:1209-34

METHODS

- We provided rhDNase to PCD patients suffering from viscous mucus and moderate to severe bronchiectasis
- Patients were instructed to use the medication up to once daily, primarily when their sputum became viscous
- We monitored the patients over six months of usage, tracking pulmonary function tests, pulmonary exacerbations and quality of life.

RESULTS

Age	Gender	Dosage	Pre PFC	Post PFC	Change %	Pre FEV1	Post FEV1	Change %	Pre Pts	Post Pts
62	F	1 daily	80	85	+4	73	68	-7	2	1
63	M	intermittent	45	45	0	50	49	-1	3	3
58	M	1 daily	71	76	+5	56	51	-6	4	3
58	F	Every other day	38	46	+8	31	34	+3	NA	NA
73	F	1 daily	32	43	+11	26	28	+2	3	2
60	M	1/2 daily	34	34	0	34	36	+1	4	4
42	M	1 daily	47	48	+1	48	50	+2	4	2
66	M	1/2 daily	76	77	+1	52	56	+4	2	1

Mean study: 55 58 2.9 46 46 0.0 3.1 2.3
Mean O'Donnell et al (Chest 1998)*: -3.4 -3.6

- We tracked eight PCD patients with moderate-severe bronchiectasis, with an average forced expiratory volume in the first second (FEV1) of 46%.
- Use of rhDNase varied between full to half dose daily, to every other day, to intermittent use
- As compared to prior to rhDNase, patients reported increased overall quality of life and reduced sputum viscosity
- Average number of pulmonary exacerbations (PEs) were reduced from 3.1 to 2.3 in the comparable periods
- Pulmonary function tests, as measured by forced-vital capacity and FEV1, remained relatively stable compared to prior to commencing rhDNase

CONCLUSIONS

- Use of rhDNase in PCD patients lead to improved quality of life and decreased exacerbations, without impacting lung function, in contrast to earlier all-comer trial results in non-CF bronchiectasis with heterogeneous etiologies
- Further clinical data is required to identify the population of PCD patients who can benefit from rhDNase, as well as the appropriate timing and dosing

rhDNase improved quality of life and reduced exacerbations in PCD bronchiectasis

PA4064 - FERTILITÉ CHEZ LES PERSONNES ATTEINTES DE DYSKINÉSIE CILIAIRE PRIMITIVE (DCP) : DÉFIS ET FACILITATEURS

Par **Elora Peulier-Maitre**

Introduction : Les personnes atteintes de dyskinésie ciliaire primitive (DCP) peuvent rencontrer des problèmes de fertilité, mais l'étendue de ces difficultés et les solutions potentielles pour leur gestion optimale restent peu étudiées. Cette étude explore comment les personnes atteintes de DCP et leurs proches perçoivent et relatent leurs expériences liées à la fertilité.

Méthode : Les données qualitatives proviennent d'un questionnaire sur les problèmes de fertilité et les soins recueillis dans le cadre de l'étude internationale participative "Living with PCD". Les participants avaient la possibilité de partager leurs pensées et expériences en commentaires ouverts. Les auteurs ont analysé les données de manière qualitative.

Résultats : Un total de 206 personnes (122 femmes, 46 hommes, 34 parents de patient et 4 adolescents) a partagé leur expérience concernant la fertilité. Les auteurs ont identifié neuf thèmes principaux dans les réponses des participants :

1. Impact de la DCP sur la santé
2. Défis supplémentaires liés à d'autres causes de fertilité
3. Insuffisance des preuves sur la fertilité

dans la DCP

4. Incertitude quant au statut de fertilité des patients
5. Impact psychologique des problèmes de fertilité
6. Préoccupation de transmettre la DCP à la descendance
7. Parents détenteurs de l'information sur la fertilité
8. Autogestion des problèmes de fertilité par les patients
9. Soins de fertilité inadéquats

Les personnes atteintes de DCP font face à de nombreux défis en matière de fertilité, notamment en raison d'un manque de soins et d'informations adéquates, ce qui les laisse dans l'incertitude quant à leur statut de fertilité et aux options de prise en charge possibles. Toutefois, un accompagnement et des conseils clairs de la part des professionnels de santé ont été perçus par les patients comme des facteurs de responsabilisation, facilitant l'autogestion de leur fertilité.

Exemple d'expérience de patient : « Lorsque mon diagnostic de DCP a été posé, je n'ai reçu aucun conseil spécifique sur la fertilité, juste qu'il était peu probable que je tombe enceinte à cause de la DCP. »

Conclusion : Il est nécessaire de renforcer le soutien et de standardiser les soins en santé reproductive pour les personnes atteintes de dyskinésie ciliaire primitive cela leur permettrait de prendre des décisions éclairées concernant leur fertilité, tout en réduisant les inquiétudes liées à la fertilité, auxquelles beaucoup d'entre elles sont confrontées.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA4064, *Fertility of people living with primary ciliary dyskinesia: Challenges and facilitators*, Leonie Daria Schreck (Switzerland)

Images :



Fertility of people living with primary ciliary dyskinesia: Challenges and facilitators

Leonie D. Schreck¹, Eva S. L. Pedersen¹, Yin Ting Lam^{1,2}, Sophie Meyer¹, Hansruedi Silberschmidt³, Sara Bellu⁴, Sofia C. Zambrano⁵, Living with PCD study advisory group, Claudia E. Kuehni^{1,2}, Myrtofina Goukalski⁵

1. Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Switzerland.
2. Department of Respiratory Medicine, University Children's Hospital Zurich, Switzerland.
3. Verein Kartagener Syndrom und Primäre Ciliäre Dyskinesie Deutschland, Switzerland.
4. Associazione Italiana Disinesia Cilare Primaria Sindrome di Kartagener Onlus, Italy.
5. Division of Paediatric Respiratory Medicine and Allergology, Department of Paediatric, Inequalti, University Hospital, University of Bern, Switzerland.

Introduction

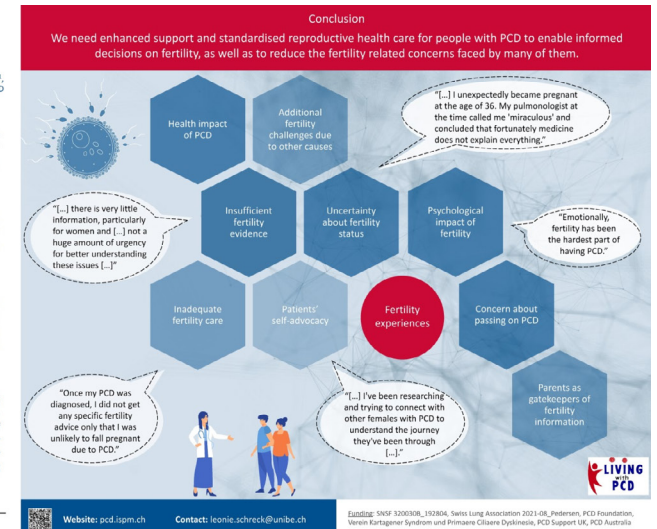
Individuals with primary ciliary dyskinesia (PCD) may have impaired fertility. The extent of issues and potential solutions for adequate fertility management remain understudied. We explored how people with PCD and their caregivers reported their experiences with fertility.

Method

We used qualitative data from a questionnaire on fertility problems and care from "Living with PCD", an international participatory study. In optional open-ended comment fields participants shared their thoughts and experiences related to fertility. We adopted conventional content analysis and analysed the data inductively.

Results

206 people (122 females, 46 males, 34 parents, 4 adolescents) shared their experiences related to fertility and we identified nine categories. People with PCD face many challenges related to fertility. Lack of adequate fertility care and information leave them uncertain about their fertility status and potential management options. As a facilitator, clear guidance and support from medical professionals was an empowering factor for fertility self-management.



DYSKINÉSIE CILIAIRE PRIMITIVE (OU DCP)

PA4776 - ÉVALUATION DE L'ASSOCIATION ENTRE L'ÉTAT NUTRITIONNEL, LES FACTEURS SOCIO-ÉCONOMIQUES ET LA FONCTION PULMONAIRE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE DCP AU ROYAUME-UNI

Par **Katia Belozertseva**

Contexte : La dyskinésie ciliaire primitive (DCP) est une maladie génétique rare et héréditaire, caractérisée par une altération de la fonction ciliaire, affectant le système respiratoire. Actuellement, l'état nutritionnel et les facteurs socio-économiques sont les déterminants clés de la santé globale. Cependant, ils ont été relativement peu étudiés chez les patients atteints de DCP.

Méthodes : Cette étude transversale de 190 patients atteints de DCP de l'hôpital Royal Brompton visait à explorer l'état nutritionnel, les facteurs socio-économiques et leur association avec la fonction pulmonaire des patients. La fonction pulmonaire était mesurée par spirométrie et évaluée principalement par le VEMS. Les données ont été collectées via le système Graphnet EPR et ont été analysées par la méthode d'ANOVA et par les modèles d'analyse de régression multiple pour identifier les associations potentielles entre les indicateurs nutritionnels tels que l'Indice de privation multiple (IPM) et la fonction pulmonaire.

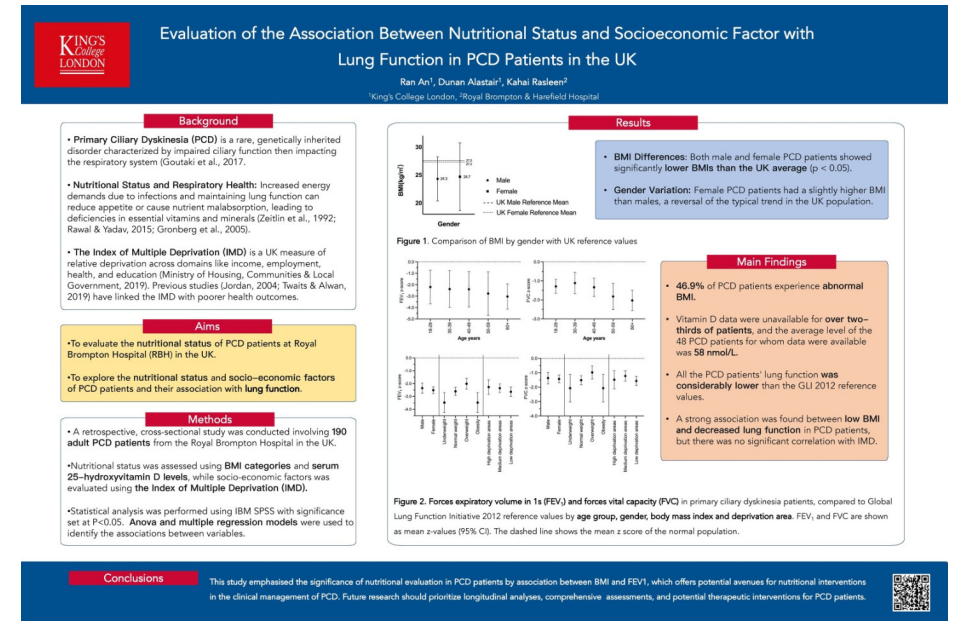
Résultats : 46,9 % des patients atteints de DCP présentent un Indice de Masse Corporelle (IMC) anormal (trop bas). La fonction pulmonaire de tous les patients atteints de DCP était considérablement

inférieure par rapport aux valeurs de référence GLI 2012. Une forte association a été trouvée entre l'IMC plus bas et la fonction pulmonaire diminuée chez les patients atteints de DCP, mais il n'y avait pas de corrélation significative avec l'IPM. Les données sur la vitamine D n'étaient pas disponibles pour plus des deux tiers des patients, et le niveau moyen des données était disponible, était de 58 nmol/L.

Conclusion : Cette étude a souligné l'importance d'évaluation nutritionnelle chez les patients atteints de DCP par association entre l'IPM et le VEMS, ce qui offre des pistes potentielles pour les interventions nutritionnelles dans la prise en charge clinique de la DCP. Les futures recherches devraient donner la priorité aux analyses longitudinales, aux évaluations complètes de la vitamine D et aux interventions thérapeutiques potentielles pour les patients atteints de DCP.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA4776, Evaluation of the association between nutritional status and socioeconomic factor with lung function in PCD Patients in the UK, Ran An (United Kingdom)

Image :



HYPERPLASIE IDIOPATHIQUE DES CELLULES NEUROENDOCRINES PULMONAIRES (OU DIPNECH)

OA1060 – LA DIPNECH : UNE SÉRIE DE CAS INTERNATIONAUX

Par *Katia Belozertseva et Nathalie Aboufarah*

Contexte : La DIPNECH, ou hyperplasie idiopathique des cellules neuroendocrines pulmonaires, est une maladie rare qui peut être un précurseur potentiel de tumeurs carcinoïdes pulmonaires. En effet, des patients présentant cette pathologie associée à une tumeur carcinoïde primaire du poumon ont été rapportés. L'hypothèse la plus éprouvée expliquant ce fait serait que les cellules neuroendocrines proliféreraient entre les cellules de l'épithélium bronchique et s'étendraient à travers la membrane, entraînant ainsi la formation d'un carcinoïde.

Cependant, dans l'état actuel des connaissances, la pathogénèse de la maladie et ses relations exactes avec les cellules neuroendocrines restent inconnues. Sa signification clinique et la prise en charge demeurent également controversées.

Les chercheurs ont donc proposé cette étude dans un contexte clinique où le diagnostic et la prise en charge de la DIPNECH demeurent difficiles, en raison de la rareté de l'affection et de la rareté des données. Pour pallier à cela, cette étude exploratoire est basée sur des données internationales relatives à la pathologie. L'hypothèse au cœur de

cette étude est donc l'agglomération de données internationales avec l'espoir de parvenir à une meilleure compréhension de la pathologie et donc une amélioration de la prise en charge des patients.

Objectif : Étude de la pathophysiologie de la DIPNECH (pourquoi les femmes sont les plus touchées, la voie de signalisation de mTOR), découvrir des biomarqueurs diagnostiques non invasifs, créer les recommandations principales pour le traitement et développer les traitements plus efficaces.

Méthode : Dans cette étude multicentrique (16 centres dans 8 pays – France, Allemagne, Etats-Unis, Grèce, Italie, Pays-Bas, Irlande, Espagne), 258 patients ont été inclus (93 % sont des femmes avec un âge moyen de 63 ans). Le scanner thoracique ainsi que la biopsie pulmonaire (97 % des patients) ont été effectués pour confirmer le diagnostic.

Résultats : Les symptômes principaux de la DIPNECH ont été la toux, l'essoufflement, la présence de nodules pulmonaires au scanner, le syndrome obstructif et la réponse significative aux bronchodilatateurs (75 % de patients). Plus de 60 % des patients (174 sur 258) ont reçu différents traitements

(bronchodilatateurs, corticoïdes inhalés ou oraux, analogues de la somatostatine, etc.) mais tous ces traitements restent très peu efficaces (moins de 50 % de patients ont eu de vrais bénéfices). Certains patients ont été asymptomatiques ou très peu symptomatiques, les autres ont développé des symptômes graves qui nécessitaient une greffe pulmonaire.

Les tumeurs mammaires ont été diagnostiquées chez 10 % de femmes dans l'étude, qui est bien au-dessus de la prévalence attendue selon leur âge. L'épaississement de la paroi bronchique était significativement associé avec la toux. Le nombre accru des nodules pulmonaires (plus de 10 nodules observés sur le scanner thoracique) se traduit par la diminution de VEMS. La prévalence des femmes âgées s'explique possiblement par l'association des cellules neuroendocrines avec les récepteurs hormonaux en post-ménopause. Dans cette étude, la voie de signalisation mTOR et l'expression de p70S6K ont été rapportées dans 4 cas.

Conclusion : Cette étude a facilité l'analyse de cas cliniques semblables sur la DIPNECH, mais davantage de recherches sur le sujet seraient nécessaires afin de : valider ses conclusions. Avec 97 % patients ayant subi une biopsie pulmonaire, cette étude souligne en particulier l'importance du développement des biomarqueurs non invasifs pour améliorer le diagnostic.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OA1060, OA1060 DIPNECH: An International Case Series, Marissa O'Callaghan (County Cork, Ireland), Maitreyi Penugonda, Sarah Forde, Remi Diesler, Helen O'Brien, Hussein Almeamar, Bilal Samhour, Jay Ryu, Marcel Veltkamp, Effrosini D Manali, Aggeliki Lazaratou, Spyros A Papiris, Francesco Bonella, Laurie Carr, Vincent Cottin, Camille Taille, Francis X McCormack, Nishant Gupta, Jonathan Strosberg, Filippo Lococo, Sergio Harari, Demosthenes Bouros, Lykourgos Kolilekas, Zoe Daniil, Ilias Dimeas, Alessandro N Franciosi, Dermot O'Toole, David J. Murphy, Aurelie Fabre, Michael P Keane, Ludovic Fournel, Adam Byrne, Rachel Crowley, Cormac Mccarthy

Image :



INTRODUCTION

Par RespiFIL

La pression moyenne normale mesurée par cathétérisme cardiaque dans les **artères pulmonaires** est de 14 ± 3 mmHg. Toute valeur **supérieure à 20 mmHg est anormale et définit l'hypertension pulmonaire (HTP)**, qui à terme peut entraîner une insuffisance cardiaque droite.

Le plus souvent l'HTP n'est pas une maladie rare et elle peut compliquer des maladies fréquentes cardiaques ou pulmonaires. Plus rarement l'HTP complique une embolie pulmonaire (**HTP thromboembolique chronique**) ou elle peut être la conséquence d'anomalies de la paroi des artères pulmonaires parfois d'origine génétique (hypertension artérielle pulmonaire, HTAP). L'HTAP est une **maladie rare et grave** qui ne peut malheureusement pas être guérie. De nombreux traitements sont cependant susceptibles d'aider les personnes atteintes en améliorant leurs qualités de vie.

Personnes concernées : Le registre national français avait permis d'estimer la **prévalence de l'HTAP en 2003 à au moins 15 cas par million d'habitants et l'incidence à 2,4 cas par million d'habitants par an**. Elle touche les hommes et les femmes de tous les âges y compris pédiatriques. Elle

est cependant **plus fréquente chez les femmes de 30 à 50 ans**.

L'HTP thromboembolique chronique est aussi une maladie rare : sur les 30 000 embolies pulmonaires survenant chaque année en France, de 1 à 3 % se compliquent d'HTP (soit 300 à 900 nouveaux cas annuels et une incidence de l'ordre de 10 par million). La **prévalence de l'HTP thromboembolique chronique est de 47 cas par million en France**. L'HTP thromboembolique chronique survient autant chez l'homme que chez la femme, plus fréquemment après l'âge de 50 ans. Les formes pédiatriques sont très rares.

Symptômes : De nombreux symptômes de l'HTP ne sont pas spécifiques et ils peuvent être confondus avec ceux d'autres maladies plus fréquentes du cœur et des poumons. **L'essoufflement, surtout pendant l'effort, constitue le premier et le principal symptôme**. D'autres symptômes peuvent apparaître à mesure que la maladie s'aggrave : **fatigue intense, étourdissements ou évanouissement, douleurs à la poitrine, enflure (œdème) au niveau des chevilles et des jambes**.

Étiologie : Il existe un certain nombre de causes différentes à l'HTAP. Elle peut être :

- **Idiopathique** lorsque aucune cause n'est retrouvée ;
- **Héritable ou familiale** (lorsque l'on retrouve certaines anomalies génétiques favorisant, par exemple des mutations du gène *BMPR2*, Bone Morphogenic Protein Receptor type 2 ;
- **Associée à une maladie auto-immune** comme la sclérodémie ou le lupus ;
- **Associée à une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ;**
- **Associée à une maladie chronique du foie** avec hypertension portale ;
- **Associée à une malformation cardiaque**.

Une hypertension pulmonaire sévère peut aussi compliquer des **embolies pulmonaires** parfois passées inaperçues (HTP thromboembolique chronique). L'utilisation de **médicaments** (anorexigènes en particulier) et de **certaines drogues** peut également augmenter le risque de survenue d'une HTAP.

Diagnostic : Pour diagnostiquer l'HTAP, plusieurs examens sont réalisés dont le but d'écartier d'autres maladies dont les symptômes sont similaires.

La détection de l'HTAP repose en particulier sur la réalisation d'une **échographie cardiaque transthoracique couplée au doppler pulsé (ETT)**. Cela permet d'explorer le cœur et le flux sanguin qui y circule. Si l'échographie fait évoquer l'existence d'une HTAP, un **cathétérisme**

cardiaque droit est réalisé pour confirmer le diagnostic et reconnaître les mécanismes à l'origine de cette maladie.

Des examens d'**imagerie du poumon** (scintigraphie pulmonaire, scanner thoracique, angiographie pulmonaire) permettent de dépister certaines causes d'HTP, en particulier l'HTP thromboembolique chronique. Une **enquête génétique** est parfois proposée en cas d'HTAP.

Prise en charge : Bien qu'on ne **sache pas la guérir**, des progrès significatifs ont été accomplis au cours des dernières années dans le développement de traitements permettant la prise en charge de l'HTAP, avec l'objectif d'améliorer les symptômes, la tolérance à l'effort, la qualité de vie et la survie des patients.

Les traitements sont nombreux et ciblent trois principaux mécanismes. Ils pourront être différents d'une personne à une autre et nécessitent souvent l'association de deux ou trois médicaments. Pour l'HTP thromboembolique chronique, on dispose aussi d'un médicament approuvé pour les formes inopérables.

Prise en charge médicamenteuse : La plupart des traitements médicamenteux visent à arrêter ou à diminuer les processus qui obstruent les artères pulmonaires et provoquent l'augmentation de la pression :

- **Traitements par la prostacycline**

et ses dérivés dilatent les artères pulmonaires et évitent l'obstruction des artères pulmonaires. Plus récemment un agoniste du récepteur de la prostacycline a été mis sur le marché ;

- **Antagonistes des récepteurs de l'endothéline, les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 et les stimulateurs de la guanylate cyclase** dilatent également les vaisseaux sanguins et pourraient diminuer le développement des muscles vasculaires pulmonaires ;

- **Inhibiteurs calciques** dilatent les vaisseaux sanguins chez certains patients identifiés par un test effectué lors du cathétérisme cardiaque droit ;

- **Anticoagulants** contribuent à prévenir la formation de caillots sanguins. Ils sont indispensables en cas d'HTP thromboembolique chronique et parfois utilisés dans certaines formes d'HTAP.

Interventions chirurgicales : L'HTP thromboembolique chronique peut se traiter chirurgicalement par **endartériectomie pulmonaire**. Chez les malades inopérables, un traitement médical associé ou non à une angioplastie pulmonaire par ballonnet peut être proposé. Les HTAP très sévères et réfractaires au traitement médical maximal peuvent être traités par **transplantation pulmonaire ou plus rarement cardiopulmonaire**.

Changement dans les habitudes de vie:

Une **activité physique adaptée, une alimentation équilibrée et l'arrêt du tabac** contribuent à atténuer les symptômes de la maladie. Les patients doivent toujours consulter leur médecin avant d'entreprendre un programme d'exercice ou de modifier leur niveau d'activité physique.

OA1875 - EXPLORATION DES BIOMARQUEURS DANS L'HYPERTENSION PULMONAIRE THROMBOEMBOLIQUE CHRONIQUE

Par Antoine Le Bozec

Définitions et contexte : L'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) correspond au groupe 4 des hypertensions pulmonaires. L'HTP-TEC est une complication rare et sous-diagnostiquée de l'embolie pulmonaire aiguë. Sa physiopathologie se caractérise initialement par la présence d'une obstruction intravasculaire des artères pulmonaires par des caillots fibrotiques puis par le développement d'une microvasculopathie (induite par le « *shear stress* » qui correspond à une redistribution du flux sanguin de l'artère pulmonaire vers les zones non obstruées).

Ceci va être en faveur d'un remodelage vasculaire important associé avec une élévation des résistances vasculaires pulmonaires.

La stratégie thérapeutique est multimodale et va être différente selon la sévérité de l'HTP-TEC et la localisation des zones obstruées. Elle comprend l'endartériectomie pulmonaire (EAP), l'angioplastie pulmonaire par ballonnet, l'anticoagulation à long terme et les médicaments contre l'HTP ciblant le dysfonctionnement des cellules endothéliales (seuls le riociguat et le tréprostinil sous-cutané disposent de l'AMM).

Cependant, plus de 40 % des patients sont non éligibles à l'EAP, l'angioplastie pulmonaire ne désobstrue pas entièrement le matériel fibreux et un haut pourcentage de patients présentent une HTP persistante après EAP. Nous savons également que la voie de signalisation Activine/p-Smad 2-3 est impliquée dans le remodelage vasculaire pulmonaire.

Les enjeux de l'étude présentée par Alessandra Cuomo étaient :

- D'examiner la relation potentielle entre la voie de l'activine/p-Smad 2-3 et le remodelage vasculaire chez les patients HTP-TEC ;
- De mesurer et comparer les niveaux de biomarqueurs (BMP9, CXCL9, -NGF, TRAIL, proBNP, CRP, activine-A et FSLT-3) au sein d'une population de patients HTP-TEC opérables.

Matériel et méthode : Les échantillons sanguins plasmatiques de 69 patients HTP-TEC opérables ont été collectés avant et après endartériectomies. Une évaluation et comparaison de l'expression de la voie de l'activine/p-Smad 2-3, de la concentration de biomarqueurs ont été réalisées entre les patients HTP-TEC opérables vs patients contrôles. Les auteurs de l'étude ont également cherché

à déterminer des potentiels biomarqueurs prédictifs de bonne réponse à l'EAP et des potentielles variations avant vs après EAP.

Résultats : Les principaux résultats mettent en évidence :

- Une suractivation de la voie de l'activine/p-Smad 2-3 chez les patients HTP-TEC opérables avec des niveaux élevés des 2 chaînes d'activine (sous-unité β A et β B).
- Une concentration élevée d'activine-A, FSLT3, β -NGF et CXCL9 chez les patients HTP-TEC opérables vs contrôles.
- Des taux élevés d'activine-A, FSLT3 et de CRP ont été identifiés comme des biomarqueurs prédictifs d'être non-répondeurs à l'EAP (PAPm > 25 mmHg 3 mois après l'EAP, nécessitant une angioplastie pulmonaire ou une instauration traitements spécifiques de l'HTP post-EAP) et donc de présenter une HTP persistante après EAP.
- Après EAP et à 6 mois de suivi, les taux de β -NGF et CXCL9 baissent significativement et le taux de TRAIL augmente significativement par rapport à la période avant EAP.

Messages clés :

- Des niveaux élevés d'activine-A pourraient jouer un rôle prédictif d'HTP persistante après EAP ;
- L'activine-A pourrait servir de biomarqueur caractérisant le remodelage vasculaire pulmonaire ;

- La voie de l'activine/p-Smad 2-3 pourrait être une cible thérapeutique d'intérêt pour les patients HTP-TEC.

Bibliographie :

(1) Simonneau G, Dorfmüller P, Guignabert C, Mercier O, Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the magic of pathophysiology. *Ann Cardiothorac Surg.* mars 2022;11(2):106-19. Olsson KM, Corte TJ, Kamp JC, Montani D, Nathan SD, Neubert L, et al. Pulmonary hypertension associated with lung disease: new insights into pathomechanisms, diagnosis, and management. *The Lancet Respiratory Medicine.* 1 sept 2023;11(9):820-35.

(2) Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* janv 2023;61(1):2200879.

(3) Guignabert C, Savale L, Boucly A, Thuillet R, Tu L, Ottaviani M, et al. Serum and Pulmonary Expression Profiles of the Activin Signaling System in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation.* 13 juin 2023;147(24):1809-22.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OA1875, *Exploring biomarkers in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, Alessandra Cuomo (France)*

Image :



PA1604 - HYPERTENSION PULMONAIRE CHEZ LES PATIENTS PORTEURS D'UNE FILAMINOPATHIE

Par **Laura Stourm** et **Julien Grynblat**

Introduction : L'hypertension pulmonaire (HTP) est une complication inhabituelle de la maladie liée à l'X causée par des mutations de perte de fonction (LOF) dans le gène de la filamine A (*FLNA*). Les patients atteints de *FLNA* LOF peuvent également présenter des traits faciaux dysmorphiques, une dilatation aortique, une thrombopénie et une hétérotopie nodulaire péri-ventriculaire (HNP).

Méthode : Nous avons rapporté les caractéristiques cliniques, fonctionnelles, radiologiques et hémodynamiques de patients porteurs de la mutation *FLNA* LOF et atteints d'une hypertension pulmonaire, colligés par le réseau français de l'HTP.

Résultats : Neuf patients ont été identifiés, avec un ratio femmes/hommes de 8:1. L'hypertension pulmonaire a été diagnostiquée à un âge médian de 36 [0-69] ans. Les pathologies associées comprenaient l'épilepsie (n = 5), la PVNH (n = 7), les cardiopathies valvulaires (n = 8), la cardiopathies congénitales (n = 4), la thrombocytopénie (n = 4) et l'hyperlaxité (n = 4). Le cathétérisme cardiaque droit a confirmé une hypertension pulmonaire précapillaire modérée à sévère avec une PAPm médiane de 33 [22-49] mmHg et une RVP de 4,7 [2,4-8,0] UW. La DLCO

était nettement diminuée (48 [22-64] % pred) et cinq patients présentaient un trouble ventilatoire obstructif. La tomographie haute résolution a montré un parenchyme hétérogène (n = 8), un emphysème (n = 3), la présence d'une bande hyperclaire périphérique (n = 3) et une ectasie aortique (n = 4). L'évaluation pathologique disponible chez un patient a révélé un remodelage important des petites artères pulmonaires, un œdème interstitiel et des alvéoles de forme irrégulière. Au cours du suivi, trois patients sont décédés, dont deux d'une insuffisance cardiaque droite. Aucun patient n'est décédé d'une rupture aortique.

Conclusion : L'HTP précapillaire, probablement due à des mécanismes multiples, peut compliquer l'évolution des patients présentant des variants LOF *FLNA*, ou être un symptôme précurseur pouvant conduire au diagnostic génétique. L'association d'une hypertension pulmonaire avec atteinte parenchymateuse et des symptômes extrapulmonaires (épilepsie, cardiopathies congénitales, atteinte valvulaire et aortique, thrombocytopénie) doit inciter à un dépistage génétique du *FLNA*.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA1604, Pulmonary hypertension in patients carrying *FLNA* loss-of-function variants, Laura Stourm (France), Julien Grynblat (France)

Image :

Pulmonary hypertension in patients carrying *FLNA* loss-of-function variants

L. Stourm, MD¹, J. Grynblat, MD, MSc², L. Savale, MD, PhD³, T. Lacoste-Palasset, MD, MSc², X. Jaïs, MD², F. Coulet, PharmD, PhD³, M. Levy, MD, PhD⁴, O. Meyrignac, MD, PhD⁵, MR. Ghigna, MD, PhD², V. Cottin, MD, PhD⁶, O. Sitbon, MD, PhD², D. Bonnet, MD, PhD⁶, F. Goupil, MD¹, M. Humbert, MD, PhD⁷, F. Gagnadoux, MD, PhD⁷, D. Montani, MD, PhD⁸

BACKGROUND

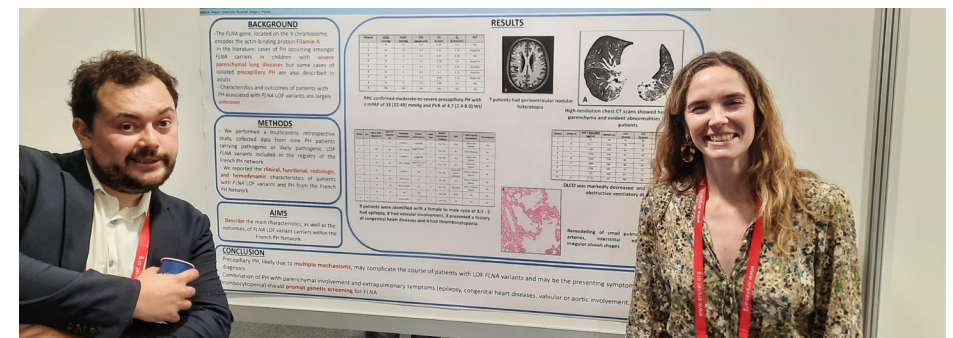
The *FLNA* gene, located on the X chromosome, encodes the actin-binding protein Filamin A. In the literature, cases of PH occurring amongst *FLNA* carriers in children with severe parenchymal lung diseases but some cases of isolated precapillary PH are also described in adults.

RESULTS

RHC confirmed moderate-to-severe precapillary PH with a mPAP of 33 [22-49] mmHg and PVR of 4.7 [2.4-8.0] WU. 7 patients had periventricular nodular heterotopia. High-resolution chest CT scans showed heterogeneous parenchyma and evident abnormalities in 8 of the 9 patients.

CONCLUSION

Precapillary PH, likely due to multiple mechanisms, may complicate the course of patients with LOF *FLNA* variants and may be the presenting symptom leading to diagnosis. Combination of PH with parenchymal involvement and extrapulmonary symptoms (epilepsy, congenital heart diseases, valvular or aortic involvement, thrombocytopenia) should prompt genetic screening for *FLNA*.



OA1874 - GROUPES DE PROTÉOMES PLASMATIQUES DANS L'HYPERTENSION PULMONAIRE ET LEURS IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Par Antoine Le Bozec

Introduction et contexte : La classification clinique des hypertensions pulmonaires (HTP) repose sur différents paramètres cliniques (antécédents patients, dyspnée, NYHA, test de marche de 6 min), hémodynamiques (caractérisés par le cathétérisme cardiaque droit), d'imagerie (échocardiographie) et biologiques (marqueurs biologiques comme le NT-proBNP, fonction rénale). Cette classification est essentielle dans le choix des stratégies thérapeutiques.

Cependant, environ 40 % des patients présentent des profils se chevauchant sur au moins 2 types d'HTP en regardant les données issues de PVDOMICS (Redefining Pulmonary Hypertension through Pulmonary Vascular Disease Phenomics). En effet, cette base vise à compléter la classification actuelle de l'hypertension pulmonaire (HTP) sur la base de caractéristiques biologiques partagées.

Dans ce cadre, un phénotypage clinique approfondi (permettant analyses omiques-analyse des profils génétiques ou moléculaires) a été réalisé sur 1 500 participants atteints d'hypertension pulmonaire et de maladies pulmonaires, ainsi que des personnes saines. Les données générées constituent une

ressource précieuse pour la vaste communauté des chercheurs spécialisés dans les maladies cardiaques et pulmonaires.

Objectifs et Méthode : Boucly *et al.* ont donc cherché dans leur étude à proposer une nouvelle classification moléculaire des patients HTP basée sur le profil protéomique. Pour phénotyper le protéome des patients, ils ont utilisé la plateforme Somalogic capable de mesurer simultanément plus de 7000 protéines.

Résultats et Commentaires : 470 patients atteints d'HTP des groupes 1 à 4 ont été inclus dans l'étude et comparés à 195 patients contrôles dont 59 étaient sains et 136 étaient des patients contrôles avec suspicion initiale d'HTP.

En comparant le profil protéomique des patients HTP avec ceux des patients contrôles sains et patients avec suspicion initiale d'HTP, 156 protéines spécifiques au profil HTP ont été identifiées. Puis, une analyse en cluster a été effectuée et a mis en évidence 4 clusters qui ne sont pas déterminés par les groupes classiques de classification clinique mais reflètent plutôt la sévérité de l'HTP (selon les scores de risque).

Les 4 clusters identifiés étaient fortement associés à la survie avec les clusters 1 et 3 identifiés comme les clusters associés avec la moins bonne survie. Les changements de clusters en cours de suivi concernaient 36-38 % des patients et les changements de clusters étaient également associés à la survie.

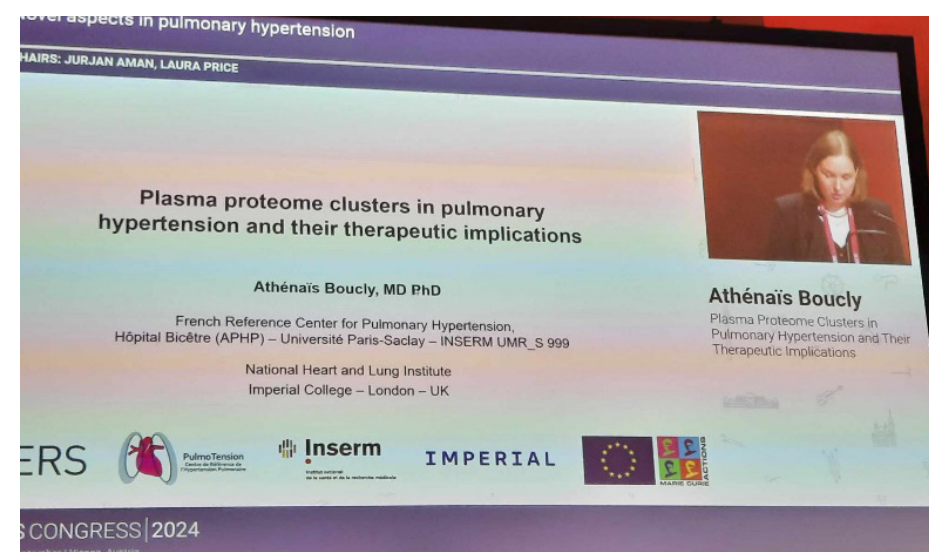
Pour les patients du cluster 3, est observée une dérégulation de la voie PDGF, impliquant potentiellement une cible thérapeutique avec les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITKs). Pour les patients du cluster 1, une dérégulation de la voie TGF- β impliquant potentiellement une cible thérapeutique avec les inhibiteurs de la voie de l'Activine/p-Smad 2-3 (sotatercept) était retrouvée.

Messages clés :

- Les profils protéomiques peuvent être un moyen d'identification des patients atteints d'HTP ;
- 4 clusters ont été identifiés associés à la sévérité de l'HTP et à la survie dans 3 cohortes indépendantes ;
- Les changements de clusters au cours du temps sont associés à des changements de survie ;
- Il existe des cibles thérapeutiques potentiellement identifiées comme impliquées dans les clusters à pronostic le plus sombre (voies PDGF et TGF- β).

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OA1874, Plasma proteome clusters in pulmonary hypertension and their therapeutic implications, Athénaïs Boucly (France)

Image :



OA4604 - MUTATIONS GERMINALES DES GÈNES CODANT POUR LA SUPERFAMILLE TGF- β DANS L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE

Par Antoine Le Bozec

Contexte : L'Hypertension Artérielle Pulmonaire (ou HTAP) est une pathologie chronique grave et invalidante dont le pronostic est fatal en l'absence de transplantation pulmonaire. Cette pathologie se caractérise par un remodelage total du tissu endothélial (inflammation, apoptose, transition mésenchymateuse). Cela a pour conséquences une occlusion et une perte des petites artéioles pulmonaires et une élévation des résistances vasculaires pulmonaires associée à une défaillance cardiaque droite.

Dans ce contexte, cette présentation dont le contenu est résumé ci-après vise à expliquer l'intérêt de la prise en compte des facteurs de croissance (TGF)- β et plus précisément le gène *BMPR2* dans le dépistage de l'HTAP.

Aspects génétiques liés à l'HTAP : Les mutations du gène bone morphogenetic receptor 2 (*BMPR2*) sont retrouvées chez 70 % des patients avec forme familiale d'HTAP et chez 20 % des patients ayant des formes sporadiques. Dans ce cadre, *BMPR2* a été le premier gène décrit comme étant associé aux formes familiales d'HTAP au début des années 2000.

La famille transforming growth factor (TGF)- β représente un groupe de

molécules qui comprennent des facteurs de croissance et des ligands ayant un rôle majeur dans le développement et la régulation des différents tissus. Ces molécules vont se lier à des récepteurs spécifiques comme *BMPR2* entraînant l'activation de voie de signalisation telle que la voie SMAD.

Les mutations dans le gène *BMPR2* ou dans d'autres gènes de la superfamille de TGF- β ont pour conséquence une augmentation du remodelage vasculaire pulmonaire, de l'apoptose et de l'inflammation au sein du tissu endothélial mais aussi une augmentation de la transition du tissu endothélial en tissu mésenchymateux. Toutes ces modifications sont en partie responsables de l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires.

Depuis, les progrès en génétique ont permis l'identification d'une quinzaine de gènes dont la pathogénicité a été démontrée ainsi que leur association avec l'HTAP. Dans la super famille TGF- β /BMP, sont retrouvés les gènes *ALK1*, *BMPR2*, *ENG*, *BMP9*, *SMAD8* et *CAVI*. Des canaux sont aussi impliqués avec les gènes *ATPase13A3*, *TASK-1* et *ABCC9* (*MRP8*), des facteurs de transcription : *SOX17*, *TBX4* et *EIF2AK4*.

Dépistage génétique : Le message central de la présentation était axé sur l'importance d'une recherche génétique chez les patients pour qui le diagnostic d'HTAP a déjà été posé. En effet, la première étape pour la mise au point d'une nouvelle procédure de dépistage génétique liée à l'HTAP serait la recherche des gènes déjà connus. Dans ce cadre, il apparaît donc fondamental de réaliser un séquençage NGS (*Next Generation Sequencing*) du panel de gènes connus comme étant impliqués dans l'HTAP. En cas de résultats négatifs, les patients concernés devraient bénéficier d'une recherche exploratoire de nouveaux gènes, exomes ou génomes identifiés comme liés à la pathologie.

De fait, des corrélations génotype-phénotype ont été décrites. En effet, les patients porteurs de mutations dans *BMPR2* ont des symptômes qui apparaissent plus tôt et une évolution plus sévère avec un moins bon pronostic.

Par ailleurs, le diagnostic génétique peut aussi aider à faire un diagnostic différentiel, par exemple de pathologies associant une autre entité à l'HTAP (exemple : les mutations de *TBX4* associent l'HTAP au syndrome small patella).

Compte-tenu de l'existence de formes familiales, un diagnostic génétique impliquerait de dépister les autres membres de la famille afin de pouvoir proposer une prise en charge plus précoce le cas échéant.

Enfin, la connaissance des gènes impliqués dans l'HTAP permettrait de

mieux comprendre la physiopathologie et de faire avancer la recherche de nouvelles thérapies ciblées.

À titre d'exemple, l'identification de l'implication de la superfamille TGF- β dans la physiopathologie de l'HTAP a permis le développement de la molécule sotatercept utilisée dans des essais thérapeutiques de grande taille avec des résultats très encourageants.

Références :

1. Wang L, Moonen JR, Cao A, Isobe S, Li CG, Tojais NF, et al. Dysregulated Smooth Muscle Cell BMPR2 - ARRB2 Axis Causes Pulmonary Hypertension. *Circ Res.* 3 mars 2023;132(5):545-64.
2. Martinez-Hackert E, Sundan A, Holien T. Receptor binding competition: a paradigm for regulating TGF- β family action. *Cytokine Growth Factor Rev.* févr 2021;57:39-54.
3. Hoepfer MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine.* 19 avr 2023;388(16):1478-90.
4. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, Hoepfer MM, Preston IR, et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension: PULSAR open-label extension. *Eur Respir J.* 5 janv 2023;61(1):2201347.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OA4604, Germline mutations of genes encoding for the TGF- β superfamily in pulmonary arterial hypertension, Christina Eichstaedt (Germany)

PA1605 - PHÉNOTYPE VASCULAIRE PULMONAIRE IDENTIFIÉ CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT DES VARIANTS DE GDF2 (BMP9) OU DE BMP10 : UNE ÉTUDE MULTICENTRIQUE INTERNATIONALE

Par Apolline Gonsard et Elise Puel

Introduction : Les Bone morphogenetic proteins 9 et 10 (BMP9 and BMP10), codées par les gènes *GDF2* et *BMP10* respectivement, jouent un rôle crucial dans la régulation vasculaire pulmonaire. Les variants *GDF2* ont été décrits comme étant associés à l'HTAP, la maladie de Rendu-Osler (MRO) et la télangiectasie hémorragique familiale ou THH (en anglais, *hereditary hemorrhagic telangiectasia* ou HHT). Cependant, le phénotype des porteurs de ces variants dans *GDF2* et de *BMP10* reste largement inexploré.

Méthode : Cette étude a analysé, à partir des registres français et néerlandais d'HTAP les caractéristiques et l'évolution clinique de patients atteints de cette maladie et porteurs de variants dans les gènes *GDF2* et *BMP10*. D'autre part, une revue de la littérature a été réalisée afin d'analyser le phénotype des patients.

Résultats : Sur un total de 26 patients identifiés, 20 présentaient des variants hétérozygotes de *GDF2*, 1 un variant homozygote de *GDF2*, 4 des variants hétérozygotes de *BMP10*, et 1 patient portait des variants à la fois sur *GDF2* et *BMP10*. La prévalence de ces mutations s'est avérée faible, avec 1,3 % pour *GDF2*

et 0,4 % pour *BMP10* dans les cohortes étudiées.

L'âge médian au diagnostic d'HTAP était de 30 ans, avec une prédominance féminine (ratio femme/homme de 1,9). Un fait notable est la présence de cardiopathies congénitales chez 15,4 % des patients. Au moment du diagnostic, la majorité des patients (61,5 %) présentaient une symptomatologie avancée (classe fonctionnelle NYHA III ou IV) et une atteinte hémodynamique sévère, avec une résistance vasculaire pulmonaire médiane de 9,0 unités Wood (range 3,3-40,6). La survenue d'hémoptysies chez quatre patients a été rapportée, sans toutefois que ceux-ci ne remplissent les critères diagnostiques du THH. Deux patients porteurs de variants *BMP10* ont nécessité une transplantation pulmonaire, révélant une histopathologie typique d'HTAP.

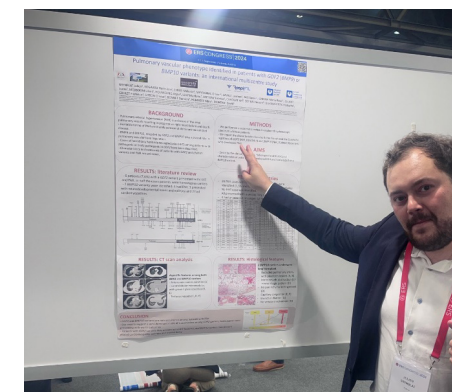
Une revue de la littérature complémentaire a mis en lumière que 7,6 % des porteurs de variants *GDF2* développaient une THH isolée. Elle a également identifié des cas de cardiomyopathie et de troubles du développement chez les porteurs de variants *BMP10*, suggérant un spectre phénotypique plus large pour ces mutations.

Conclusion : Bien que rares, les variants pathogènes de *GDF2* et *BMP10* représentent une cause identifiable d'HTAP, parfois associée à des cardiopathies congénitales. La prévalence de la THH chez les porteurs de variants *GDF2* est limitée. Les implications phénotypiques complètes des variants *BMP10* restent à élucider et nécessitent des investigations supplémentaires.

Pour en savoir plus : Ce travail a été publié en avril 2024. Pulmonary vascular phenotype identified in patients with *GDF2* (BMP9) or *BMP10* variants: an international multicentre study, European Respiratory Journal; Grynblat, Bogaard et al., DOI: 10.1183/13993003.01634-

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA1605, *Pulmonary vascular phenotype identified in patients with GDF2 (BMP9) or BMP10 variants: An international multicentre study, Julien Grynblat (France)*

Images :



ERS CONGRESS 2024
11th European Respiratory Society

Pulmonary vascular phenotype identified in patients with *GDF2* (BMP9) or *BMP10* variants: an international multicentre study

BACKGROUND

- Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a disease of the small pulmonary vessels resulting in progressive right heart failure and death.
- Heritable forms of PAH are mainly autosomal dominant transmitted disease.
- BMP9* and *BMP10*, encoded by *GDF2* and *BMP10* play a pivotal role in pulmonary vascular tone regulation.
- Cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) among patients with pathogenic or likely pathogenic in *GDF2* have been described.
- Characteristics and outcomes of patients with *GDF2* and *BMP10* variants and PAH are unknown.

METHODS

- We performed a systematic review to explore the phenotypic spectrum of those patients.
- We report the characteristics from both the French and the Dutch PH registries of *GDF2* (NM_016204.4) and *BMP10* (NM_014482.3) carriers who developed PAH.

AIMS

- Describe the clinical, biological, radiological and histological characteristics of patients who developed PAH and had a *GDF2* or a *BMP10* variant.

RESULTS: literature review

- 6 patients (7.6%) with a *GDF2* variant presented both HHT and PAH, in half the cases patients were homozygous carriers.
- BMP10* variants were identified: 4 had PAH, 1 presented with neurodevelopmental issues and epilepsy and 2 had cardiomyopathies.

RESULTS: Registries

- 26 PAH cases with *GDF2* and *BMP10* variants were identified (1.3% and 0.4% of tested patients respectively).
- No HHT case was identified.
- All presented with a precapillary component.
- 4 had an associated congenital heart disease.

RESULTS: CT scan analysis

Specific features among both *GDF2* and *BMP10* carriers

- Spleen vein communication (A)
- Centrobular micronodules with ground glass opacities (B, E)
- Tortuous vessels (C, D, F)

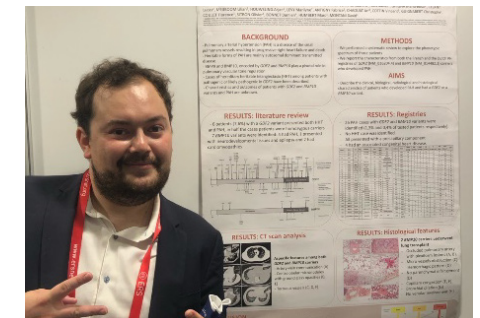
RESULTS: Histological features

2 *BMP10* carriers underwent lung transplant

- Occluded pulmonary artery with plexiform lesions (A, B)
- Micro vessel obstruction (C)
- Hemorrhagic pattern (D)
- No parenchymal infarction (E)
- Capillary congestion (E, F)
- Bronchial dilation (G)
- No venular involvement (H)

CONCLUSION

GDF2 and *BMP10* variants are rare occurrence among patients with PAH. Our results suggest a semi-dominant mode of transmission among *GDF2* carriers, homozygous cases presenting with severe outcomes. Patients with *GDF2* variants may present with HHT features, and *BMP10* carriers may present dilated cardiomyopathy, epilepsy and mental delay.



PA2497 - CARACTÉRISTIQUES ET RÉSULTATS DE L'HYPERTENSION PULMONAIRE ASSOCIÉE À LA GEMCITABINE.

Par Julien Grynblat

Introduction : L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une forme précapillaire d'hypertension pulmonaire (HTP) qui peut constituer un effet secondaire à l'exposition à certaines drogues et médicaments, incluant notamment certaines chimiothérapies comme traitement de cancers.

Dans ce cadre, la gemcitabine est un antimétabolite utilisé fréquemment en oncologie qui comporte une activité antitumorale en inhibant la phase S du cycle cellulaire. Elle est indiquée dans les cancers de vessie métastatiques, du pancréas, de l'ovaire, les cancers des poumons non à petites cellules, ainsi que dans certains cancers du sein.

Or, certains cas d'HTP associés à la Gemcitabine ont été décrits dans la littérature sans pour autant que les caractéristiques des patients ne soient connues et décrites avec précision

Méthodes : Les auteurs de cette étude ont étudié les cas d'HTP confirmés par cathétérisme du registre Français de l'HTP entre janvier 2007 et décembre 2022 et ont réalisé une étude de pharmacovigilance sur le registre de l'organisation mondiale de santé, Vigibase.

Résultats : Neuf cas d'HTAP ont été identifiés, soit induits (chez 8 patients), soit aggravés par la gemcitabine. Les patients présentaient une HTP précapillaire sévère avec une valeur de PAPm médiane de 40 mmHg, un index cardiaque médian de 2.4 L.min⁻¹.m⁻² et une valeur médiane de résistances vasculaires pulmonaires de 6,3 unités Wood. Le temps médian de développement de l'HTAP après exposition à la gemcitabine était de 7 mois, et les patients ont reçus une médiane de 16 injections. 6 patients se sont améliorés après l'arrêt de la gemcitabine. Cette étude de pharmacovigilance a également permis d'identifier 109 cas d'hypertension pulmonaire vraisemblablement associés à la prise de gemcitabine.

Conclusion : Les signaux de l'étude du registre Français de l'HTP et de l'étude de pharmacovigilance VIGIBASE sont en faveur d'un fort signal de la gemcitabine comme étant associée à l'HTAP.

Ce travail a fait l'objet d'une publication dans l'ERJ Open Research: DOI : 10.1183/23120541.00654-2023

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA2497, Characteristics and outcomes of gemcitabine-associated pulmonary hypertension, Pierre Mouillot (France)

Image :

The poster displays the following content:

Characteristics and outcomes of gemcitabine-associated pulmonary hypertension

MOULLIOT Pierre¹, FAIROUJ Nadia¹, BIECHI Elodie², GRANDVILLEMAN Aurélien¹, CHAMBERS Marie-Camille³, SCHNEIDER Deborah¹, SEEBAN Annet¹, MOYER⁴, SAWAL Laurent⁵, BELTRAND Guillaume⁶, STROB Olivier⁷, CRACONSKI Jean-Luc⁸, HAMBERY Marie⁹, GEORGES-Majouane¹⁰, BOYVALAIS Philippe¹¹, MONTANI David¹²

¹ Pharmacy and Internal Care Department, CHU François Mitterrand, Dijon; ² Pharmacovigilance Department, CHU Douville Aloué, 3 Regional Pharmacovigilance Center, CHU François Mitterrand Hospital, Dijon; ³ Assistance Publique - Hôpitaux de Paris; ⁴ AP-HP, Pharmacy Department, Hôpital Antoine Béraud, Paris; ⁵ Assistance Publique - Hôpital de Saint-Louis, Paris; ⁶ Assistance Publique - Hôpital de Saint-Louis, Paris; ⁷ Assistance Publique - Hôpital de Saint-Louis, Paris; ⁸ Assistance Publique - Hôpital de Saint-Louis, Paris; ⁹ Assistance Publique - Hôpital de Saint-Louis, Paris; ¹⁰ Assistance Publique - Hôpital de Saint-Louis, Paris; ¹¹ Assistance Publique - Hôpital de Saint-Louis, Paris; ¹² Assistance Publique - Hôpital de Saint-Louis, Paris

Introduction

- Gemcitabine is a pyrimidine antimetabolite commonly used in oncology to treat various types of solid cancer.
- Gemcitabine is known to cause cardiac and pulmonary toxicity.
- This anti-cancer chemotherapy has rarely been associated with pulmonary hypertension (PH).

Objectives

To analyze cases of PH or associated symptoms reported during gemcitabine use in the French and World Health Organization (WHO) pharmacovigilance databases.

Methods

- Retrospective analysis** of all cases of pre-capillary PH in patients in the French PH registry and the French pharmacovigilance database treated with gemcitabine between January 2007 and December 2022.
- Inclusion criteria:** Gemcitabine-exposed adults with a diagnosis of pre-capillary PH either by (CC) right heart catheterization and/or patients with clear and/or hemodynamic worsening of pre-existing PH after gemcitabine exposure.
- Exclusion criteria:**
 - Diagnosis of PH by echocardiography.
 - Diagnosis of PH by Doppler ultrasound.
 - Diagnosis of PH by MRI.
 - Diagnosis of PH by other means.
 - Diagnosis of PH by other means.
 - Diagnosis of PH by other means.

Results

9 cases of PH induced or exacerbated by gemcitabine.

Table 1. Clinical, biological, functional, hemodynamic and radiological characteristics at the time of diagnosis or aggravation of PH.

Characteristic	Gemcitabine-associated PH (n=9)	Gemcitabine-associated PH (n=109)
Age, years	18 (20.0)	62 (56.9)
Sex, male/female	5/4	30/79
Median exposure to gemcitabine, mg/m ²	3200	3200
Median time to diagnosis, months	7 (3.7-10.3)	7 (3.7-10.3)
Median PAPm, mmHg	40 (33-47)	40 (33-47)
Median CI, L.min ⁻¹ .m ⁻²	2.4 (1.9-2.9)	2.4 (1.9-2.9)
Median PVR, Wood units	6.3 (4.3-8.3)	6.3 (4.3-8.3)
Median WHO class	3 (3-4)	3 (3-4)
Median WHO class at follow-up	2 (2-3)	2 (2-3)

From WHO pharmacovigilance database:

- Significant signal with 109 cases of PH or associated symptoms reported with gemcitabine.
- Gemcitabine was the only suspect drug in most cases.

Cluster analysis of cardiovascular adverse events reported in association with gemcitabine:

- Significant association between gemcitabine administration and onset or worsening of precapillary PH.
- The underlying pathophysiological mechanism remains unclear.
- The improvement observed after drug discontinuation underscores the importance of screening for PH in gemcitabine-exposed patients presenting with unexplained dyspnea.

Conclusion

- Significant association between gemcitabine administration and onset or worsening of precapillary PH.
- The underlying pathophysiological mechanism remains unclear.
- The improvement observed after drug discontinuation underscores the importance of screening for PH in gemcitabine-exposed patients presenting with unexplained dyspnea.

Medians and 95% CI characteristics and outcomes of gemcitabine-associated pulmonary hypertension. An open Research 2023 in ERJ Open Research.

PA2500 - HTAP CHEZ LES PATIENTS VIH : QUELLE ÉVOLUTION EN FRANCE SUR LES 15 DERNIÈRES ANNÉES ?

Par Julien Grynblat

Introduction : L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une complication rare mais sévère de l'infection par le VIH, et fait partie du groupe 1 de la classification des hypertensions pulmonaires. Elle représente actuellement entre 3 et 7 % de tous les cas d'HTAP. En France, il semble y avoir une diminution de l'incidence et de la sévérité au diagnostic de l'HTAP chez les patients VIH depuis 2007.

Méthode : Dans ce cadre, le Dr Elise Puel et le Pr Étienne-Marie Jutant du CHU de Poitiers ont analysé les données de 251 patients issus du registre national Français de l'hypertension pulmonaire dans le cadre d'une étude observationnelle et rétrospective afin de décrire l'évolution de l'incidence de l'HTAP dans la population VIH entre 2007 et 2022, en parallèle avec l'évolution de l'épidémiologie du VIH et de l'HTAP en France.

Résultats : Les résultats ont montré que l'incidence de l'HTAP-VIH a diminué depuis 2007 - 23 nouveaux cas en 2007 contre 7 en 2022, le VIH représentant 6,1 % de l'ensemble des cas d'HTAP en 2007 contre 1,7 % en 2022 - alors que l'incidence de l'HTAP et du VIH sont restées stables. Ils ont montré que le phénotype des patients atteints d'HTAP-VIH a évolué au moment

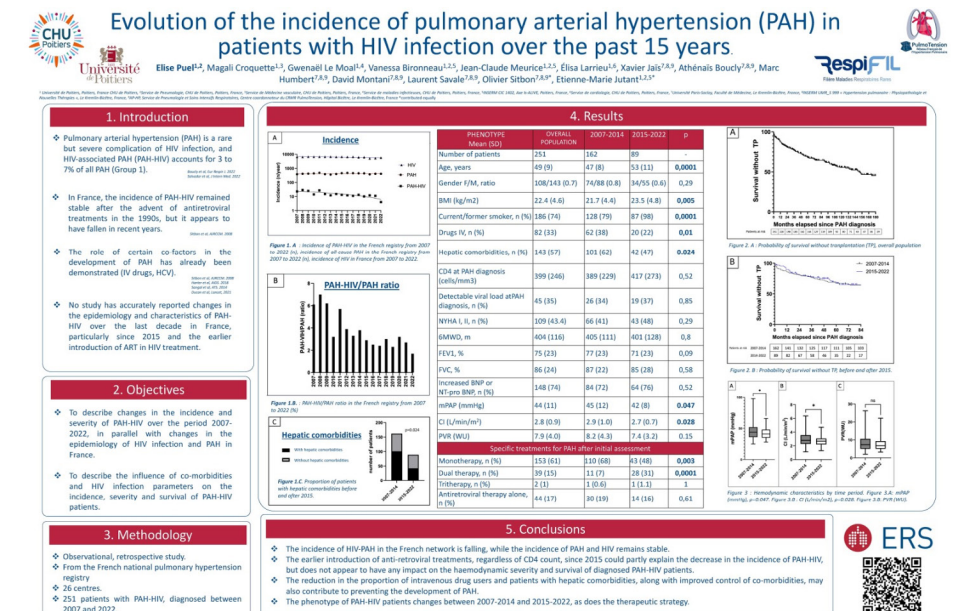
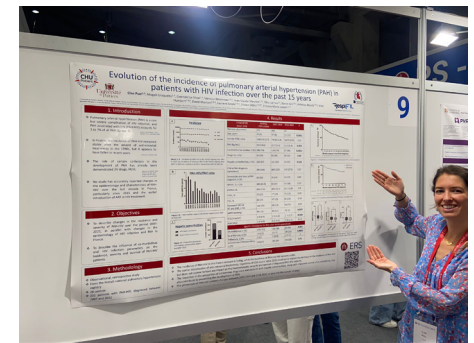
du diagnostic, les patients diagnostiqués depuis 2015 étant plus âgés, le plus souvent fumeurs, avec un IMC élevé, et présentant moins de comorbidités hépatiques. L'hémodynamique semble être similaire chez les patients diagnostiqués avant et après 2015, de même que la survie en analyse univariée.

Conclusion : L'incidence de l'HTAP-VIH a diminué depuis 2007, tandis que l'incidence de l'HTAP et du VIH sont restées stables. Le phénotype des patients atteints d'HTAP-VIH a évolué. L'introduction plus précoce du traitement antirétroviral indépendamment du taux de CD4 depuis 2015 pourrait expliquer la baisse de l'incidence de l'HTAP-VIH, mais ne semble pas avoir d'impact majeur sur la sévérité hémodynamique et la survie en analyse univariée. Par ailleurs, la diminution de la proportion de patients usagers de drogues intraveineuses pourrait contribuer à la moindre incidence de l'HTAP, puisque l'on connaît l'effet néfaste des drogues illicites sur l'endothélium pulmonaire. Enfin, un pourcentage plus faible de patients présentant des comorbidités hépatiques et un meilleur contrôle des comorbidités, telles que les infections virales par le VHC, ont également pu contribuer à prévenir le développement de l'HTAP.

Des recherches restent nécessaires pour mieux comprendre la physiopathologie de l'HTAP chez les personnes atteintes du VIH et l'impact des traitements contre le VIH sur l'HTAP elle-même.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA2500, Evolution of the incidence of pulmonary arterial hypertension (PAH) in patients with HIV infection over the past 15 years, Elise Puel (France)

Images :



PA3417 - PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE DIFFUSE ET HYPERTENSION PULMONAIRE : SURVIE ET FACTEURS PRONOSTIQUES ?

Par Elise Puel et Antoine Le Bozec

Introduction : L'hypertension pulmonaire (HTP) peut être une complication grave et potentiellement mortelle des pathologies pulmonaires interstitielles diffuses (PID). Ce type d'HTP appartient au groupe 3 des HTP et peut se manifester par une vasoconstriction hypoxique, une raréfaction pulmonaire vasculaire et un remodelage artériel veineux pulmonaire. Les PID les plus fréquemment rencontrées dans ce contexte sont les PID fibrosantes (fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique (PINS), pneumopathies d'hypersensibilité (PHS)), les PID auto-immunes ainsi que la lymphangioléiomyomatose.

La présence d'une HTP sévère est associée à un pronostic particulièrement sombre. Au stade pré-transplantation, la FPI est associée à une HTP dans 32 % à 46 % des cas et à une HTP sévère dans 9 %. L'avancée des thérapies spécifiques dans les autres groupes d'HTP (comme les groupes 1 et 4) est porteuse d'espoir même si de nombreux essais thérapeutiques ont impliqué les médicaments historiques de l'HTAP.

Cependant, pour l'HTP associée aux PID, toutes les études de phase 2 et 3 s'étaient

avérées négatives jusqu'à l'étude INCREASE en 2021 qui a positionné le tréprostinil inhalé comme une option thérapeutique pour les patients du groupe 3.

Objectif : L'hypertension pulmonaire associée aux pneumopathies interstitielles (HTP-PID) fait partie du groupe 3 de la classification des hypertensions pulmonaires. Tandis que les facteurs pronostiques des groupes 1 sont bien connus, les données sont manquantes dans l'hypertension pulmonaire associée aux PID. Pourtant, l'identification de ces facteurs pourrait permettre de mieux comprendre cette pathologie et notamment guider les décisions thérapeutiques.

Méthode et résultats : Au vu du pronostic sombre des patients atteints d'HTP associée à une PID, cette étude s'inscrit dans la volonté de déterminer des **facteurs pronostiques de survie** à court-moyen terme. Ainsi, les auteurs ont évalué le niveau de **résistances vasculaires pulmonaires (RVP)** comme potentiel facteur discriminant sur la survie à 1 an. Les données ont été collectées à partir du registre français des patients atteints d'HTP. La capacité discriminatoire des RVP à prédire la survie a été estimée par les

courbes ROC avec les aires sous la courbe (AUC) (bonne prédiction si ≥ 70 %).

Le Dr Turquier et son équipe du centre de référence de Lyon ont analysé les données de 581 patients atteints d'HTP-PID, issus du registre national français de l'hypertension pulmonaire. Ces patients étaient majoritairement des hommes (77,5 %), d'un âge médian de 70 ans, pour la plupart atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (29,6 %) ou d'un syndrome emphysème fibrose (30,8 %). Les patients présentaient au diagnostic une dyspnée NYHA III ou IV dans presque 90 % des cas, marchaient une médiane de 228 m au test de marche de 6 minutes. Sur le plan fonctionnel respiratoire, on note une DLCO médiane très basse à 24 %, une CVF à 72 % et une PaO₂ médiane à 54 mmHg. Sur le plan hémodynamique, la pression artérielle pulmonaire moyenne était de 40 mmHg en médiane, avec un index cardiaque à 2,4 L/min/m² et des résistances vasculaires pulmonaires à 6,8 UW.

Sur les 581 patients inclus dans l'étude, 148 (26 %), 208 (36,5 %) et 214 (37,5 %) présentaient respectivement des RVP ≤ 5 UW, $5 < RVP \leq 8$ UW et RVP > 8 UW. La médiane de survie globale était estimée à **26,2 mois** (IC95 %, [20,5 - 32,3] mois) si RVP ≤ 5 UW, **17,8 mois** (IC95 %, [14,7 - 24,4] mois) si RVP > 5 UW et ≤ 8 UW et **16,4 mois** (IC95 %, [13,8 - 19,9] mois) pour les patients avec RVP > 8 UW et

était significativement différente selon les groupes de seuil de survie ($p < 0,001$). La vitesse de survenue de transplantation était plus importante dans le groupe avec RVP > 8 UW (même si absence de significativité). À elle seule, **la variable RVP n'est pas suffisante et capable de bien prédire la survie à 1 an** des patients atteints d'HTP associée à une PID (AUC de 0,56 [0,51 - 0,61]).

Discussion : Les résultats ont mis en évidence une survie sans transplantation significativement plus basse chez les patients atteints de FPI (médiane de 11,8 mois contre 15 mois chez les patients atteints d'un syndrome emphysème fibrose et 17 mois dans la population totale atteinte d'HTP-PID).

Les RVP ne semblent également pas suffire pour prédire, seules, le risque de décès à 1 an. Dans ce contexte pathologique, il convient donc de mieux caractériser les types de PID (part parenchymateuse fibrosante ou vasculopathie, HTP associée proportionnée ou disproportionnée, destruction du lit vasculaire ou non) et de trouver le plus rapidement possible des facteurs pronostiques pour ces patients.

Conclusion : Les patients atteints d'hypertension pulmonaire associée à une FPI ont un moins bon pronostic et une survie sans transplantation pulmonaire défavorable comparativement à ceux souffrant d'autres formes de fibrose

pulmonaire. Ainsi, le type de fibrose pulmonaire sous-jacente constitue un facteur pronostique important dans cette pathologie. Des analyses complémentaires restent nécessaires pour identifier d'autres facteurs pronostiques.

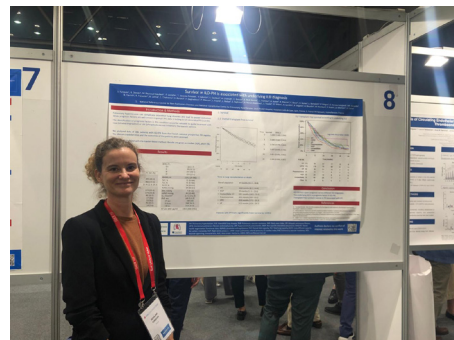
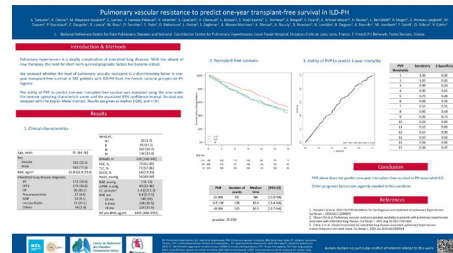
Bibliographie :

- (1) Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. janv 2023;61(1):2200879.
- (2) Cottin V, Bonniaud P, Cadranel J, et al. [French practical guidelines for the diagnosis and management of IPF - 2021 update, short version
- (3) Olsson KM, Hoepfer MM, Pausch C, et al. Pulmonary vascular resistance predicts mortality in patients with pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: results from the COMPERA registry. Eur Respir J. 2021;58(2):2101483
- (4) Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. Eur Respir J. 2007;30(4):715-21.
- (5) Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 2021;384(4):325-34
- (6) Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Engel P, Bajwa A,

Ravichandran A, et al. Long-term inhaled treprostinil for pulmonary hypertension due to interstitial lung disease: INCREASE open-label extension study. Eur Respir J. juin 2023;61(6):2202414.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA3417, Pulmonary vascular resistance to predict one-year survival in ILD-PH, Ségòlene Turquier (France)

Image :



PA3430 - HYPERTENSION PULMONAIRE INDUITE PAR L'OCCLUSION DE L'ARTÈRE PULMONAIRE DROITE : CONSÉQUENCES HÉMODYNAMIQUES DES MUTATIONS Bmpr2 CHEZ LE RAT

Par Apolline Gonsard

Contexte et objectif : L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est caractérisée par une pression anormalement élevée dans les artères pulmonaires due à un dysfonctionnement primitif de ces artères pulmonaires. Les mutations mono-alléliques du gène *Bmpr2* sont reconnues comme le principal facteur de risque génétique de l'HTAP héréditaire. Cependant, la pénétrance incomplète de ces mutations (une personne peut être porteuse de l'anomalie génétique mais ne jamais développer la maladie) suggère que d'autres éléments déclencheurs sont nécessaires pour que la maladie se manifeste. La sténose de l'artère pulmonaire augmente directement sa pression, tandis que la réorientation du flux sanguin vers les artères non obstruées entraîne des lésions vasculaires pourvoyeuses, elles aussi, d'HTAP.

Les auteurs ont donc émis l'hypothèse que l'occlusion de l'artère pulmonaire droite (OAPD) déclenche une HTAP chez les rats porteurs d'une mutation dans le gène *Bmpr2* (rat BMPR2).

Méthodes : Des rats mâles et femelles, avec et sans mutation *Bmpr2*, ont subi une OAPD aiguë et chronique et les effets hémodynamiques et transcriptionnels

(expression des gènes) étaient ensuite étudiés.

Résultats : L'OAPD a induit une HTAP chez tous les rats, mais de manière plus sévère chez les rats mutés, associée à une mortalité plus élevée. Une baisse de la contractilité cardiaque était observée chez tous les rats mais de manière plus prononcée chez les mâles *Bmpr2*.

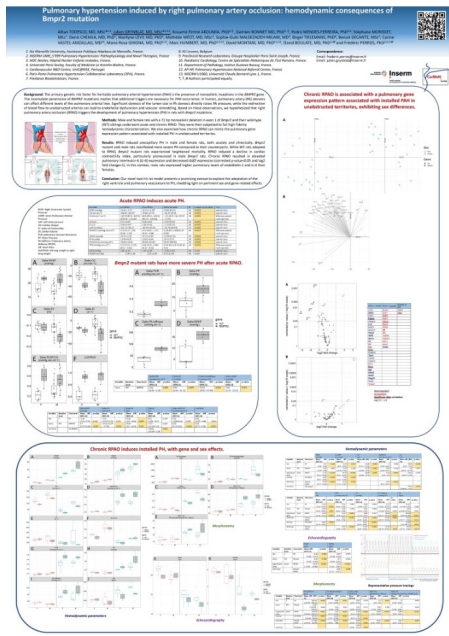
L'expression pulmonaire de gènes associés à des voies connues pour être dysrégulées dans l'HTAP était dysrégulée par l'OAPD et ce de manière plus importante chez les mâles que les femelles.

Conclusion : Ce nouveau modèle animal ouvre des perspectives prometteuses pour comprendre l'adaptation du ventricule droit et de la vascularisation pulmonaire à l'HTAP et souligne l'importance des facteurs génétiques et du sexe dans les mécanismes de la maladie.

Pour en savoir plus : Ce travail a été publié en juillet 2024 : Pulmonary Hypertension Induced by Right Pulmonary Artery Occlusion: Hemodynamic Consequences of *Bmpr2* Mutation ; Todesco, Grynblat et al., Journal of the American Heart Association ; DOI:10.1161/JAHA.124.034621

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA3430, Pulmonary hypertension induced by right pulmonary artery occlusion: hemodynamic consequences of Bmpr2 mutation, Julien Grynblat (France)

Images :



4509 - ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE D'UNE HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE (HTAP) : QUELLES NOUVEAUTÉS ?

Par Elise Puel

Olivier Sitbon a présenté à l'occasion d'une communication orale les nouveautés dans l'algorithme de prise en charge de l'hypertension pulmonaire.

la voie de l'endothéline, des prostacyclines ainsi qu'une nouvelle voie émergente : la voie du TGFβ.

L'évaluation du risque pour choisir le traitement adapté : Initialement, l'algorithme de traitement de l'hypertension pulmonaire était basé sur la classe fonctionnelle NYHA. Avec l'avènement des différents nouveaux traitements, les algorithmes sont devenus de plus en plus complexes. Ainsi, depuis 2015, pour choisir le traitement adapté, il est admis de se baser sur **l'évaluation du risque**, qui comprend plusieurs paramètres tels que la classe fonctionnelle NYHA, la distance parcourue au test de marche de 6 minutes, les marqueurs biologiques, les signes échocardiographiques et les paramètres hémodynamiques.

Choix du schéma thérapeutique : Dans l'ancien algorithme, la 2^e étape était de déterminer la présence ou non de comorbidités cardiovasculaires : chez les patients avec comorbidités cardiovasculaires quelle que soit la catégorie du risque, un traitement par monothérapie uniquement était proposé. **Le nouvel algorithme ne tient plus compte des comorbidités** et le traitement est basé sur l'évaluation du risque quel que soit le patient.

Pour déterminer le risque du patient (bas, intermédiaire ou haut), il est possible de s'aider du score REVEAL. Les patients avec un score bas ou intermédiaire sont traités d'emblée par bithérapie (ambrisentan et tadalafil ou macitentan et tadalafil). Pour les patients à haut risque, il s'agit de proposer une trithérapie d'emblée comprenant une prostacycline IV.

Tester la vasoréactivité : Au diagnostic d'une hypertension pulmonaire, la première étape est de tester la vasoréactivité pour déterminer quels patients pourraient répondre aux inhibiteurs calciques. Pour les non répondants aux inhibiteurs calciques, les traitements spécifiques de l'HTAP sont utilisés. Ils ciblent les 4 principales voies connues dans le traitement de l'hypertension pulmonaire : la voie du NO,

Notion de risque intermédiaire bas ou haut : Une réévaluation à 3-4 mois de l'introduction des traitements est nécessaire. Pour déterminer la classe de risque à la réévaluation, l'équipe du centre

de référence de l'hôpital Bicêtre a publié un article dans l'ERJ en 2024 qui introduit la notion de **risque intermédiaire bas** ou **risque intermédiaire haut** en intégrant les données hémodynamiques.

Pour les patients à risque intermédiaire bas à la réévaluation, le choix est donné d'ajouter une prostacycline orale ou inhalée (séléxipag selon l'étude GRIPHON, tréprostinil inhalé selon l'étude TRIUMPH ou tréprostinil oral selon l'étude FREEDOM EV). Une option alternative est également donnée et centrée sur le changement de l'inhibiteur de phosphodiesterase 5 pour un stimulateur de la guanylate cyclase (riociguat) selon l'étude REPLACE.

Pour les patients à risque intermédiaire haut ou à haut risque à la réévaluation, il est proposé d'ajouter une prostacycline IV ou SC, même si l'objectif d'atteindre un risque bas sera probablement difficile à atteindre.

Nouveaux traitements : Une autre approche proposée est d'ajouter un inhibiteur de la signalisation de l'activine (le sotatercept) pour les risques intermédiaires bas, haut et même pour les patients à risque haut même si ce n'est pas la 1^{re} option pour cette catégorie de patient.

Le **sotatercept** est un nouveau médicament de l'hypertension pulmonaire agissant sur la voie de signalisation de l'activine,

qui a été évalué contre placebo dans une étude de phase 3 « STELLAR » qui portait sur 323 patients. Les résultats sont très encourageants, avec un gain de 40 m au test de marche de 6 minutes sous traitement. L'étude a également montré une amélioration sur les résistances vasculaires pulmonaires, les NT-proBNP, la classe fonctionnelle, le score de risque et la fonction ventriculaire droite.

En plus du sotatercept, il existe un nouveau médicament à l'étude qui cible la voie du PDGF β : le **seralutinib**, qui a prouvé son efficacité dans l'étude TORREY, une étude randomisée, contre placebo en double aveugle, publiée en juillet 2024 dans le Lancet Respiratory Journal. Le médicament est en cours d'étude de phase 3.

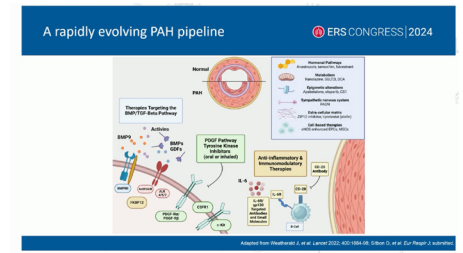
Penser à la transplantation pulmonaire à chaque étape de la prise en charge :

Ne pas oublier la possibilité d'une transplantation pulmonaire, qui peut être indiquée quelle que soit l'étape de la maladie. Dès le diagnostic, la transplantation doit être envisagée pour sélectionner les patients concernés. À la première réévaluation, la transplantation devrait être envisagée chez les patients à risque intermédiaire haut et à haut risque. Et enfin, un bilan pré transplantation doit être réalisé chez les patients à risque intermédiaire haut ou à risque haut.

Quoi de nouveau ? : En conclusion, l'évaluation du risque est une étape clé pour choisir le traitement adapté à chaque patient atteint d'hypertension artérielle pulmonaire, et les comorbidités cardiovasculaires ne sont plus prises en compte pour le choix du traitement.

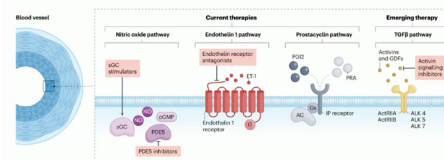
De nouveaux traitements sont en cours d'étude, comme le séléxipag ou le sotatercept, mais il existe encore beaucoup de potentielles nouvelles thérapeutiques comme celles ciblant la voie du BMP/TGF β , du PDGF, mais aussi les thérapies immunomodulatrices, hormonales, épigénétiques, matrice extracellulaire, etc.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION 4509, Pulmonary hypertension treatment algorithm and pipeline, Olivier Sitbon (France)



Images :

In non vasoreactive patients, PAH therapies work through four major pathways



Risk assessment at follow-up

Determinants of prognosis	ECSPERS 4 risk strata			
	Low	Intermediate-low	Intermediate-high	High
WHO-FC	I, II	III	IV	V
6MWD	>442 m	322-440 m	165-319 m	<165 m
BMP	<10 ng L ⁻¹	10-100 ng L ⁻¹	200-800 ng L ⁻¹	>800 ng L ⁻¹
NT-proBNP	<300 ng L ⁻¹	300-649 ng L ⁻¹	650-1300 ng L ⁻¹	>1300 ng L ⁻¹

Parameters			
Low risk	Intermediate-low risk	Intermediate-high risk	High risk
0-1 points	2 points	3 points	4 points

Overall risk = sum of the points

- 1.0-1.49: Low risk
- 1.5-2.49: Intermediate-low risk
- 2.5-3.49: Intermediate-high risk
- ≥3.5: High risk

Alternatively, REVEL scores can be used

OA1871 - LE TRAITEMENT PAR LE SÉRALUTINIB RESTE BÉNÉFIQUE : LEÇONS TIRÉES DE L'EXTENSION OUVERTE (OLE) DE L'ÉTUDE TORREY

Par Elise Puel

Contexte et objectif : Une signalisation kinase aberrante impliquant les voies du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) α/β , du récepteur du facteur 1 de stimulation des colonies (CSF1R) et du récepteur du facteur des cellules souches (c-KIT) peut être responsable du remodelage vasculaire dans l'hypertension artérielle pulmonaire. Le séralutinib, un inhibiteur puissant du PDGFR α/β , du CSF1R et de c-KIT, cible ces voies. L'étude de phase 2 TORREY, une étude randomisée, contre placebo en double aveugle, publiée en juillet 2024 dans le *Lancet Respiratory Journal*, a montré que le séralutinib inhalé réduisait significativement les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) par rapport au placebo après 24 semaines de traitement.

Dans ce contexte, le Dr Vallerie V. McLaughlin a présenté les résultats de l'étude d'extension en ouvert TORREY OLE, qui évalue l'efficacité du séralutinib à 72 semaines.

Méthode : 74 patients ont été inclus et les données hémodynamiques étaient disponibles pour 55 patients à 72 semaines. Tous les patients qui étaient dans le groupe placebo ont été ensuite traités

par séralutinib après les 24 premières semaines, marquant la fin de la période en double aveugle de l'étude TORREY. 28 patients ont été traités par séralutinib pendant les 72 semaines. Les patients étaient considérés comme « répondeurs » si les RVP diminuaient de 15 % ou plus par rapport aux caractéristiques hémodynamiques à l'inclusion de l'étude TORREY.

Résultats : Dans cette étude, parmi les 28 patients traités par séralutinib pendant 72 semaines au total, les RVP étaient améliorées pour 20 d'entre eux. 17 étaient considérés comme « répondeurs », avec une médiane de -32 % (-17 à -62 %).

L'âge moyen des 55 patients au diagnostic était de 44 ans, la plupart étant sous trithérapie (61,8 %). Les patients considérés comme répondeurs présentaient au diagnostic une classe fonctionnelle respiratoire moins élevée (NYHA III chez 41,2 % vs 47,3 % des patients dans la population des 55 patients), et des NT-proBNP moins élevés (753,13 ng/L en moyenne vs 1000,53 ng/L dans la population des 55 patients).

Sont observées, dans la population des patients répondeurs et dans la population

traitée par séralutinib en continu pendant 72 semaines, une diminution respective des résistances vasculaires pulmonaires de 32 % et 23,3 %, une amélioration du débit cardiaque de 19,6 % et 1,8 %, et une diminution des PAPm de 11,8 % et 7,7 %. Concernant les paramètres fonctionnels, il est noté un gain de 38,6 m et 29,8 m respectivement au test de marche de 6 minutes.

Le traitement était généralement bien toléré, sans différence dans la fréquence de survenue des effets secondaires entre les groupes.

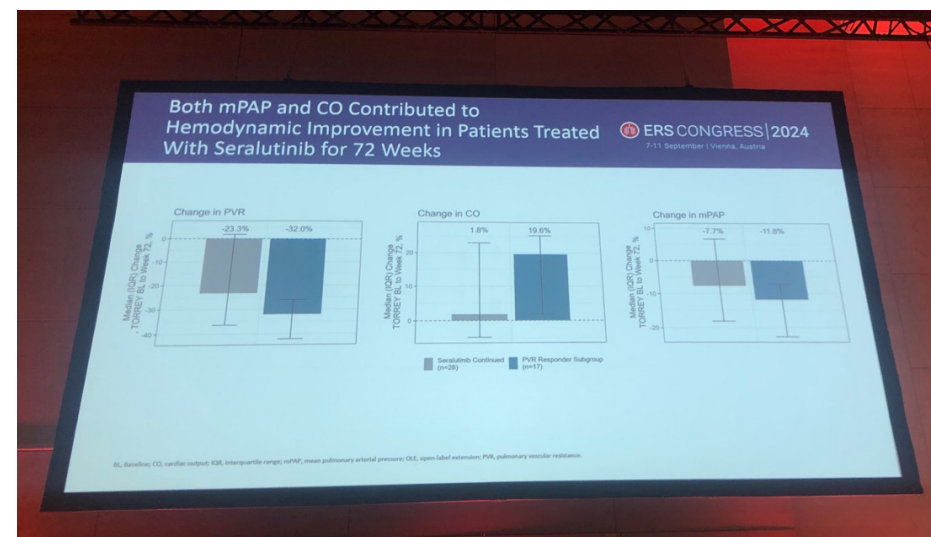
Conclusion : Dans cette étude d'extension en ouvert, le traitement par séralutinib au long cours a permis une amélioration hémodynamique avec décroissance des résistances vasculaires pulmonaires

de 32 % chez les patients répondeurs (résultant d'une amélioration des PAPm et du débit cardiaque), ainsi qu'une amélioration fonctionnelle avec un gain de 38,6 m au test de marche de 6 minutes. Il était rapporté une bonne tolérance du médicament.

L'étude de phase 3 « PROSERA » qui compare le séralutinib au placebo en plus des traitements habituels dans l'HTAP est actuellement en cours pour évaluer à plus grande échelle ce médicament.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OA1871, Sustained benefit with seralutinib treatment: Lessons from the open-label extension (OLE) of the TORREY study, Vallerie V. McLaughlin (United States of America)

Image :



OA192 - TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION PULMONAIRE ASSOCIÉE À UNE PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE DIFFUSE. POURQUOI? POUR QUI ? COMMENT ?

Par Antoine Le Bozec

Physiopathologie de l'Hypertension Pulmonaire (HTP) de Groupe 3 :

Par définition, la prédisposition génétique et les facteurs environnementaux déterminent le développement de la maladie pulmonaire parenchymateuse et de la vasculopathie pulmonaire. La vasculopathie pulmonaire est caractérisée par des changements dégénératifs (par exemple, diminution de la densité microvasculaire) et prolifératifs (par exemple, hypertrophie de la média et sclérose de l'intima).

À noter, la combinaison de la maladie pulmonaire parenchymateuse et du remodelage vasculaire pulmonaire entraînent une altération de la diffusion des gaz et un décalage ventilation/perfusion (V/Q), ce qui se traduit par une altération de l'absorption d'oxygène. Par ailleurs, l'insuffisance cardiaque droite peut être la conséquence d'un remodelage vasculaire pulmonaire progressif une fois que les mécanismes d'adaptation du ventricule droit sont épuisés.

Prévalence, diagnostic et survie des patients HTP associée à PID : À ce jour, il est considéré que la prévalence de l'HTP du groupe 3 dépend de la pathologie sous-jacente. Dans un faible nombre de cas, les patients ont une atteinte vasculaire

plus importante par rapport à l'atteinte parenchymateuse (phénomène vasculaire pulmonaire et/ou formes frontières avec HTAP (HTP groupe 1)).

En cas d'HTP associée à une pneumopathie interstitielle diffuse (PID), il sera observé une aggravation du pronostic des patients. L'étude de registre COMPERA a également montré un pronostic négatif pour les patients PID avec résistances vasculaires pulmonaires (RVP) ≥ 5 UW.

Dans ce cadre, le World Symposium qui a eu lieu fin juin 2024 à Barcelone a publié ses recommandations dans l'*European Respiratory Journal* avec notamment la rédaction d'un algorithme de screening pour les patients du groupe 3.

Ces recommandations portant sur le phénotypage et le diagnostic de l'HTP sont les suivantes. Chez un patient présentant une PID, on devra suspecter une HTP associée en cas de :

- Signes cliniques (majoration de la dyspnée, d'une diminution des performances à l'exercice et en cas de présence de signes de décompensation cardiaque droite) ;
- Signes fonctionnels (données de diffusion : majoration de l'hypoxémie,

diminution capacité d'exercice objectivée par le test de marche de 6 minutes (TM6) ;

- Signes biologiques (élévation NT-proBNP) ;
- Signes scanographiques (augmentation diamètre artère pulmonaire).

Si la suspicion clinique d'HTP est modérée ou sévère, il faudrait proposer au patient une échographie cardiaque de dépistage et, si l'échographie est en faveur, proposer un cathétérisme cardiaque droit (seul examen de confirmation du diagnostic d'HTP).

Une fois le diagnostic établi, il existe donc différents phénotypes de patients avec pronostics et réponse aux traitements différents en fonction de la pathologie pulmonaire sous-jacente. Le pronostic le plus défavorable actuellement identifié concerne les patients HTP associés à PID avec fibrose idiopathique. La réponse aux traitements va bien sûr être conditionnée aux données de sévérités hémodynamiques et également au profil des patients (souvent comorbides, part post-capillaire associée).

Options de prise en charge thérapeutiques recommandées : Les recommandations actuelles de prise en charge thérapeutiques de patients diagnostiqués HTP sont les suivantes :

- Vérifier si le patient est éligible à une transplantation pulmonaire et l'inscrire sur la liste le plus précocement possible ;

- Traiter la pathologie interstitielle sous-jacente ;
- Lutter contre la rétention hydrosodée (diurétiques, régime hyposodé) ;
- Supplémenter en oxygène (si nécessaire) ;
- Traiter les comorbidités ;
- Proposer une réhabilitation pulmonaire ;
- Prévenir les infections (vaccinations et expositions environnementales (tabac, etc.).

La place des traitements spécifiques de l'HTP est sous réserve de résultats plus probants issus des essais cliniques en cours. En attendant, il faudra se baser sur les essais publiés à ce jour.

Dans ce cadre, il est à noter que l'ambrisentan et le riociguat ont fait l'objet d'essais cliniques randomisés interrompus de façon précoce en raison d'un risque d'aggravation. Le bosentan ne permet pas non plus d'améliorations hémodynamique et fonctionnelle. Seul, le tréprostinil inhalé apporte à ce jour un bénéfice prouvé à ces patients.

Ce qui suit constitue un état des lieux des études cliniques les plus récentes sur le sujet :

- L'étude INCREASE évaluait le bénéfice du tréprostinil inhalé sur 326 patients HTP associée à PID, randomisés avec le critère de jugement principal (TM6) et les critères de jugement secondaires (NT-proBNP et délai d'aggravation clinique) qui étaient améliorés

significativement dans le groupe traité. Il convient de préciser que les patients présentant des emphysèmes associés à la fibrose ne s'amélioraient pas de manière significative. Les patients avec profil emphysème-fibrose seront traités s'ils présentent une part fibrosante prépondérante et une part emphysémateuse minoritaire.

- L'étude PERFECT qui évaluait le bénéfice du tréprostinil inhalé chez les patients HTP associée à BPCO a été arrêté de façon précoce pour une aggravation dans le groupe traité.

- Des études *post-hoc* et de suivi au long cours ont été publiées. Celles-ci montrent une probable diminution de l'aggravation de la capacité vitale forcée chez les patients avec fibrose pulmonaire idiopathique et qui ont reçu un traitement à base de tréprostinil inhalé. Le bénéfice est obtenu avec un minimum de 9 inhalations 4 fois par jour et avec un maximum de 12 inhalations 4 fois par jour pour avoir un bénéfice optimal. Les bénéfices de l'étude INCREASE ont été observés après 64 semaines de traitement et il est probable qu'il y ait une bonne amélioration de la survie à long terme et un bénéfice à traiter des formes moins sévères de la maladie.

- Concernant l'utilisation des inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5

(sildénafil, tadalafil), les données reposent exclusivement sur des études rétrospectives de registre qui montreraient une meilleure survie des patients traités par iPDE5.

Conclusion : les recommandations du World symposium sont en faveur de l'utilisation d'un traitement spécifique de l'HTP en cas d'atteinte vasculaire sévère (RVP \geq 4 UW), dosage NT-proBNP élevé, une atteinte interstitielle modérée à partir des données fonctionnelles et scanographiques. Les cas en défaveur de l'instauration de traitement spécifique de l'HTP seraient les cas où l'HTP ne serait pas disproportionnée (PAPm < 35 mmHg) avec une fibrose avancée associée à une vasoconstriction pulmonaire hypoxique, une destruction du parenchyme et du lit vasculaire pulmonaire.

Les dernières recommandations européennes de 2022 stipulaient que les patients soient évalués en centres spécialisés d'HTP, qu'il ne fallait traiter que les patients sévères et les référer à un programme de transplantation si éligibilité. Les seuls traitements spécifiques de l'HTP sont le tréprostinil inhalé et les iPDE5.

Bibliographie :

(1) Wrobel JP, Thompson BR, Williams TJ. Mechanisms of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: a pathophysiologic review. *J Heart Lung Transplant.* juin

2012;31(6):557-64

(2) Olsson KM, Corte TJ, Kamp JC, Montani D, Nathan SD, Neubert L, et al. Pulmonary hypertension associated with lung disease: new insights into pathomechanisms, diagnosis, and management. *The Lancet Respiratory Medicine.* 1 sept 2023;11(9):820-35.

(3) Waxman AB, Elia D, Adir Y, Humbert M, Harari S. Recent advances in the management of pulmonary hypertension with interstitial lung disease. *European Respiratory Review [Internet].* 30 sept 2022 [cité 13 sept 2024];31(165). Disponible sur: <https://err.ersjournals.com/content/31/165/210220>

(4) Behr J, Nathan SD. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: screening, diagnosis and treatment. *Curr Opin Pulm Med.* 1 sept 2021;27(5):396-404.

(5) Shlobin OA, Adir Y, Barbera JA, Cottin V, Harari S, Jutant EM, et al. Pulmonary hypertension associated with lung diseases. *Eur Respir J.* 29 août 2024;2401200.

(6) Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Ravichandran A, Engel P, Bajwa A, et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 28 janv 2021;384(4):325-34.

(7) Nathan SD, Argula R, Trivieri MG, Aziz S, Gay E, Medarov B, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension associated with COPD: PERFECT study results. *Eur Respir J.* juin 2024;63(6):2400172.

(8) Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* janv 2023;61(1):2200879

Source : *Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OA192, Treatment of pulmonary hypertension associated with diffuse interstitial lung disease. Why ? For whom ? How ? Segolene Turquier (France)*

Image :

ERS CONGRESS | 2024
7-11 September | Vienna, Austria

Treatment of pulmonary hypertension associated with diffuse interstitial lung disease
Why? For whom? How?

Segolène TURQUIER
Centre PulmoTension (CRMR constitutif)
Centre OrphaLung (CRMR coordonnateur)

Hôpital Louis Pradel - Hospices civils de Lyon - France

OA5508 - MK-5475, UN STIMULATEUR DE LA GUANYLATE CYCLASE SOLUBLE INHALÉ, POUR LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE : L'ÉTUDE INSIGNIA-PAH

Par Julien Grynblat

Introduction : La plupart des traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) sont des traitements pris par voie orale, sous-cutanée ou intraveineuse, pouvant entraîner des effets secondaires dont la gravité limiterait potentiellement leur utilisation.

Dans ce cadre, ce travail présente une étude clinique de phase II portant sur l'effet du MK-5475 pour le traitement de l'HTAP chez des patients stables. En effet, le MK-5475 est un stimulateur de la guanylate cyclase sous forme de poudre inhalée. Cette stratégie thérapeutique pourrait constituer une piste prometteuse dans l'amélioration de la prise en charge de la pathologie. Il s'agit donc de déterminer la tolérance et l'efficacité associée à cette option thérapeutique.

Méthodes : L'étude a été réalisée selon les réglementations en vigueur relatives aux essais cliniques. Les patients avec HTAP et stables avec leurs thérapies de base ont été randomisés selon un schéma 1:1:1 pour recevoir une dose journalière de placebo ou de MK-5475 32 µg, 100 µg, 380 µg inhalée pendant 12 semaines. Le principal objectif d'évaluation était l'évolution des résistances vasculaires pulmonaires. Les objectifs secondaires

incluaient le test de marche de 6 minutes, l'analyse de la tolérance et la sécurité du médicament chez les patients avec HTAP inclus dans l'étude.

Résultats : 168 patients ont été inclus et ont reçu un placebo (n = 41), MK-5475 32 µg (n = 42), 100 µg (n = 44), et 380 µg (n = 41). L'âge médian était de 51 ans. La plupart des participants étaient des femmes (73,8 %) avec une HTAP idiopathique (63,7 %) qui recevaient des inhibiteurs de la phosphodiesterase type 5 (93,5 %) traités par bi ou trithérapie (85,1 %). À la 12^e semaine, les changements en RVP (ou Résistance Vasculaire Pulmonaire) étaient de -9,2 % (p = 0,068) avec 32 µg, -22 % (p < 0,001) avec 100 µg, et -19,9 % (p = 0,002) avec 380 µg. Il n'existe pas de différence significative pour les tests de marche de 6 minutes. Les effets indésirables étaient similaires entre les groupes. Deux événements indésirables ont été notés : l'un pour lequel un patient a développé une hypotension symptomatique, et un autre patient a présenté une hémoptysie (les 2 sous MK-5475 à 100 µg).

Conclusion : Chez les patients avec HTAP stables sous traitements, incluant des inhibiteurs de la phosphodiesterase type 5, le MK-5475 inhalé diminue les

résistances vasculaires périphériques (RVP), sans effets indésirables sévères tels que l'hypotension, suggérant un effet sélectif pharmacodynamique.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OA5508, MK-5475, an inhaled soluble guanylate cyclase stimulator, for treatment of pulmonary arterial hypertension: the INSIGNIA-PAH study, Marc Humbert (France)

PA4316 - ÉTUDE INSPECTIO : NOUVELLES PERSPECTIVES SUR LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE (HTAP)

Par Aurélie Negre

Contexte : L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare et progressive. Pour mieux l'évaluer et la prendre en charge, les praticiens s'intéressent à différents paramètres non-invasifs issus de la clinique.

Méthodologie : L'étude INSPECTIO est une étude observationnelle multicentrique menée en Italie (29 centres), sur des patients atteints d'HTAP à faible risque ou risque modéré de mortalité. Son objectif principal est d'étudier l'évolution du nombre de paramètres à faible risque chez des patients traités par thérapie combinée orale de macitentan et/ou séléxipag, sur une période d'un an (M0-M12). Le système de classification adopté est celui de la classe fonctionnelle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS/CF) : la distance parcourue en 6 minutes (DM6), le peptide natriurétique cérébral (BNP) ou le pro-BNP N-terminal.

Résultats : L'étude a suivi 148 patients (âge médian de 63 ans, 76,4 % de femmes, délai médian depuis le diagnostic de 22,6 mois) sur une période de 12 mois. Le nombre de paramètres non invasifs à faible risque a augmenté chez 43 patients (29,1%) et est resté stable chez 80 patients (54,1%) (variation moyenne

± écart type de 0,16 ± 0,79 [p = 0,017]). À M0, 134 patients (90,5 %) étaient catégorisés en classe fonctionnelle OMS/CF II ou III. La classe fonctionnelle OMS/CF s'est améliorée chez une partie des patients (18,9 %), la DM6 et la qualité de vie sont restées stables. L'optimisation du traitement, conformément aux recommandations, s'est traduite par une augmentation du nombre de patients sous triple thérapie.

Conclusion : Les résultats montrent que le nombre de paramètres non-invasifs à faible risque a augmenté ou est resté stable chez la majorité des patients, confirmant la valeur de la stratégie thérapeutique basée sur une évaluation du risque pour la prise en charge de l'HTAP.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA4316, *Patients with pulmonary arterial hypertension: insights from the INSPECTIO study*, G. Perna (Ancône, Italie), L. Scelsi (Pavie, Italie), M. D'Alto (Naples, Italie), L. Giuliani (Chieti, Italie), R. Badagliacca (Rome, Italie), P. Ameri (Gênes, Italie), F. Baldi (Rome, Italie), F. Guerra (Ancône, Italie), E. Di Poi (Udine, Italie), M. Vicenzi (Milan, Italie), E. Airò (Pise, Italie), M. Corda (Cagliari, Italie), L. Dagna (Milan, Italie), C. Piccinino (Novare, Italie), P. Ferrero (San Donato Milanese, Italie), A. Uglietti (Milan, Italie), F. Rucci (Milan, Italie), S. De Santis (Milan, Italie)

Image :

Patients with pulmonary arterial hypertension: insights from the INSPECTIO study

AUTHORS: G. Perna¹, L. Scelsi², M. D'Alto³, L. Giuliani⁴, R. Badagliacca⁵, P. Ameri⁶, F. Baldi⁷, F. Guerra⁸, E. Di Poi⁹, M. Vicenzi¹⁰, E. Airò¹¹, M. Corda¹², L. Dagna¹³, C. Piccinino¹⁴, P. Ferrero¹⁵, A. Uglietti¹⁶, F. Rucci¹⁷, S. De Santis¹⁸

AFFILIATIONS: ¹Ospedale Rivetti University Hospital - Ancona; ²IRCCS Policlinico San Matteo - Pavia; ³Monsi Hospital - University "L. Vanvitelli" - Napoli; ⁴ISS Anzalone Hospital - Chieti; ⁵La Sapienza University - Roma; ⁶Ospedale Policlinico San Martino, University of Genova; ⁷Catholic University of the Sacred Heart, Fondazione A. Gemelli Rome; ⁸Ospedale Rivetti University Hospital, Ancona; ⁹University Hospital, Santa Maria della Misericordia - Udine; ¹⁰University of Milan, Ospedale Maggiore Policlinico; ¹¹O. Monasteri Foundation - National Research Council - Pisa; ¹²Brata Hospital - Cagliari; ¹³IRCCS San Raffaele Hospital, and Vita-Salute San Raffaele University - Milan; ¹⁴Maggiore della Carità Hospital - Novara; ¹⁵IRCCS Policlinico San Donato; ¹⁶Medical Affairs Department, Pulmonary Hypertension, Johnson & Johnson - Milano.

Background

Background: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare, progressive disease leading to right heart failure. The interest in multiparametric risk assessment is growing, and insights from clinical practice are needed in this regard.

INSPECTIO is an Italian, prospective multicenter, observational study that looked the effectiveness of correction between medical risk assessment and treatment strategy in PAH patients in daily clinical practice as well as the patients experience of PAH and its impact on themselves and caregivers.

Methods

PAH patients at low/intermediate mortality risk currently in treatment with séléxipag and/or macitentan (in monotherapy or in combination therapy) were enrolled.

The primary endpoint was to assess the change from baseline to month 12 in the number of the non-invasive low-risk parameters: WHO-FC (II, BMWD < 440, BNP < 60 ng/L or NT-proBNP < 300 ng/L).

Secondary endpoints were the evaluation of echocardiographic and hemodynamic parameters.

The proportion of patients in which the escalation of treatment according to the guidelines recommendations was also assessed as well as the quality of life of patients.

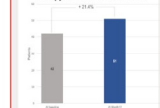
Data available per clinical practice were collected within this study. The follow-up visits were performed at 0, 12, 18 and 24 months.

Non-parametric Wilcoxon signed rank test¹ was used for this interim statistical analysis, exploratory α values have been calculated. Adjustment for multiple test was not applied at the time.

Results

148/177 patients (median age 63.0 years, 76.4% females, median time from diagnosis 22.6 months) completed the month 12 follow up and were considered for this interim analysis. At baseline (M0), 45.9% and 28.4% patients were in double and triple oral combination therapy, respectively. In double combination, patients took one of the following combinations: (macitentan + PDE5i) or (macitentan + sGCi) or (sGCi + séléxipag), while in triple therapy combination, patients took one of the followings: (ERA + PDE5i + séléxipag) or (ERA + sGCi + séléxipag). The treatment strategy has been updated according to guidelines: the number of patients on triple therapy increased from 42 to 51 (+21.4%) (Fig. 1).

Fig. 1: Patients in triple combination therapy at baseline and month 12.



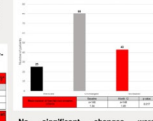
At M0, 134 (90.5%) patients were in WHO-FC II or III. The WHO-FC status improved in 25 (18.3%) patients at M12. The mean \pm SD BMWD remained stable (281.3 m [124.37] vs 305.8 m [131.03]; p=0.86); the percentages of patients with BMWD < 440 m were similar: 32.5% at M0, 33.7% at M12. The values of biomarkers (BNP and NT-proBNP) also remained essentially stable during the observation period with a reduction in values at M12 for NT-proBNP (Table 1).

Tab. 1: Changes in the non-invasive low-risk parameters.

Parameter	Baseline	Month 12
WHO-FC	134 (90.5%)	111 (74.3%)
WHO-FC II	74 (53.7%)	58 (39.2%)
WHO-FC III	60 (43.8%)	53 (35.6%)
BMWD (m)	281.3	305.8
BNP (ng/L)	102	102
NT-proBNP (ng/L)	102	102

The number of non-invasive low-risk parameters at month 12 (M12) increased in 43 (29.1%) patients and remained stable in 80 (54.1%) (mean change \pm SD 0.16 \pm 0.79 [p=0.017]) (Fig. 2).

Fig. 2: Patients with reduced, unchanged or increased number of non-invasive low-risk parameters at month 12 compared to baseline.



No significant changes were observed in echocardiographic and hemodynamic parameters. The DLG remained stable (mean \pm SD at M0 score \pm SD at M12 11.51, mean change -1.2 \pm 1.10 [p=0.36]).

The safety findings collected during the observation period are consistent with the known safety profile of macitentan and séléxipag; no new safety signals were identified.

Presented at ERS Congress September 10, 2024, Vienna Austria

ABBREVIATIONS: BMWD = 6-Minute Walking Distance; BNP = Brain Natriuretic Peptide; ERA = Endothelin Receptor Antagonist; NT-proBNP = N-Terminal pro-B-type Natriuretic Peptide; PAH = Pulmonary Arterial Hypertension; PDE-5i = Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors; QoL = Quality of Life; SD = Standard Deviation; sGCi = Soluble Guanylate Cyclase; WHO-FC = World Health Organization Functional Class.

Key takeaways

Pulmonary arterial hypertension is a rare condition characterized by a severe prognosis. Integrating as much as possible scientific evidence into daily clinical practice is the key to improving symptoms, quality of life, and life expectancy in this kind of patients.

Conclusions

- ✓ Achieving a low-risk profile is still a challenge despite current combination therapies for PAH.
- ✓ Data from the interim analysis of the study showed how a proportion of patients presented stabilization of risk parameters or increasing the number of low-risk parameters.
- ✓ Optimization of the therapy in a portion of patients may explain the observed improvement or stabilization.

Disclosures

L. Scelsi received salaries from Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Daiichi-Sankyo, Johnson & Johnson, MSD and GSK. G. Perna received honoraria from Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Daiichi-Sankyo, Johnson & Johnson, MSD and GSK. E. Di Poi received honoraria from Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Daiichi-Sankyo, Johnson & Johnson, MSD and GSK. F. Guerra received honoraria from Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Daiichi-Sankyo, Johnson & Johnson, MSD and GSK. P. Ameri received honoraria from Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Daiichi-Sankyo, Johnson & Johnson, MSD and GSK. M. Corda received honoraria from Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Daiichi-Sankyo, Johnson & Johnson, MSD and GSK. S. De Santis received honoraria from Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Daiichi-Sankyo, Johnson & Johnson, MSD and GSK. All other authors have no conflict of interest.

Presented at ERS Congress September 10, 2024, Vienna Austria

Pulmonary hypertension



Scan the QR code

PA4317 - DONNÉES DE VIE RÉELLE CHEZ LES PATIENTS ÂGÉS ATTEINTS D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE (HTAP) DÉMARRANT UN TRAITEMENT PAR SÉLEXIPAG (ÉTUDES EXPOSURE ET EXTRACT)

Par Aurélie Negre

Contexte : Il est nécessaire de collecter des données de vie réelle pour améliorer la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients âgés, qui sont souvent exclus des essais cliniques ou y sont sous-représentés. Dans ce cadre, cette étude analyse les caractéristiques, les schémas de traitement et l'évolution de patients HTAP qui démarrent un traitement par sélexipag : les patients HTAP de plus de 75 ans sont comparés à la population générale de patients HTAP.

Méthodologie : L'étude a été réalisée en utilisant des données provenant de deux études observationnelles sur l'HTAP, EXPOSURE et EXTRACT, menées en Europe et au Canada. EXPOSURE est une étude multicentrique prospective débutée en 2017, toujours en cours, regroupant des patients atteints d'HTAP qui démarrent un nouveau traitement ciblant spécifiquement l'HTAP, tandis qu'EXTRACT est une revue rétrospective (2016-2022) de patients atteints d'HTAP non-inclus dans l'étude EXPOSURE en raison d'un début de traitement par sélexipag plus de 30 jours avant le démarrage de l'étude.

Résultats : En 2023, 117 patients sur 976 (12 %) ayant débuté un traitement par sélexipag et pour lesquels des informations

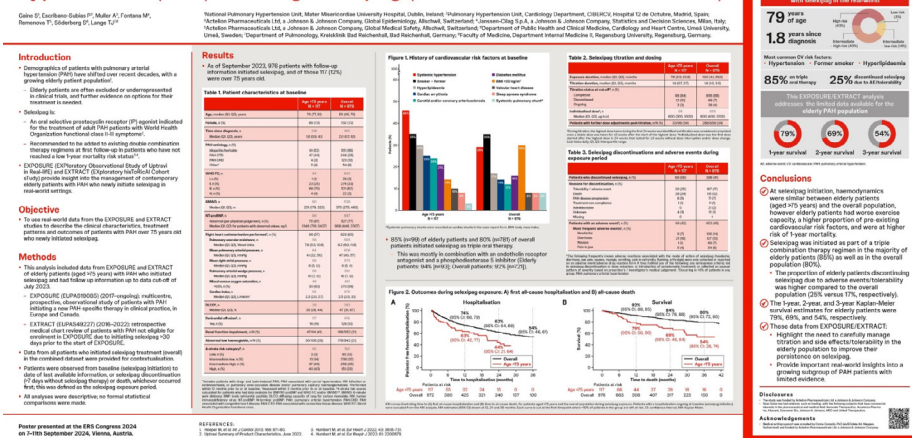
de suivi étaient disponibles, étaient âgés de plus de 75 ans. Le sélexipag avait été initié en tant que trithérapie orale combinée dans la grande majorité des cas (85 %). Au cours de la période d'exposition médiane de 7,9 mois, 68 patients (58 %) ont arrêté le sélexipag, dont 29 (25 %) en raison d'un problème de tolérance au traitement ou de survenue d'un événement indésirable (EI) ; 29 patients sont décédés. L'estimation de survie à un an par Kaplan-Meier (KM) était de 79 %. Dans la population générale, la période d'exposition médiane était plus longue (13 mois). Un plus petit nombre de patients a arrêté le sélexipag (41 %), dont 167 (17%) en raison d'un problème de tolérance au traitement ou de survenue d'un EI, et l'estimation de survie à un an par KM était plus élevée (92 %) ; 116 patients sont décédés.

Conclusion : Ces résultats suggèrent que le sélexipag est principalement initié en trithérapie chez les patients âgés et qu'il est nécessaire de tenir compte de la gestion des effets secondaires du traitement pour en améliorer la tolérance. De plus, l'étude permet de fournir une meilleure compréhension en vie réelle d'un groupe de patients atteints d'HTAP pour lequel peu de données sont encore disponibles.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA4317, Real-world experience of elderly patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) initiating selexipag (EXPOSURE/EXTRACT studies), S. Gaine (Dublin, Irlande), P. Escribano-Subias (Madrid, Espagne), A. Muller (Allschwil, Suisse), M. Fontana (Milan, Italie), T. Remenova (Allschwil, Suisse), S. Söderberg (Umeå, Suède), T. Lange (Bad Reichenhall et Ratisbonne, Allemagne)

Image :

Real-world experience of elderly patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) initiating selexipag (EXPOSURE/EXTRACT studies)



PA5238 - ATMOS : ESSAI CLINIQUE DE PHASE PRÉLIMINAIRE PORTANT SUR L'ADMINISTRATION DE MOSLIGIGUAT INHALÉ CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE (HTAP) ET D'HYPERTENSION PULMONAIRE THROMBOEMBOLIQUE CHRONIQUE (HTP-TEC) ET VIERGES DE TOUT TRAITEMENT

Par Aurélie Negre

Contexte : L'hypertension pulmonaire (HTP) est une maladie grave et invalidante qui se caractérise par une insuffisance cardiaque droite progressive et des atteintes fonctionnelles, ainsi que par une activité réduite de la guanylate cyclase soluble (sGC). Le mosliciguat est quant à lui un activateur de la sGC par inhalation de poudre sèche, qui pourrait être efficace dans les situations où le stress oxydatif joue un rôle important comme dans l'HTP. L'étude vise ainsi à évaluer l'efficacité du mosliciguat chez les patients atteints d'HTAP ou d'HTP-TEC, en mesurant la diminution de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP) par cathétérisme cardiaque droit (CCD), ainsi que le profil d'innocuité, la pharmacodynamique et la pharmacocinétique du traitement.

Méthodologie : ATMOS est un essai multicentrique de phase 1b, ouvert, à dose unique croissante (cinq doses jusqu'à 4 mg), chez les patients vierges de traitement contre l'HTAP ou l'HTP-TEC. L'ensemble per protocole (EPP) comprenait les patients non répondeurs à l'oxyde nitrique (NO) avec une résistance vasculaire pulmonaire (RVP) ≥ 5 unités Wood au démarrage de l'étude (n = 4/dose).

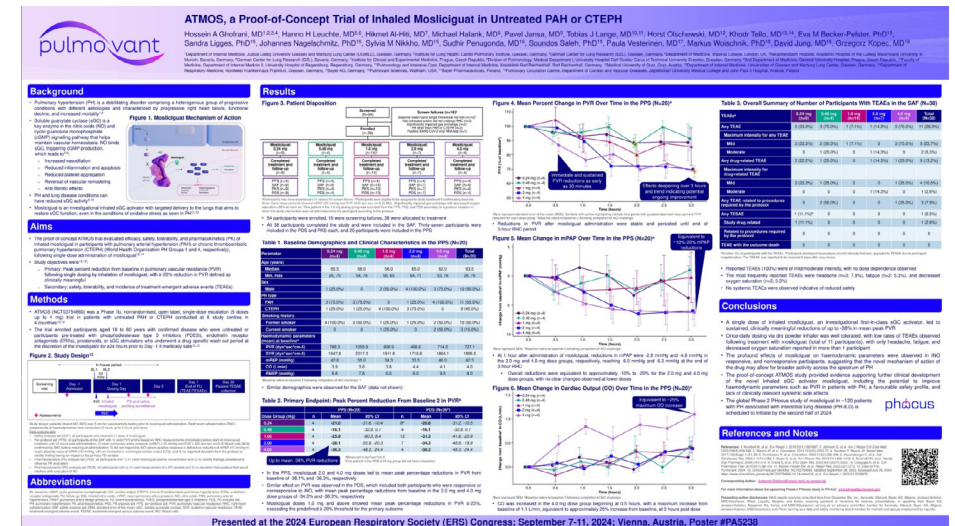
Résultats : Au cours de l'étude, 38 patients ont reçu du mosliciguat. Pour le groupe EPP (20 patients), la valeur moyenne de la RVP a diminué au fur et à mesure de l'escalade de dose, par rapport à la valeur de départ. La diminution de la RVP s'est maintenue pendant la période de CCD de 3 heures aux doses les plus élevées. La pression artérielle pulmonaire a diminué, le GMPc plasmatique a augmenté et, à la dose la plus élevée, le débit cardiaque (DC) moyen a augmenté d'environ 25 % par rapport à la valeur de départ. Les effets étaient similaires en incluant les patients non-EPP (37 patients). La plupart des événements indésirables étaient légers, avec parmi les événements les plus fréquemment rapportés (38 patients) : des céphalées ressenties pour 3 patients (7,9 %), une diminution de la saturation en oxygène pour 2 patients (5,3 %), et de la fatigue pour 2 patients (5,3 %).

Conclusion : Durant l'étude, le mosliciguat a démontré un profil d'innocuité favorable et une efficacité encourageante, avec une réduction significative et durable de la RVP après une seule dose inhalée. Une phase 2 (PHocus) doit démarrer au second semestre 2024, cette fois chez des

patients atteints d'HTP associée à une pneumopathie interstitielle diffuse (PID).

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA5238, ATMOS, a Proof-of-Concept trial of inhaled mosliciguat in untreated PAH or CTEPH, A. Ghofrani (Giessen, Allemagne), H. Leuchte (Munich, Allemagne), H. Al-Hiti (Prague, République tchèque), M. Halank (Dresde, Allemagne), P. Jansa (Prague, République tchèque), T. Lange (Ratisbonne, Allemagne), H. Olschewski (Graz, Autriche), K. Tello (Giessen, Allemagne), E. Becker-Pelster (Wuppertal, Allemagne), S. Ligges (Wuppertal, Allemagne), J. Nagelschmitz (Wuppertal, Allemagne), S. Nikkho (Berlin, Allemagne), S. Penugonda (New York, NY, États-Unis), S. Saleh (Wuppertal, Allemagne), P. Vesterinen (Espoo, Finlande), M. Woischnik (Wuppertal, Allemagne), D. Jung (Wuppertal, Allemagne), G. Kopec (Cracovie, Pologne)

Image :



PA798 - ÉVALUATION DU BÉNÉFICE CLINIQUE, DE LA SÉCURITÉ ET DES PATIENT-REPORTED OUTCOMES (PRO) AVEC L'UTILISATION DE LA PLATEFORME NUMÉRIQUE PAHcare™ DANS L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE : UNE ÉTUDE PILOTE

Par Antoine Le Bozec

Introduction et contexte : L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une pathologie grave susceptible d'évoluer vers un dysfonctionnement du ventricule droit et décès en l'absence de traitement. Elle se caractérise par une élévation des résistances vasculaires pulmonaires entraînant un remodelage vasculaire. Du point de vue clinique, les patients présentent un tableau associant dyspnée et diminution importante des possibilités d'activités physiques avec un impact fort sur la qualité de vie.

L'engagement du patient dans sa prise en charge ainsi que l'assurance d'une bonne littératie sont des facteurs positifs dans l'adhésion aux traitements. Or, à ce jour, il n'existe aucune étude investiguant l'impact d'une application digitalisée d'éducation thérapeutique sur la prise en charge des patients HTAP.

Dans ce cadre, PAHcare™ est une plateforme numérique inédite, centrée sur le patient, qui propose un logiciel destiné à être utilisé sur les smartphones des patients (application téléchargeable) et des tableaux de bord en ligne à l'usage des médecins et des coachs en santé.

Objectif et méthode : L'étude PAHcare est une étude prospective, multicentrique ayant comme critère de jugement principal, l'évaluation de l'impact de l'application PAHcare™ sur la qualité de vie des patients atteints d'HTAP. Les critères de jugement secondaires étaient l'impact de l'application sur la progression de la maladie, le test de marche de 6 minutes et la perception des symptômes cliniques par le patient. La satisfaction et le degré d'engagement des patients dans le dispositif PAHcare ont également été évalués.

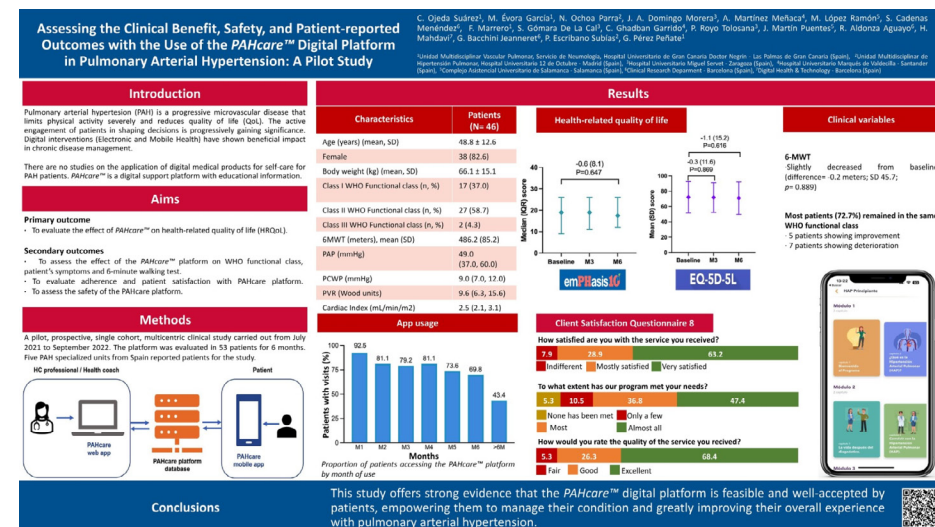
Résultats : 53 patients ont été inclus sur une période de 6 mois. Aucun changement significatif sur la qualité de vie n'a été observé à 3 mois et 6 mois. Parmi les patients inclus sur la plateforme, 92 % ont utilisé l'application ce qui a engendré plus de 2000 interactions avec 70 % des patients qui utilisaient toujours l'application après 6 mois. 45 % des patients avaient complété la première étape du programme d'éducation thérapeutique et à la fin de l'étude, 28 % ont maintenu un contact via l'application. Du point de vue de la satisfaction, 92 % et 29 % étaient respectivement plutôt et très satisfait par

la plateforme digitale. 5 patients (11 %) ont indiqué des incidents non graves avec l'utilisation de la plateforme PAHcare.

Conclusions : Cette étude a montré l'intérêt de l'utilisation d'une plateforme digitale pour le suivi des patients atteints d'HTAP. Elle peut être un outil bien accepté et utile pour les patients pour mieux s'informer sur leur pathologie.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA798, *Assessing the Clinical Benefit, Safety, and Patient-reported Outcomes with the Use of the PAHcare™ Digital Platform in Pulmonary Arterial Hypertension: A Pilot Study, Carlos Ojeda Suárez (Spain)*

Image :



SESSION 163 - CHANGER LA VIE DE PATIENTS ATTEINTS D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE (HTAP)

Par Antoine Le Bozec

Définition des enjeux pour une amélioration de la prise en charge :

La question centrale de ce symposium a été la suivante : « Qu'est-ce qui est important pour les patients ? ». Dans ce cadre, les intervenants ont présenté leurs résultats, englobant :

- Les professionnels de santé (médecins, infirmières, pharmaciens) ;
- Les centres experts ou centre de compétence ;
- Un bon diagnostic et moins d'errance diagnostique ;
- Les informations sur les associations de patients atteints d'HTAP ;
- L'accès et compréhension des traitements spécifiques et non spécifiques de l'HTAP ;
- L'accompagnement nutritionnel ;
- Le soutien psychologique.

Dans cette session, l'importance de la prise en compte des difficultés rencontrées par les patients lors de leur parcours diagnostique et thérapeutique a été abordée. En effet, les patients atteints d'HTAP doivent lutter contre des symptômes cliniques divers et pesants dont l'essoufflement, la fatigue, les douleurs thoraciques, les palpitations, la toux, l'enrouement et les effets indésirables médicamenteux. De fait, cet ensemble complexe de symptômes associés met en

difficulté des patients dans la recherche d'une aide médicale appropriée.

Dans ce contexte de santé publique, les « rêves des patients » seraient ainsi centrés sur les notions clés suivantes :

1. Amélioration de la qualité de vie ;
2. Partage de la décision de la prise en charge (« Shared decision making ») ;
3. Sentiment d'être compris.e.

Dans ce cadre, les intervenants ont insisté sur l'importance d'assurer une relation de confiance avec le médecin, associée à un apport d'informations et de supports compréhensibles et utiles pour la littératie des patients. Ils ont également relevé le besoin du patient de pouvoir participer activement à la prise en charge de sa maladie en pouvant bénéficier de l'accès à des groupes de patients (PAH Europe) avec notamment des informations cruciales sur la sécurisation du parcours médicamenteux.

Toutes ces notions doivent permettre aux patients atteints d'HTAP de pouvoir mener une vie autonome, indépendante avec le droit d'avoir accès à une qualité de vie et au « bonheur ».

Notion clé du symposium : Une attention particulière a été posée par le Dr Hans

Klose sur l'enjeu majeur de l'adhésion thérapeutique aux traitements de l'HTAP.

La présentation d'un cas clinique a été réalisée dans le cadre de cette thématique. Ici, il s'agit d'une :

- Patiente diagnostiquée il y a 17 ans d'une HTAP idiopathique avec profil à risque intermédiaire (selon paramètres cliniques et hémodynamiques) ;
- Instauration d'une bithérapie de traitements spécifiques de l'HTAP = bosentan + sildénafil ;
- Après plusieurs mois de suivi, aggravation clinique de la patiente sans explication « rationnelle » ;
- Bilan : décision d'inscrire la patiente sur liste de transplantation pulmonaire.

Dans le cadre de cette étude de cas, les chercheurs ont décidé de mener un entretien téléphonique avec cette patiente et une cause possible a été identifiée pour cette aggravation clinique : la patiente n'avait jamais pris son traitement de peur des effets indésirables, notamment hépatiques (pouvant être liés au bosentan).

À l'issue de cet exemple, la définition de l'adhésion médicamenteuse selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a été rappelée comme « la mesure dans laquelle le comportement d'une personne correspond aux recommandations convenues d'un prestataire de soins de santé ».

Rappel des recommandations de l'ESC/ERS Guidelines 2022 et études liées à l'adhésion médicamenteuse dans le cadre de l'HTAP : Peu d'études ont évalué l'adhésion au traitement chez les patients présentant une hypertension pulmonaire (HTP). Par ailleurs, les dernières recommandations ERS/ESC sur HTP mentionnent la problématique de l'adhésion médicamenteuse dans une seule section.

Cependant, cela ne veut pas dire que l'adhésion des patients atteints n'est pas prise en compte sérieusement par les professionnels de santé et les pneumologues plus spécifiquement. En effet, ce sujet est de plus en plus à l'ordre du jour avec une prise en compte des problématiques des patients liée à l'adhésion. Un des exemples de cette remise à niveau des besoins/préoccupations de patients atteints d'HTP est le passage en première position de la Task Force : « Patient perspectives » lors du dernier World symposium à Barcelone en juin 2024.

Pour rappel, l'adhésion peut être de différents types (intentionnelle ou non-intentionnelle) ou grades (primaire, secondaire, tertiaire) :

- **Intentionnelle :** le patient décide de lui-même de ne pas suivre les recommandations de traitements ;
- **Non-intentionnelle :** situations avec problématiques cognitives ou démence

liée à l'âge (perte d'autonomie) ;

- **Primaire** : prescription non exécutée ;
- **Secondaire** : le patient décide d'arrêter de prendre ses médicaments sans consultation ;
- **Tertiaire** : le médicament n'est pas pris correctement.

La faible adhésion médicamenteuse est multifactorielle (facteurs associés au patient, traitement, soins et système de santé, conditions socio-économiques). Concernant les facteurs associés au traitement, il semblerait qu'une meilleure adhésion pourrait être obtenue au moyen d'une simplification des schémas thérapeutiques (si possible) et des combinaisons de traitements à dose fixe (si possible).

Ces données doivent nous engager à sensibiliser les patients sur l'adhésion thérapeutique aux traitements de l'HTP et à l'évaluer régulièrement. L'identification d'un profil à haut risque de faible adhésion thérapeutique, que ce soit pour les traitements spécifiques ou non spécifiques de l'HTP (diurétiques, anticoagulants, importance du régime hyposodé), permettrait de cibler les patients nécessitant une consultation d'adhésion à l'initiation des traitements et de renforcer les soins pharmaceutiques.

Bibliographie :

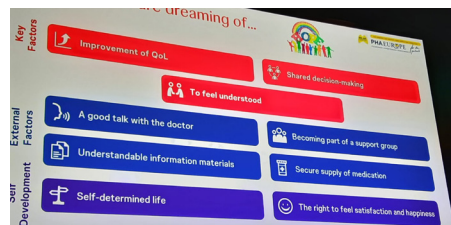
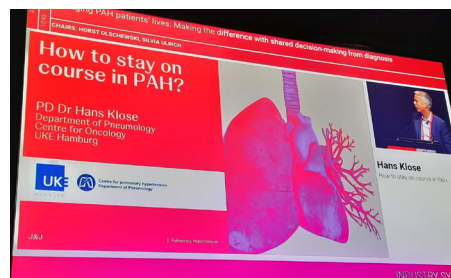
Qadus S, Naser AY, Ofori-Asenso R, Ademi Z, Al Awawdeh S, Liew D. Adherence

and Discontinuation of Disease-Specific Therapies for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. janv 2023;23(1):19-33.

Le Bozec A, Korb-Savoldelli V, Boiteau C, Dechartres A, Al Kahf S, Sitbon O, et al. Medication adherence, related factors and outcomes among patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review. *Eur Respir Rev*. juill 2024;33(173):240006.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION Session 163, Changing in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) patients, Silvia Ulrich (Switzerland), Eva Otter (Austria), Michele D'Alto (Italy), Hans Klose (Germany), Horst Olschewski (Austria).

Image :



INTRODUCTION

Par *RespiFIL*

La respiration présente la propriété singulière de pouvoir être réalisée de manière automatique ou volontaire. En particulier, lors du sommeil, la respiration s'effectue de façon automatique, en fonction de l'évolution des taux sanguins de dioxyde de carbone et d'oxygène. Cela est contrôlé par le système nerveux autonome qui gère les processus physiologiques inconscients.

Dans le **syndrome d'Ondine** (encore appelé **syndrome d'hypoventilation centrale congénitale**), les patients présentent un **dysfonctionnement central du contrôle nerveux autonome responsable de la respiration automatique**. Cela se traduit notamment par leur incapacité à respirer de façon autonome notamment durant les périodes de sommeil, nécessitant une assistance ventilatoire qui leur est vitale.

Nommée en référence à la nymphe d'Ondine de la mythologie grecque, le syndrome d'Ondine est une **maladie génétique rare dont l'incidence est de 1 pour 200 000 naissances** vivantes en France et la prévalence estimée à 1/550 000. Dans 90 % des cas, une **anomalie du gène PHOX2B** est en cause.

Personnes concernées : Cette **maladie**

congénitale se révèle majoritairement dès la naissance. Plus rarement, le syndrome d'Ondine peut se révéler dans la petite enfance, à l'adolescence, voire à l'âge adulte. Des formes familiales existent aussi. Il touche autant les garçons que les filles.

Étiologies : L'origine génétique du syndrome d'Ondine a été établie en 2003 suite à la découverte d'une mutation sur le gène *PHOX2B*. La maladie se transmet selon un **mode autosomique dominant** : si un des deux parents est porteur du gène défectueux, le risque d'avoir un enfant malade est de 50 % à chaque grossesse.

Symptômes : C'est la persistance des difficultés respiratoires entraînant une hypoventilation alvéolaire sévère et la nécessité d'une assistance ventilatoire mécanique inexplicquée (c'est-à-dire sans cause cardiaque, neurologique ou musculaire) qui fait penser au diagnostic.

Le syndrome d'Ondine peut être **associé à la maladie de Hirschsprung**, qui cause des troubles digestifs (occlusion intestinale, constipation) et à d'autres symptômes dus à l'atteinte du système nerveux autonome tels que des troubles oculaires, cardiovasculaires (pouvant notamment nécessiter la mise en place

INSUFFISANCES RESPIRATOIRES CHRONIQUES ET ANOMALIES DU CONTRÔLE RESPIRATOIRE

d'un stimulateur cardiaque), hormonaux et comportementaux. Plus rarement, une tumeur des cellules de la crête neurale peut se développer (exemple : neuroblastome).

Conseil génétique : Un conseil génétique est nécessaire dès l'annonce du diagnostic. L'analyse génétique des parents est systématique. Dans la majorité des cas, la mutation sur le gène *PHOX2B* est *de novo* (nouveau) chez les patients. Cependant, il est à noter que 10 % des mosaïques (gènes discontinus) sont retrouvés chez les parents.

Il est recommandé chez le patient atteint du syndrome d'Ondine porteur de la mutation (sur le gène *PHOX2B*), de **bénéficier d'un conseil génétique au moment du projet de grossesse** ; dans le but de connaître toutes les possibilités de prise en charge utiles (diagnostic prénatal).

Prise en charge : La prise en charge du syndrome d'Ondine implique un **suivi global et multidisciplinaire** : elle est en effet, organisée de façon à favoriser le maintien du patient au domicile et sa mobilité dans la vie de tous les jours. Pour cela, une coordination rigoureuse est menée entre la famille, les praticiens de ville, les équipes hospitalières, le centre de référence ou de compétence, ainsi que les lieux de vie habituelles (crèche, école, lieu de travail).

Une **assistance ventilatoire est vitale** et requise à tout âge et à vie : un ventilateur mécanique est mis en place jour et nuit dès la naissance souvent par trachéotomie. Chez les enfants plus âgés et chez l'adulte, il est possible d'avoir recours à une assistance non invasive : un masque à garder en période de sommeil et dans toutes les situations où la vigilance est réduite (par exemple : fatigue, somnolence après repas, stress, perte de connaissance quelle qu'en soit la cause, etc.).

L'implantation d'un stimulateur phrénique peut s'avérer nécessaire dans de rares cas. Il est indispensable d'avoir toujours et partout un dispositif d'assistance ventilatoire, que ce soit sur le lieu de scolarité, d'étude ou de travail, à domicile ou en voyage. Des contrôles réguliers des paramètres physiologiques respiratoires durant le sommeil sont indispensables pour adapter les constantes de l'appareil de ventilation au cours de la croissance de l'enfant, ainsi qu'au cours de la vie de l'adulte ; en plus d'un suivi médical régulier afin de prévenir et traiter les troubles non ventilatoires : ophtalmologique, cardio-vasculaire, ORL, digestif et neuropsychologique.

PA5281 - L'UTILISATION DE LA VENTILATION NON INVASIVE (VNI) À DOMICILE CHEZ LES ENFANTS SOUFFRANT DE MALADIES NEUROMUSCULAIRES

Par Tahani Ibrahim

Introduction : Cette étude constitue un projet pilote sur l'utilisation de la ventilation non invasive (VNI) à domicile chez les enfants souffrant de maladies neuromusculaires, principalement l'amyotrophie spinale (SMA), dans la région Frioul-Vénétie Julienne en Italie. En effet, le suivi traditionnel des patients en VNI requiert des hospitalisations fréquentes pour des examens de sommeil, ce qui entraîne des coûts et des risques accrus. Ce programme propose une alternative en réalisant ces examens directement à domicile grâce à des outils logiciels intégrés.

Objectif et méthode : Le programme vise à évaluer la faisabilité et l'efficacité du suivi à domicile, avec un accent particulier sur l'observation nocturne par capnographie (mesure des niveaux de CO₂ et de SpO₂).

Résultats : L'étude a inclus 32 patients (23 garçons et 9 filles) âgés en moyenne de 14 ans et 1 mois. La majorité des patients souffraient de SMA et 84 % des participants ont bénéficié d'au moins deux visites à domicile. Parmi les 134 examens de suivi, 76,6 % étaient de bonne qualité, bien que des anomalies telles que des niveaux élevés de PCO₂ (> 50 mmHg) ou des niveaux bas de SpO₂ (< 90 %) aient été observées dans 37,5 % des cas.

Conclusions : Les résultats montrent que le suivi à domicile permet de modifier les paramètres de VNI dans 14 cas (10,9 %) et de limiter les hospitalisations imprévues. Enfin, les patients et leurs familles ont exprimé un haut niveau de satisfaction vis-à-vis du programme, suggérant que ce modèle de suivi pourrait améliorer la qualité de vie des patients tout en réduisant les coûts et les risques liés aux hospitalisations.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA5281, Domiciliary Non-Invasive Ventilation (NIV) program in children: a pilot project, Elia Balestra (Italy)

Image :

DOMICILIARY NON-INVASIVE VENTILATION (NIV) PROGRAM IN CHILDREN: A PILOT PROJECT

Background: The aim of this study was to evaluate the feasibility and effectiveness of a home-based NIV program in children with neuromuscular diseases (NMD). The study was conducted in the Friuli-Venezia Giulia region in Italy.

Methods: 32 patients (23 boys and 9 girls) with NMD were included in the study. The study was conducted in the Friuli-Venezia Giulia region in Italy. The study was conducted in the Friuli-Venezia Giulia region in Italy.

Results: 134 follow-up visits were performed. 76.6% of visits were of good quality. 14 cases (10.9%) of NIV parameter modification were observed. 37.5% of cases showed high PCO₂ (> 50 mmHg) or low SpO₂ (< 90%).

Conclusions: Home-based NIV follow-up program is feasible and well-tolerated by children. The program allowed for hospitalization and related expenses reduction, healthcare costs, and improved patients' quality of life.

INSUFFISANCES RESPIRATOIRES CHRONIQUES ET ANOMALIES DU CONTRÔLE RESPIRATOIRE

1920 - ÉTUDES CLÉS PORTANT SUR L'ÉTUDE DU SYNDROME DES APNÉES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL (SAOS)

Par Benjamin Dudoignon

Quelques études clés portant sur l'étude du Syndrome des Apnées Obstructives du Sommeil (SAOS) se sont démarquées lors de ce congrès. Ce qui suit constitue un résumé de ces travaux.

Dans l'étude de Wang *et al.*, l'impact du sexe sur l'association du syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) et d'événements cardiovasculaires récidivants a été étudié. Il s'agit ici d'une cohorte prospective composée de 2160 patients inclus entre 2015 à 2020 et ayant bénéficié d'une étude de sommeil portable avec traitement par Pression Positive Continue (PPC). Les critères de jugements principaux étaient les événements cardiovasculaires ou cérébro-vasculaires majeurs (décès, infarctus, AVC, revascularisation, hospitalisation pour angor instable). Sur le total de 2160 patients de la cohorte, 1927 patients ont été inclus dans le cadre de cette étude. À l'issue de l'étude, les chercheurs ont observé que le SAOS (avec IAH > 15 par heure) semblait être associé à un risque augmenté d'événements vasculaires et cérébro-vasculaires majeurs chez les femmes (28,1 % contre 18,8 % ; HR ajusté 1,68, IC à 95 % 1,02-2,78 ; p = 0,042), mais pas chez les hommes (21,6 % contre 17,5 % ; HR ajusté 1,22, IC à 95 % 0,96-1,54 ; p = 0,10).

Une deuxième étude, menée par Marchi *et al.*, a mis en évidence un lien entre le SAOS et l'hypoxémie nocturne dans le déclin cognitif chez la personne âgée. Il s'agit d'une étude où 358 personnes âgées, sans démence, ont été incluses (71,0±4,2 ans ; 42,5 % d'hommes). Une saturation moyenne en oxygène plus faible (SpO₂) pendant le sommeil était associée à un déclin plus marqué au MMSE (B = -0,12, p = 0,004), à la condition 1 du test de Stroop (B = 0,53, p = 0,002) et au rappel libre différé du test de rappel sélectif libre et indicé (B = -0,05, p = 0,008).

Dans une analyse *post hoc* de la cohorte ISAACC incluant des patients non somnolents atteints de Syndrome Coronarien Aigu (SCA) et diagnostiqués avec un SAOS modéré à sévère (indice d'apnée-hypopnée ≥ 15 événements/h) par polygraphie respiratoire, les chercheurs, Pinilla *et al.*, ont rapporté que dans le groupe à charge hypoxique (CH) élevée, le traitement par pression positive continue (PPC) était associé à une réduction significative de l'incidence des événements cardiovasculaires (HR 0,57, IC 95 % 0,34-0,96). Dans le groupe à CH faible, les patients traités par PPC présentaient une tendance à un risque cardiovasculaire plus élevé par rapport à

ceux recevant les soins habituels (HR 1,33, IC 95 % 0,79-2,25).

Enfin, la dernière publication de Pepin *et al.*, issu des données de l'assurance maladie de 103 091 patients a mis en évidence que les individus ayant arrêté la PPC une première fois, l'ont repris dans 26 % des cas au cours des 12 mois suivants et 65 % de ceux-ci l'utilisaient encore un an plus tard. Les prédicteurs du maintien de la PPC après la reprise comprenaient le sexe masculin, l'hypertension et la prescription de la PPC par un pneumologue. Dans la population appariée, le risque de décès toutes causes confondues était de 38 % inférieur chez les individus qui ont continué à utiliser la PPC après la reprise du traitement par rapport à ceux qui ont interrompu le traitement une seconde fois.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION 1920, *The best of the ERJ- sleep and ventilation*, Patrick Lévy (France)

SESSION 246 - FORMATION DES CLINICIENS ET ÉDUCATION DES PATIENTS

Par Benjamin Dudoignon

Le résumé qui suit concerne la présentation de trois études remarquables centrées sur la formation des cliniciens et l'éducation thérapeutique des patients aux nouvelles techniques de ventilation.

Simulation de la mise en place de VNI pour les professionnels de santé : Les situations où les patients peuvent bénéficier de VNI (ou Ventilation Non Invasive) aux urgences ou en soins critiques sont parfois anxiogènes. Des exercices de simulations permettent d'améliorer les connaissances et réduire le nombre d'évènements indésirables. Le but de l'étude a été de développer un programme de simulation qui permet aux professionnels de santé d'apprendre l'initiation de la VNI à travers des scénarii. Trois sessions de formation ont été réalisées à Londres avec 9 médecins, 7 infirmières et 5 kinésithérapeutes. Les scores des questionnaires avant et après étaient de 58,67 et 83,33 % respectivement. L'analyse qualitative montre que le programme de simulation s'est révélé être une expérience positive.

Imagerie de la ventilation pulmonaire au Xe chez les patients présentant un COVID long sans maladie respiratoire : L'objectif de l'étude était d'évaluer la ventilation pulmonaire chez des patients

non hospitalisés atteints de COVID long avec dyspnée, chez des patients atteints de COVID long sans dyspnée, et chez des sujets témoins. Les patients COVID long et les sujets témoins (complètement rétablis de la COVID-19) ont été recrutés. Les sujets avec un historique de tabagisme supérieur à 10 ans, une maladie respiratoire antérieure ou une imagerie CT anormale ont été exclus. L'imagerie MR de ventilation au xénon-129 a été réalisée à 1,5 T. Le pourcentage de défaut de ventilation (VDP), le pourcentage de ventilation faible, le pourcentage de ventilation normale, le pourcentage d'hyperventilation et l'indice d'hétérogénéité de la ventilation ont été calculés. 57 patients avec COVID long et dyspnée (médiane de 43 ans, 68 % de femmes), 17 patients avec COVID long sans dyspnée (46 ans, 35 % de femmes) et 21 témoins (39 ans, 71 % de femmes) ont eu une imagerie de ventilation réussie.

Aucune différence significative dans les métriques de ventilation n'a été trouvée entre les groupes. 12/57 (21 %) des patients avec COVID long et dyspnée avaient un pourcentage de défaut de ventilation anormal (VDP > 2 %), 1/17 (6 %) des sujets sans dyspnée et 1/21 (5 %) des témoins avaient un VDP > 2 %.

Une nouvelle approche pour l'éducation aux aérosolthérapies : un programme pilote de simulation : L'objectif de ce programme pilote était de former les médecins sur l'aérosolthérapie, de recueillir des informations sur la pratique clinique actuelle, de comprendre les lacunes dans la littérature publiée et les besoins éducatifs ainsi que d'améliorer les relations avec les médecins. Ce programme s'est tenu au centre de simulation AQA1 en Allemagne et comprenait trois éléments :

1. Des études *in vitro* précédemment publiées ont été reproduites à l'aide d'une simulation avancée de patients dans divers modes de soutien respiratoire.
2. Les études d'imagerie examinant le dépôt d'aérosols ont été visualisées à l'aide d'un modèle pulmonaire 3D.
3. Des études cliniques sur la délivrance de médicaments par aérosol ont été présentées par des experts.

Dix médecins étaient présents et ont répondu à un questionnaire. À la fin du programme, 70 % des participants ont reconnu son efficacité pour améliorer leurs compétences dans la délivrance de médicaments par aérosol à travers différentes modalités. Entre 50 et 60 % des participants ont indiqué qu'ils avaient besoin d'établir des protocoles locaux et des cours de formation pour intégrer cette technologie comme norme de soins dans leur pratique.

Sources : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA2574, Non-invasive ventilation simulation training for the multi-professional team, Kavita Patel (United Kingdom)

Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA2573, A novel approach for aerosol therapy education: simulation-based program, Arash Taki (Germany)

PA4463 - DIAGNOSTIC DU SAOS PAR ANALYSE DES MOUVEMENTS RESPIRATOIRES EN UTILISANT UNE CAMÉRA 3D DE SMARTPHONE

Par Benjamin Dudoignon

Contexte : Sleepwise (SW) est un système non invasif qui permet d'analyser les mouvements respiratoires enregistrés sur vidéo pour les transformer en un signal respiratoire permettant de déterminer les épisodes d'hypopnée et d'apnée. Alors que la première version de SW utilisait des images provenant d'une caméra infrarouge externe, la dernière version utilise une caméra 3D de smartphone classique.

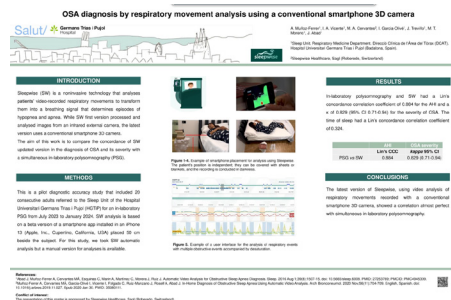
Objectif et Méthode : L'objectif de ce travail est de comparer la concordance de la version mise à jour de SW dans le diagnostic du SAOS et la détermination de sa gravité avec une polysomnographie simultanée en laboratoire. Il s'agit d'une étude pilote de précision diagnostique incluant 20 adultes référés à l'unité de sommeil de l'Hôpital Universitario Germans Trias i Pujol (Espagne) pour une polysomnographie en laboratoire entre juillet 2023 et janvier 2024. L'analyse de SW est basée sur une version bêta d'une application installée sur un iPhone 13 placé à 50 cm du sujet.

Pour cette étude, l'analyse automatique de SW a été utilisée, bien qu'une version manuelle soit disponible.

Résultats : La polysomnographie en laboratoire et SW ont montré un coefficient de corrélation de concordance de Lin de 0,884 pour l'indice d'apnées-hypopnées (IAH) et un de 0,829 (IC 95 % 0,71-0,94) pour la gravité du SAOS. Le temps de sommeil avait un coefficient de corrélation de concordance de Lin de 0,324.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA4463, OSA diagnosis by respiratory movement analysis using a conventional smartphone 3D camera, Aida Muñoz Ferrer (Spain)

Image :



PA3540 - VIEILLISSEMENT ET IMPACT DE LA PPC SUR LA SOMNOLENCE CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT DE SAOS : DONNÉES DE LA COHORTE DE SOMMEIL DES PAYS DE LA LOIRE

Par Laura Stourm

Introduction : L'impact de l'âge sur l'association entre le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) et la somnolence diurne demeure un sujet de débat. L'étude PREDICT, publiée dans le Lancet en 2014, était une étude randomisée menée chez des patients de plus de 65 ans appareillés par pression positive continue (PPC) dans le cadre du traitement du SAOS. Cette étude a révélé des résultats très significatifs concernant l'efficacité de la PPC, similaires à ceux observés dans des cohortes de sujets plus jeunes.

À ce jour, aucune étude prospective en milieu réel n'a été publiée sur l'impact de la PPC en fonction de l'âge. L'objectif de cette étude est donc d'explorer l'influence de la PPC sur la somnolence diurne en tenant compte de l'âge des patients.

Méthodes : L'étude réalisée a été reliée avec les données de la cohorte sommeil des Pays de la Loire (étude longitudinale multicentrique). Les critères d'inclusion de patients ont été les suivants :

- patient ayant reçu un diagnostic de syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) ;
- avec un indice d'apnée-hypopnée (IAH) supérieur à 5 par heure ;

- confirmé par une polysomnographie en laboratoire et/ou une HSAT de type 3 ;
- ayant été traité par pression positive continue entre le 15 mai 2007 et le 31 décembre 2018 ;
- avec une adhésion au traitement supérieure à 4 heures par jour.

Résultats : Un total de 3 294 patients a été inclus dans l'étude, présentant des caractéristiques cliniques typiques du SAOS.

Une nette prédominance masculine a été observée (70,7%), ainsi qu'une prévalence élevée de surpoids et/ou d'obésité, avec un indice de masse corporelle (IMC) médian de 31. L'âge médian des patients était de 58 ans. Le SAOS était sévère, comme l'indiquait un indice d'apnées-hypopnées (IAH) médian de 39 événements par heure. De plus, les patients présentaient de nombreuses pathologies métaboliques et cardiovasculaires.

L'analyse en mode univarié et multivarié avec des variables d'ajustements tels que l'âge, l'IAH et l'IMC initial n'ont pas démontré d'effets significatifs sur l'association.

INSUFFISANCES RESPIRATOIRES CHRONIQUES ET ANOMALIES DU CONTRÔLE RESPIRATOIRE

Conclusion : Dans cette étude, une réduction deux fois plus importante sur l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS) a été observée chez les patients jeunes appareillés par PPC. Cependant, cette différence était principalement due à une somnolence prétraitement moins prononcée dans ce groupe. Ces résultats ne favorisent donc pas l'utilisation de seuils différents d'IAH en fonction de l'âge.

L'étude réalisée souligne l'importance de s'orienter vers un traitement personnalisé

pour les patients âgés et suggère que des stratégies supplémentaires pourraient être nécessaires pour optimiser la gestion du SAOS et la qualité de vie chez cette population.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA3540, Aging reduces the impact of CPAP on sleepiness in OSA patients, Wojciech Trzepizur (France)

Image :

Aging and impact of CPAP on sleepiness in OSA patients : data from the Pays de la Loire sleep cohort

Wojciech Trzepizur^{1,2}, Clémence Morlay³, Nicole Meulier¹, François Guoupil⁴, Thierry Pigeonnet⁵, Jean-Louis Bocroux⁶, Frédéric Courpelin^{1,2}

Introduction

The impact of age on the association between OSA and sleepiness is still under debate. This association seems stronger in younger subjects in the general population [1]. Post-hoc analysis of randomized studies have suggested a greater impact of CPAP on sleepiness in younger subjects [2]. However, these data come from limited populations, with no adjustment for several parameters, including the severity of sleepiness before treatment. In contrast, the main randomized study carried out in an older patient population (65 years) found a highly significant impact of CPAP, close to that reported in studies carried out on younger subjects [3].

The question remains as to whether there is a more marked association between OSA and its severity and symptoms, if this association is indeed weaker in older subjects, the use of age-dependent AHI thresholds to select therapeutic indications could then be raised.

To our knowledge, the impact of CPAP as a function of age has never been studied in a real-life prospective cohort. The aim of this study is therefore to investigate the impact of age-dependent CPAP on daytime sleepiness in CPAP-treated and compliant patients in the ERSA Pays de la Loire cohort.

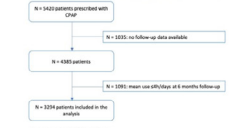


Figure 1: study flow-chart

Methods

The study relied on the data collected by the multicenter longitudinal study Pays de la Loire Sleep Cohort. All patients with newly diagnosed OSA (apnea hypopnea index (AHI) ≥5 events/h of sleep (or recording) on in-lab polysomnography (PSG) or type-3 home sleep apnea testing (HSAT)) who had started PAP treatment at home between May 15, 2007 and December 31, 2018, adherent to treatment (the average daily PAP > 4 hours per night) were included in the study.

A multivariate regression model was used to assess predictors of a change in the Epworth Sleepiness Scale (ESS) score (difference between score at inclusion and at 6-month follow-up).

Results

Characteristic	n	%
Age (years)	50.1	±10.2
Male sex	245	60.8
Body mass index (BMI) (kg/m ²)	29.8	±5.1
Apnea hypopnea index (AHI) (events/h)	39	±25
Respiratory disturbance index (RDI) (events/h)	45	±30
Mean sleep time (h)	7.2	±0.8
Mean CPAP use (h/night)	6.5	±1.5
Mean ESS score	10.5	±4.2
Mean ESS score at 6 months	8.5	±3.8

Out of 5,420 patients who were initiated with CPAP, 1035 had no follow-up data and 1093 had a mean use < 4 hours at 6 months (Figure 1). Thus, the final study sample comprised 3,294 patients with a median (interquartile range) age of 50 (30-66) years. The study population consisted of typical patients with OSA (median AHI: 39 [30-53] events/h), predominantly male (70.7%), obese or overweight (median body mass index (BMI): 31 [27-35] kg/m²), with frequent CV, metabolic and mental comorbidities.

Table 1 shows the baseline characteristics according to increasing age quartiles. As expected, older patients were more likely to present cardiovascular risk factor or comorbidities. Median AHI was also higher in the oldest age quartiles. In contrast, older patients were less likely to be sleepy at baseline with a median ESS of 12 [8-15] in the first quartile as compared to 9 [6-12] in the last quartile. Interestingly, no major difference was observed regarding the median BMI in the different quartiles.

Factor	β	95% CI	p-value
Age	-0.02	[-0.03; -0.01]	<0.001
Male sex	0.15	[0.08; 0.22]	<0.001
BMI	0.05	[0.03; 0.07]	<0.001
AHI	0.02	[0.01; 0.03]	<0.001
RDI	0.01	[0.00; 0.02]	<0.001
CPAP use	-0.15	[-0.18; -0.12]	<0.001
ESS at baseline	0.75	[0.73; 0.77]	<0.001
ESS at 6 months	-0.15	[-0.18; -0.12]	<0.001
ESS at 6 months (adj.)	-0.15	[-0.18; -0.12]	<0.001

Subjective sleepiness significantly decreased after 6 months of CPAP treatment with a mean ΔESS of 1.9 (95% CI 1.7-2.1). Univariate analyses revealed that delta ESS was associated with decreasing baseline age and increasing AHI and BMI (Table 2). In the multivariate analyses, ΔESS remained independently associated with AHI and age but not with BMI.

The unadjusted and adjusted means of ΔESS according to age quartiles are presented on figure 2. A dose-response effect was observed between the ΔESS and increasing age quartiles.

As showed on figure 2, adjustments on baseline age, AHI and BMI did not significantly impact the association. However, the association was no longer present after further adjustments on baseline ESS.

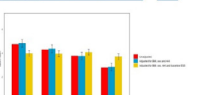


Figure 2: unadjusted and adjusted mean ΔESS according to age quartiles

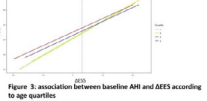


Figure 3: association between baseline AHI and ΔESS according to age quartiles

Conclusion

In real-life conditions, younger patients had a greater impact of CPAP treatment on sleepiness than older patients, with a 2-fold higher reduction in ESS. However, this difference is mainly driven by less pronounced pre-treatment sleepiness. These results do not encourage the use of different AHI thresholds adapted to age, but rather to give importance to symptoms when making therapeutic decisions, irrespective of age.

PA1358 - PRISE EN CHARGE DU TROUBLE RESPIRATOIRE OBSTRUCTIF DU SOMMEIL (TROS) DE TYPE 1 CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT : CONSENSUS FRANÇAIS

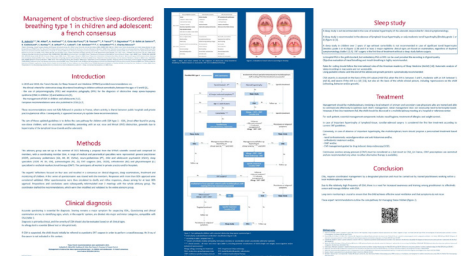
Par Elora Peulier-Maitre

Contexte et objectif : Les troubles respiratoires obstructifs du sommeil (TROS) de type 1 chez l'enfant et l'adolescent concernent le plus souvent de jeunes enfants non obèses sans comorbidités, présentant une obstruction ORL le plus souvent due à une hypertrophie des tissus lymphoïdes (amygdales ou végétations). Les dernières recommandations remontent à 2016 et n'étaient pas appliquées de manière uniforme entre les structures privées et publiques.

le diagnostic. En cas de suspicion de syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS), l'enfant doit d'abord consulter un ORL pour une nasofibroscopie. L'examen du sommeil n'est recommandé que dans certains cas spécifiques, selon l'arbre décisionnel établi.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA1358, Management of obstructive sleep-disordered breathing type 1 in children and adolescent - a french consensus, Guillaume Aubertin (France)

Image :



Méthodes : Un groupe multidisciplinaire de 14 experts a été constitué, réunissant des médecins généralistes, des pneumopédiatres, des ORL, des neuropédiatres, des pédopsychiatres, des pneumologues, des spécialistes du sommeil, des orthodontistes, des kinésithérapeutes et des chirurgiens maxillo-facial. Quatre axes principaux ont été analysés : le diagnostic clinique, l'examen du sommeil, le traitement et le suivi.

Résultats : Les experts ont défini des critères majeurs et mineurs pour établir

PA3269 - MARQUEUR D'ACTIVATION CELLULAIRE HLA-DR SUR LES CELLULES T FONCTIONNELLES ASSOCIÉ À LA PROGRESSION DE LA MALADIE PULMONAIRE À MYCOBACTÉRIES NON TUBERCULEUSES

Par **Tahani Ibrahim**

Introduction : Cette étude porte sur l'activation des marqueurs HLA-DR spécifiques aux antigènes sur les cellules T fonctionnelles, associée à la progression de la maladie pulmonaire due aux mycobactéries non tuberculeuses (MNT).

Objectif : L'objectif principal de l'étude a été de déterminer si ces marqueurs peuvent différencier les patients atteints de MNT progressive de ceux ayant une forme non progressive.

Méthode : L'étude a porté sur 43 patients atteints de MNT, répartis en deux groupes : 23 avec une forme non progressive et 20 avec une forme progressive. Des analyses en cytométrie de flux ont été réalisées pour évaluer les réponses spécifiques des cellules T CD4+ et CD8+ après stimulation par des antigènes mycobactériens (MTB300, PPD, RD1, etc.). L'activation des cellules T a été mesurée à travers l'expression des cytokines IFN-γ et TNF-α, ainsi que le marqueur HLA-DR.

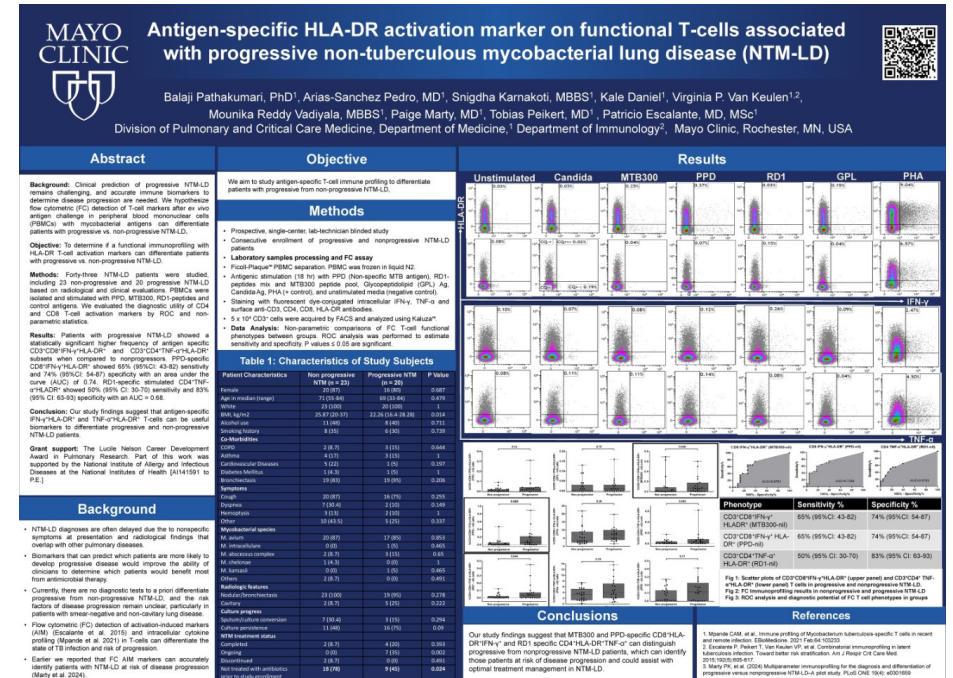
Résultats : Les résultats montrent que les patients atteints de MNT progressive avaient une fréquence significativement plus élevée de cellules T spécifiques exprimant IFN-γ et HLA-DR par rapport aux patients non progressifs. Plus précisément,

les cellules T CD8+ spécifiques à MTB300 et RD1 présentaient des niveaux d'activation plus élevés chez les patients progressifs. L'analyse des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic ou courbes sensibilité/spécificité) ont montré une bonne sensibilité (jusqu'à 74 %) et spécificité (jusqu'à 83 %) pour ces marqueurs, suggérant leur potentiel pour différencier les deux formes de la maladie.

Conclusion : Les conclusions de l'étude indiquent que les cellules T spécifiques exprimant HLA-DR et les cytokines IFN-γ et TNF-α peuvent être des biomarqueurs prometteurs pour mieux identifier les patients à risque de progression de la MNT. Cela pourrait aider à faciliter la prise de décision dans l'élaboration de la stratégie thérapeutique et ainsi, à améliorer la prise en charge clinique des patients atteints de la pathologie de manière conséquente.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA3269, *Antigen-specific HLA-DR activation marker on functional T-cells associated with progressive non-tuberculous mycobacterial lung disease (NTM-LD)*, *Patricio Escalante (United States)*

Image :



OA1978 - PERFORMANCE DE LA SPECTROSCOPIE RAMAN AMÉLIORÉE EN SURFACE DANS LES BIOPSIES DE TISSUS POUR UN DIAGNOSTIC RAPIDE DE LA TUBERCULOSE TRACHÉOBRONCHIQUE : UNE ÉTUDE PROSPECTIVE

Par Camille Fletcher

Introduction : Il est nécessaire de trouver des outils de diagnostic rapides et précis pour la tuberculose trachéobronchique (TBTB). La spectroscopie Raman améliorée en surface (SERS) est une technique qui fournit des informations sur la structure et le rapport de composition des biomolécules dans les tissus. Elle présente ainsi un énorme potentiel pour le diagnostic clinique de la TBTB.

Objectif : Développer et valider un modèle de diagnostic basé sur les caractéristiques spectrales de la spectroscopie Raman améliorée en surface (SERS) dans les biopsies trachéobronchiques pour identifier la tuberculose trachéobronchique (TBTB).

Matériels et méthodes : Cette étude a inclus des patients atteints de TBTB (n = 18), des patients avec des maladies malignes des voies respiratoires (n = 20) et des patients sains avec un tissu muqueux normal (n = 20).

À l'aide d'un algorithme de machine vectorielle de support d'apprentissage automatique, les chercheurs ont créé un modèle de spectroscopie Raman améliorée en surface (SERS) pour le diagnostic de TBTB.

Par la suite, une cohorte de 121 patients suspects de TBTB a été sélectionnée pour constituer un groupe indépendant.

Résultats : Le modèle SERS avait un rendement diagnostique de 93,39 % (113/121) et une spécificité de 100 % (56/56).

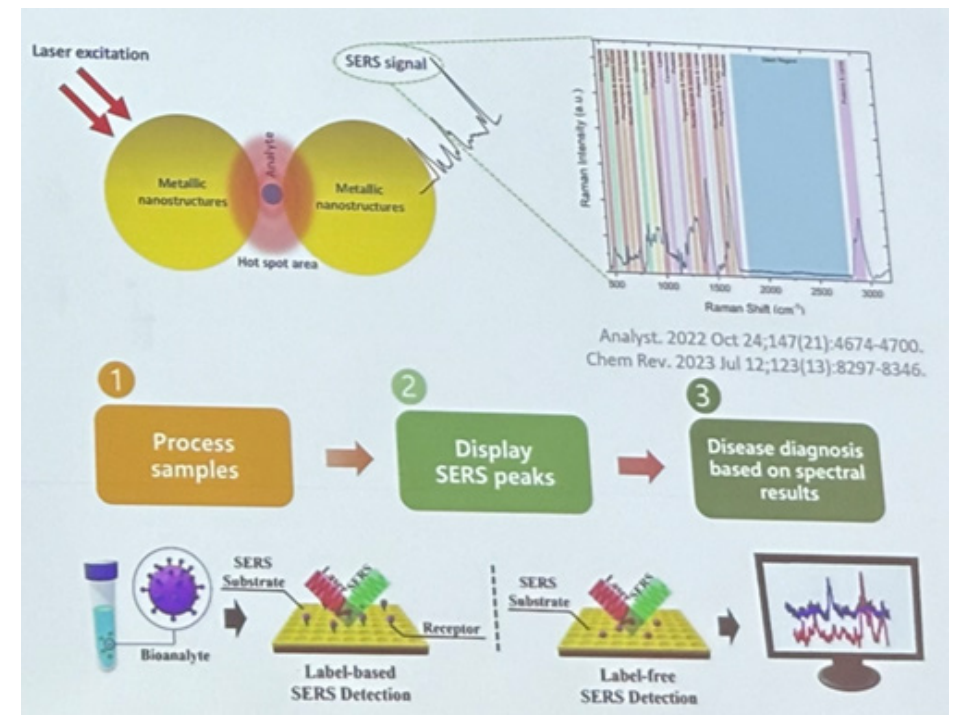
La sensibilité du modèle SERS était de 87,69 % (57/65) chez les patients atteints de TBTB, significativement supérieure à celle des frottis d'expectorations (38,46 %, 25/65, $p < 0,01$), des frottis bronchique (40 %, 26/65, $p < 0,01$) et de la culture Bactec MGIT 960 de liquide de lavage broncho-alvéolaire (67,69 %, 44/65 $p < 0,01$). Le SERS a correctement diagnostiqué 85 % (34/40) des patients avec un frottis d'expectoration négatif à *Mycobacterium*, ce qui n'était pas significativement différent de l'exactitude du diagnostic (92 %, 23/25, $p = 0,471$) chez les patients avec un frottis d'expectoration positif. Ainsi, le modèle SERS a démontré une sensibilité constante pour différents sous-types de TBTB.

Conclusion : Le modèle de spectroscopie Raman améliorée en surface (SERS) utilisant le tissu bronchique constitue une méthode rapide et pratique pour

identifier avec précision la tuberculose trachéobronchique (TBTB).

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OA1978, Tuberculosis and non tuberculosis mycobacteria pulmonary disease, G. Hou (Beijing, China), M. Deng (Beijing, China), Q. Zhang (Beijing, China).

Image :



OA1981 - FACTEURS DE RISQUE PRÉDICTIONNELS D'UNE INFECTION À MYCOBACTÉRIE AVIUM COMPLEX RÉFRACTAIRE AU TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

Par **Laura Stourm**

Introduction : L'incidence des infections à mycobactéries non tuberculeuses est en augmentation depuis quelques années. Le groupe « MAC » regroupe *Mycobactérie Avium* et *Mycobactérie Intracellulare*. Le traitement repose sur une association médicamenteuse : macrolides, éthambutol et rifampicine, et doit être poursuivi jusqu'à 12 mois après négativation des cultures. La définition d'une MAC réfractaire au traitement médicamenteux est la positivité des expectorations à la mycobactérie après 6 mois d'un traitement de référence bien conduit. Le taux de succès actuel du traitement initial est de 60 %. L'ambisome inhalée, traitement utilisé dans les formes réfractaires, comporte des effets secondaires non négligeables.

L'identification précoce d'une MAC réfractaire est donc cruciale et les facteurs sont encore méconnus. C'est dans ce contexte que cette étude cherchait à identifier les facteurs de risque prédictifs d'une infection à MAC réfractaire.

Méthode : L'étude menée est unicentrique, rétrospective réalisée au Japon incluant tout patient ayant un diagnostic confirmé de « MAC » entre janvier 2006 et mars 2024, ayant bénéficié d'au moins 6 mois de traitement standard bien conduit.

Résultats : 201 patients ont été inclus, 35 patients, soit 17 % du panel présentaient une infection à « MAC » réfractaire et 166 patients, soit 83 % une infection « MAC » non réfractaire.

Conclusion : L'étude a mis en évidence qu'un IMC bas et une forme fibro cavitaire initiale de l'infection à « MAC » étaient des facteurs de risque prédictifs d'une forme réfractaire au traitement. Il faudrait donc ajouter un traitement de type ambisome inhalé de façon précoce et un support nutritionnel.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OA1981, Predictive risk factors of treatment-refractory *Mycobacterium avium* complex lung disease, Takahiko Saito (Japan)

PA3263 - ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES CHEZ DES PATIENTS TRAITÉS POUR UNE MALADIE PULMONAIRE À MYCOBACTÉRIES NON TUBERCULEUSES : UNE ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DE COHORTE OBSERVATIONNELLE

Par **Tahani Ibrahim**

Introduction : Cette étude rétrospective observationnelle concerne les événements indésirables chez des patients traités pour une maladie pulmonaire à mycobactéries non tuberculeuses à l'Institut national des maladies infectieuses Lazzaro Spallanzani (Rome), entre janvier 2016 et juin 2023. En effet, la prise en charge de cette pathologie est complexe, impliquant des traitements prolongés avec la prise de multiples antibiotiques entraînant souvent des effets secondaires impactant négativement la qualité de vie des patients et aboutissant à des résultats cliniques discutables.

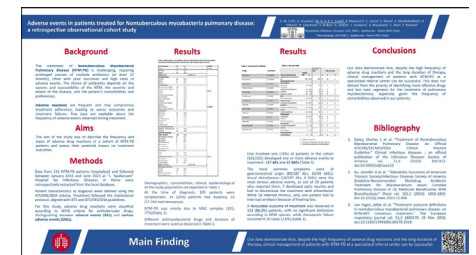
Objectif : L'étude vise à décrire la fréquence et les types d'effets indésirables dans une cohorte de 131 patients hospitalisés et à évaluer l'impact potentiel de ces événements sur les résultats du traitement.

Résultats : Parmi ces patients, 76 % (101/131) ont développé un ou plusieurs effets indésirables liés aux traitements, avec un total de 187 événements indésirables et 49 événements indésirables graves. Les symptômes les plus fréquents étaient d'origine gastro-intestinale, suivis de troubles visuels graves pour 9 patients, nécessitant l'arrêt du traitement pour certains d'entre eux.

Conclusion : Les conclusions illustrent le fait que - malgré la fréquence élevée des réactions indésirables et la durée prolongée du traitement - la gestion clinique des patients atteints de maladie pulmonaire à mycobactéries non tuberculeuses dans un centre spécialisé démontre une efficacité notable, avec un taux de succès de 86,3 % dans cette cohorte. Cependant, ces résultats soulignent également l'importante nécessité de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques plus efficaces et moins toxiques pour les patients.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PPA3263, Adverse events in patients treated for non-tuberculous mycobacteria pulmonary disease: a retrospective observational cohort study, Maria Angela Vittoria Anna Chiara Licata (Italy)

Image :



LYMPHANGIOLÉIOMYOMATOSE (OU LAM)

INTRODUCTION

Par RespiFIL

La **lymphangioliomyomatose (ou LAM)** est une maladie diffuse des cellules musculaires lisses de la paroi des vaisseaux lymphatiques. La LAM est une maladie rare caractérisée par une **multiplication excessive des cellules de type musculaire lisse des parois vasculaires**, en particulier des vaisseaux lymphatiques de l'organisme et plus spécifiquement des poumons. Les cellules LAM s'accumulent autour des voies respiratoires entraînant la formation de kystes pulmonaires (bulles d'air).

Elle survient de manière sporadique ou bien associée à une autre maladie rare appelée la **sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)**. La STB est une maladie génétique caractérisée par le développement de tumeurs bénignes qui peuvent toucher différents organes, principalement la peau, le cerveau, les yeux, les reins et le cœur.

La LAM sporadique touche principalement les femmes jeunes, en âge de procréer. Il s'agit d'une maladie qui évolue, entraînant une aggravation progressive des symptômes, le plus souvent respiratoire (essoufflement, toux, douleurs thoraciques), mais qui peuvent être contrôlés par des médicaments.

Personnes concernées : Selon les estimations, **trois à cinq femmes sur un million** développent une LAM sporadique. Les femmes de 20 à 69 ans représentent la population la plus touchée - l'âge moyen de survenue de cette maladie est de 35 ans. Dans 10 % des cas, la maladie est découverte de façon tardive, après la ménopause.

Étiologie : La LAM est due à des **mutations des gènes tuberous sclerosis complex 1 (TSC1) ou tuberous sclerosis complex 2 (TSC2)**, qui les rend inactifs. Or, ces deux gènes empêchent l'action d'un facteur de croissance appelé mTOR qui favorise la prolifération et la survie des cellules musculaires lisses. Ainsi, quand l'un des gènes TSC est inactivé, la protéine mTOR reste constamment activée, participant ainsi à la multiplication anormale des cellules musculaires lisses.

Dans la **LAM sporadique**, la mutation génétique n'existe que dans les cellules musculaires lisses et pas dans les autres cellules, notamment les gamètes qui servent à la reproduction. Cette forme sporadique n'est donc pas héréditaire et n'est pas transmise aux enfants.

En revanche, dans la **LAM associée à la STB**, les mutations sont héréditaires et touchent toutes les cellules, notamment celles destinées à la reproduction. La STB est une maladie héréditaire dominante c'est-à-dire que le parent atteint de la maladie a 50 % de risque de la transmettre à son enfant.

Symptômes : Les symptômes varient, mais les deux plus fréquents sont **l'essoufflement** et les **douleurs thoraciques** témoins d'un **pneumothorax** (affaissement/décollement du poumon). Le pneumothorax révèle la maladie dans la moitié des cas et récidive chez environ un tiers de ces cas. Il se produit lors de la rupture des kystes pulmonaires remplis d'air, entraînant le passage de l'air dans la cavité pleurale. La cavité pleurale est l'espace entre les poumons et la paroi thoracique.

Parmi les symptômes, les moins fréquents figurent la **toux**, les **tumeurs bénignes des reins** (angiomyolipomes) et le **chylothorax** (accumulation de lymphes dans la cavité pleurale).

Diagnostic : La détection de la LAM repose sur la réalisation d'un **scanner (tomodensitométrie ou TDM) thoracique**. Ce dernier permet de mettre en évidence les kystes pulmonaires. **D'autres signes de la maladie** peuvent être mis en évidence comme un **pneumothorax**, un **épanchement pleural liquidien**

(chylothorax) ou, sur une imagerie abdominale, des **angiomyolipomes du rein**. Un test sanguin révélant un niveau élevé d'une protéine appelée facteur de croissance endothélial vasculaire D (VEGF-D) dans le sang peut également permettre de diagnostiquer la LAM.

Dans certains cas, une biopsie pulmonaire peut être nécessaire pour confirmer le diagnostic. Plusieurs méthodes sont possibles comme une biopsie transbronchique ou une cryobiopsie réalisées au cours d'une fibroscopie bronchique ou par une chirurgie (biopsie pulmonaire chirurgicale).

Prise en charge : Bien que **l'on ne sache pas la guérir**, des progrès significatifs ont été accomplis ces dernières années permettant la prise en charge de la LAM, avec l'objectif d'améliorer les symptômes, la qualité de vie et freiner l'évolution de la maladie.

- Pour limiter l'essoufflement, des **bronchodilatateurs inhalés** apportent un bénéfice dans un cas sur quatre environ.
- Dans certains cas, le **sirolimus® ou rapamycine** (habituellement utilisé comme immunosuppresseur dans la transplantation d'organe) peut être utilisé afin de stabiliser, voire améliorer la fonction respiratoire. Il réduit la taille des angiomyolipomes et la récurrence des épanchements de liquides.
- Le **pneumothorax** est une urgence

médicale. Il peut être **traité par drainage** pour évacuer l'air de la cavité pleurale ou par chirurgie notamment pour éviter les récives.

- Le traitement du **chylothorax** comprend principalement des **mesures diététiques adaptées** (régime pauvre en graisses) et si besoin une ponction pour évacuer l'excès de lymphes.
- Les **angiomyolipomes rénaux ne nécessitent aucun traitement s'ils sont de petites tailles**. En revanche, s'ils grossissent et/ou entraînent des douleurs ou des saignements, une embolisation (obstruction du vaisseau qui saigne) ou une intervention chirurgicale peuvent être nécessaires.
- Dans de très rares cas, lorsque l'insuffisance respiratoire est très invalidante, une **transplantation pulmonaire** peut être proposée. Elle sera discutée en fonction de l'âge et s'il n'y a pas de contre-indication.

Mesures associées : Il est important que les patientes suivent des programmes d'éducation thérapeutique pour apprendre à gérer leur maladie et reconnaître les signes d'alarme qui nécessitent une consultation. Des signes d'aggravation de la pathologie ont été observés en cas de :

- **Contraception :** les contraceptifs oraux contenant des œstrogènes sont suspectés d'aggraver la maladie ;
- **Grossesse :** risque d'aggravation de

la maladie très variable d'une femme à l'autre. Un conseil génétique doit être proposé aux patientes atteintes de STB avant la grossesse ;

- **Ostéoporose :** diminution de la densité des os est souvent associée à la LAM. C'est pourquoi, plusieurs mesures sont recommandées :
 - Alimentation équilibrée en nutriments, minéraux (calcium) et protéine,
 - Supplémentation en vitamine D, essentielle à l'absorption du calcium,
 - Exercices de musculation et d'équilibre (marche, course à pied, machines à poids, etc.) pour diminuer le risque de chutes (toujours sous contrôle médical).
- **Voyages aériens :** dépend de la condition respiratoire des patientes (avis nécessaire d'un médecin spécialiste) car la pressurisation à l'intérieur des avions peut aggraver un pneumothorax préexistant.

Quelques mesures de prévention des exacerbations :

- **Vaccination :** contre la grippe (tous les ans) et contre le pneumocoque (tous les cinq ans) recommandées ;
- **Arrêt tabagique (s'il y a lieu) :** afin de prévenir l'aggravation de la maladie ;
- **Changement dans les habitudes de vie :** une activité physique adaptée et une alimentation équilibrée contribuent à atténuer les symptômes de la maladie.

OA1062 - CARACTÉRISTIQUES ET ÉVOLUTION CLINIQUE DES PATIENTS SUIVIS POUR UNE LYMPHANGIOLÉIOMYOMATOSE (LAM) TRAITÉE PAR SIROLIMUS EN FRANCE

Par Christophe Marie-Sainte

Contexte et objectif : La LAM est une maladie rare, responsable de kystes pulmonaires multiples, atteignant principalement la femme jeune, avec un âge médian de 34 ans. Le traitement de choix est le sirolimus, un inhibiteur de mTOR, indiqué chez les patients dont le VEMS est < 70 % de la valeur théorique ou en cas de dégradation de la fonction respiratoire. L'objectif de cette étude était d'estimer le nombre de patientes traitées par sirolimus en France pour une LAM, décrire leurs caractéristiques et l'évolution de la maladie.

Méthode : Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective, basée sur les données issues du système national de données de santé sur une période allant du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2021. Toutes les patientes ayant reçu un traitement par sirolimus au cours de la période de l'étude, à l'exception de celles présentant une indication autre que la LAM, ont été incluses et classées en « LAM possible ». Lorsque des manifestations cliniques de la LAM étaient présentes (pneumothorax, épanchement pleural, ascite, insuffisance respiratoire chronique, angiomyolipome), ou en cas de transplantation pulmonaire, les patientes étaient classées en « LAM probable ». Enfin, la présence dans la

base de données d'un diagnostic de sclérose tubéreuse (ICD-10 Sclérose tubéreuse complexe) permettait de retenir le diagnostic.

Résultats : Sur la période de l'étude, les données de 1800 patientes ayant reçu un traitement par sirolimus ont été analysées, 1162 ont été exclues devant la présence d'une indication autre que la LAM (transplantation, greffon versus hôte). 638 patientes ont été classées en « LAM possible », parmi elles, 208 patientes ont été classées en « LAM probable » et 33 avaient un diagnostic de sclérose tubéreuse de Bourneville (ou STB). Les critères permettant de retenir une « LAM probable » étaient le plus souvent la détresse respiratoire (n = 82) et la présence de lymphangiomes/angiomyolipomes (n = 50). Sur la période de l'étude, entre 15 et 33 patientes par an débutaient un traitement par sirolimus pour une « LAM probable ». L'âge médian des patientes classées en « LAM probable » était 45 ans et 54,8 % étaient suivies dans un centre de référence ou de compétence. Les comorbidités les plus fréquentes étaient la présence d'une hypertension artérielle (28,9 %) et une dénutrition sévère (19,2 %). Chez les patientes classées en « LAM probable » au cours du suivi,

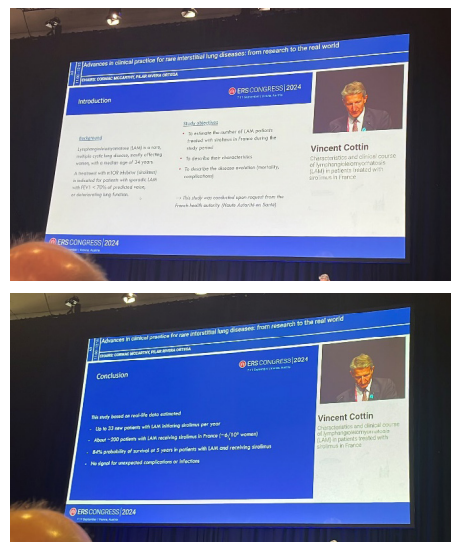
4,3 % (n = 9) ont été hospitalisées pour un pneumothorax ou un épanchement pleural, 4,4 % (n = 10) ont été hospitalisées pour une infection opportuniste, 7,7 % (n = 16) ont bénéficié d'une transplantation pulmonaire et autant ont été hospitalisées pour une pneumopathie. La probabilité de survie était de 84 % à 5 ans (IC 95 % [76 %-90 %]).

Discussion : Le point fort de cette étude est le recours à une base de données très large, exhaustive, permettant un suivi sur une longue période. En revanche, en l'absence de code spécifique pour la LAM, l'identification des patients a dû reposer sur un algorithme se basant sur la prise de sirolimus et la présence de complications de la LAM chez les patientes hospitalisées, pouvant conduire à sous-estimer les cas les moins graves. Les autres limites de cette méthodologie étaient l'absence d'informations paracliniques et examens cliniques. Enfin, les patientes traitées ou non par everolimus n'étaient pas incluses.

Conclusion : En France, jusqu'à 33 patientes débutent un traitement par sirolimus pour une LAM chaque année et actuellement environ 200 patientes reçoivent ce traitement dans cette indication. La probabilité de survie à 5 ans est de 84 % (IC 95 % [76 %-90 %]). Le traitement par sirolimus ne semble pas associé à la présence de complications particulières, notamment infectieuses.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OAI062, Characteristics and clinical course of lymphangioliomyomatosis (LAM) in patients treated with sirolimus in France, V. Cottin (Lyon, France), L. Wemeau (Lille, France), B. Chardès (Paris, France), J. Rudant (Paris, France), N. Assi (Lyon, France), A. Schmidt (Lyon, France), H. Denis (Lyon, France), Y. Uzunhan (Bobigny, France).

Images :



PA5214 INFILTRATS PULMONAIRES ASSOCIÉS À LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE : CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES

Par **Christophe Marie-Sainte**

Contexte et objectif : La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la leucémie la plus fréquente dans les pays occidentaux. Elle peut s'associer à des atteintes pulmonaires variables, mais les caractéristiques cliniques et radiologiques de ces atteintes restent mal décrites. L'objectif de cette étude est donc de répondre à ce besoin.

Méthode : Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, portant sur les patients suivis pour une LLC à la Mayo Clinique (Rochester, Minnesota, USA) entre 1998 et 2022 et présentant une atteinte pulmonaire prouvée à la biopsie pulmonaire.

Résultats : Sur la période de l'étude, 13 patients ont été inclus. L'âge médian était de 77 ans, 77 % des patients étaient des hommes (n = 10). Aucun patient ne recevait de traitement pour la LLC à l'inclusion et la durée de suivi médiane était de 96 mois (50 à 408 mois).

Les principaux symptômes observés étaient la dyspnée (62 %), la toux (54 %), l'asthénie (46 %) et 2 patients (15 %) étaient asymptomatiques. Sur le plan de l'imagerie thoracique, les principales anomalies observées étaient la présence


d'opacités en verre dépoli (54 %, n = 7), la présence d'opacité nodulaires pulmonaires ou pseudo masses, unique (38 %, n = 5) ou multiples (38 %, n = 5), enfin la présence d'adénopathie était constante. L'imagerie retrouvait également des épaississements des septas interlobulaires, des dilatations de bronches ou un épanchement pleural dans 23 % (n = 3) des cas et plus rarement une masse pleurale, des épaississements bronchiques diffus, ou des micronodules centro-lobulaires diffus dans 8 % (n = 1) des cas. Enfin, sur le plan extra thoracique, une splénomégalie était présente dans 54 % (n = 7) des cas.

Après diagnostic de l'atteinte pulmonaire, un traitement de la LLC a été introduit chez 7 patients (54 %) avec une amélioration pour 6 d'entre eux. Sur le plan pronostique, la durée médiane de survie était de 41 mois et 8 (62 %) patients sont décédés.

Conclusion : L'atteinte pulmonaire dans la LLC est généralement retrouvée chez des patients suivis pour une LLC et non traités. L'imagerie thoracique retrouve principalement des adénopathies thoraciques, des lésions nodulaires/pseudo-masses et des lésions en verre dépoli.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA5214, *Leukemic Pulmonary Infiltrates in Chronic Lymphocytic Leukemia: Clinical and Imaging Features*, V. Tzilas (Athens, Greece), T. Hartman (Rochester, United States), J. Ryu (Rochester, United States)


Image :



Leukemic Pulmonary Infiltrates in Chronic Lymphocytic Leukemia: Clinical and Imaging Features

Vasilios Tzilas¹, Thomas E Hartman², Jay H Ryu³

1. 2nd Academic Department of Respiratory Medicine, Attikon University Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece; 2. Department of Radiology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA 3. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA.



Background

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common type of leukemia in Western countries. Although various patterns of lung involvement with CLL have been reported, data on clinicoradiologic presentation are sparse.

Objective

To describe the clinical and imaging features of leukemic pulmonary infiltrates in CLL.

Methods

A computer-assisted search was conducted to identify patients encountered at Mayo Clinic from 1998 to 2022 and had leukemic pulmonary infiltrates (LPI) with CLL demonstrated on lung biopsy. Medical records and chest imaging studies were reviewed to identify clinical and radiologic features.

Results

Among 13 patients, median age was 77 years (range: 60–88) and included 10 men (77%). All patients were known to have CLL with a median duration of 96 months (range: 50–408), and none were on treatment.

Most common symptoms were dyspnea (62%), cough (54%), and fatigue (46%). 2 patients (15%) were asymptomatic. Dominant abnormality on CT consisted of single or multiple nodular/mass-like opacities in 10 patients (77); intrathoracic lymphadenopathy was present in all.

After diagnosis of LPI, treatment for CLL was administered to 7 patients (54%); 6 patients (86%) exhibited improvement. During follow-up (median 41 months), 8 (62%) patients died.

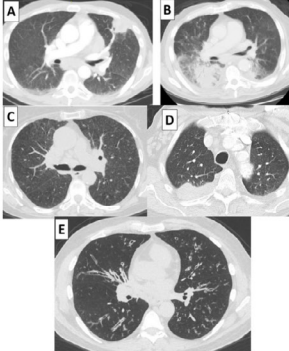
Causes of death included progressive CLL or treatment-related complications (2 patients), pneumonia (1 patient), unrelated causes (3 patients), and unknown in 2 patients.

Imaging characteristics	
Dominant abnormality	N (%)
Solitary mass-like opacity	5 (38)
Multiple nodular and/or mass-like opacities	5 (38)
Diffuse centrilobular nodules	1 (8)
Diffuse bronchial wall thickening	1 (8)
Pleural mass	1 (8)
Associated abnormalities	
Intrathoracic adenopathy	13 (100)
Ground glass opacities	7 (54)
Interlobular septal thickening	3 (23)
Bronchiectasis	3 (23)
Pleural effusion	3 (23)
Splenomegaly	7 (54)

Conclusions

LPI in CLL is generally encountered in patients with known untreated CLL.

The main imaging feature is single mass-like opacity or multiple nodular/mass-like opacities, associated with intrathoracic lymphadenopathy.



A. Single mass-like opacity in the left upper lobe anterolaterally. B. Dominant mass-like consolidative opacity in the right lower lobe accompanied by patchy ground glass opacities, nodules, and small bilateral pleural effusions. C. Diffuse micronodules associated with patchy ground glass opacities. D. Right pleural mass. E. Diffuse bronchial wall thickening with bronchiectasis.

PA2260 – FACTEURS DE RISQUE DE COMPLICATIONS RESPIRATOIRES CHEZ LES NOURRISSONS ATTEINTS DE MALFORMATIONS PULMONAIRES CONGÉNITALES

Par Aurélie Negre

Contexte : Les malformations pulmonaires congénitales (MPC) constituent un groupe hétérogène d'anomalies diagnostiquées de plus en plus fréquemment avant la naissance. Certaines d'entre elles peuvent progresser en transformations malignes, ce qui suscite un débat sur leur ablation prophylactique chez les patients asymptomatiques. L'étude présentée vise à identifier les facteurs de risque d'évolution défavorable chez les nourrissons ayant subi une intervention chirurgicale pour une MPC.

Méthodologie : Une étude observationnelle rétrospective monocentrique a été conduite entre 1997 et 2022, sur des enfants ayant subi une intervention chirurgicale de résection de MPC durant leurs 30 premiers jours de vie.

Résultats : L'étude a inclus 49 nourrissons (dont 33 de sexe masculin) ayant subi une intervention chirurgicale pour une MPC à un âge moyen de 5 jours (entre 1 et 10 jours). Dans la grande majorité des cas (45 patients, 91,8 %), un diagnostic anténatal avait été établi et 18 d'entre eux avaient bénéficié d'une intervention anténatale. Un déplacement médiastinal avait été détecté en période anténatale chez 27 nourrissons (55 %), qui étaient plus

susceptibles d'avoir subi des interventions anténatales ($p = 0,001$), mais n'ont pas présenté d'issues plus défavorables. Le taux de survie était de 91,8 % (45/49). Un accouchement prématuré, un faible poids à la naissance, la nécessité d'une ventilation préopératoire, la présence d'un pneumothorax préopératoire et une plus grande demande en oxygène préopératoire étaient associés à un risque accru de décès. À l'examen histologique, 6 nourrissons présentaient des transformations malignes, avec une susceptibilité accrue à la nécessité d'une intubation préopératoire, des besoins en oxygène plus importants avant l'intervention, et une durée plus longue de l'assistance respiratoire post-opératoire.

Conclusion : Cette étude met en évidence des facteurs respiratoires préopératoires qui sont associés à une survie post-opératoire plus faible. Certains de ces facteurs sont plus fréquemment observés chez les nourrissons présentant des transformations malignes liées aux MPC. Ainsi, ces facteurs pourraient servir de guide pour la prise en charge chirurgicale de ces patients.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA2260, *Risk Factors for Adverse Respiratory Outcomes in Infants with Congenital Lung*

Malformations, O. Sikdar (Londres, Royaume-Uni), C. Harris (Londres, Royaume-Uni), A. Muntean (Londres, Royaume-Uni), N. Ade-Ajayi (Londres, Royaume-Uni), S. Patel (Londres, Royaume-Uni), M. Davenport (Londres, Royaume-Uni), A. Greenough (Londres, Royaume-Uni)

Image :

Risk Factors for Adverse Respiratory Outcomes in Infants with Antenatal CPAM Diagnosis

Olshik Sikdar¹, Ancuta Muntean², Christopher Harri¹, Niyi Ade-Ajayi², Sallish Patel², Mark Davenport², Anne Greenough¹

¹ Department of Neonatology, King's College Hospital, London
² Department of Paediatric Surgery, King's College Hospital, London



01 Introduction

Congenital pulmonary airway malformation (CPAM) is the most common congenital lung anomaly, typically diagnosed antenatally. Reports have shown that some CPAMs develop into malignancies, and this has led to conflicting opinions on whether prophylactic excision should be undertaken, particularly in those who are asymptomatic.

02 Objective

To identify risk factors for adverse outcomes in infants diagnosed with CPAM.

03 Methodology

This retrospective observational study reviewed infants with an antenatal diagnosis of CPAM and who underwent resectional surgery within the first 30 days of life at a single centre between 1997 and 2022.

04 Results

Forty-nine infants had postnatal CPAM surgery within the first thirty days of life of which eighteen (36.7%) had antenatal shunts or drainage (Table 1). Mediastinal shift was detected antenatally in twenty-seven infants (55%), who were more likely to have had antenatal interventions ($p=0.001$) but did not exhibit worse outcomes (Table 2).

Demographics	
Sex	
Male	33 (67.3)
Female	16 (32.7)
Side	
Left	26 (53.1)
Right	23 (46.9)
Operative age at diagnosis (weeks)	27.4 (16.6 – 32.7)
Mediastinal shift	27 (55)
Antenatal intervention	18 (36.7)
Operational age at birth (weeks)	36.9 (33.3 – 41.7)
Birthweight (grams)	3102 (2164 – 4762)

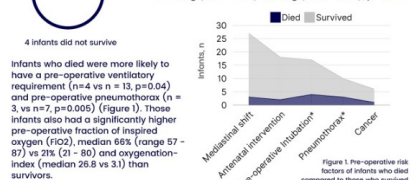
Table 1. Demographics of infants with CPAM

Outcome	
Intubation	17 (34.7)
Pneumothorax	10 (20.4)
FiO2 (percentages)	24.3 (21 – 30)
Oxygenation index	5.0 (2.1 – 10.1)
Post-operative	
FiO2 (percentages)	32.3 (21 – 100)
Oxygenation index	3.1 (1.5 – 30.4)
Haemoglobin	8 (12.2)
Invasive ventilation days	2 (0 – 15)
Respiratory support days	5 (0 – 40)
Length of stay, days	10 (0 – 71)
Death	4 (8.2)

Table 2. Pre-operative and post-operative outcomes in infants with CPAM

Pre-operative Risk Factors

Infants who died were born at a lower median gestational age of 37 weeks (range 36 – 38) compared to those who survived (38 weeks, 27 – 41), $p=0.004$. Birthweight was significantly lower at 2700g (2184 – 2852) vs 3176g (2560 – 4284), $p=0.015$.



Malignancy

6 infants (12.2%) had a histological diagnosis of cancer



Infants with histological diagnosis of cancer were more likely to require pre-operative intubation ($p=0.008$), have higher FiO2 requirements pre-operatively (median 45%, range 30–80, $p=0.013$) and a longer duration of respiratory support post-operatively (median 11 days, range 5–18, $p=0.036$).

05 Conclusion

Pre-operative respiratory factors, including higher FiO2, elevated OI, presence of pneumothorax and need for intubation were associated with reduced post-operative survival in infants with CPAM. Malignant changes were more common in those with a pre-operative ventilatory requirement which may help guide early surgical intervention.

INTRODUCTION

Par RespiFIL

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 protéinose alvéolaire pulmonaire, 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 : 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.

La PAP peut évoluer, se maintenir stable ou s'améliorer spontanément.

Personnes concernées : Sa prévalence est estimée à au moins 7 cas par million d'habitants. Elle touche les hommes, les femmes et les enfants de tous âges, quel

que soit leur statut socioéconomique, bien qu'elle soit plus fréquente chez les fumeurs. Les formes auto-immunes sont les plus fréquentes. Elles représentent environ 90 % des protéinoses alvéolaires pulmonaires et se manifestent essentiellement chez l'adulte.

Étiologie : La protéinose alvéolaire pulmonaire est séparée en trois groupes en fonction de sa cause :

- Les **protéinoses alvéolaires pulmonaires auto-immunes** caractérisées par la présence dans le sang d'anticorps dirigés contre le GM-CSF (facteur de stimulation de colonies de macrophages -granulocytes). 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.
- Les **protéinoses alvéolaires pulmonaires génétiques** liées à des mutations dans différents gènes dont ceux qui permettent la fabrication du récepteur au GM-CSF (CSF2RA et CSF2RB) et le gène *MARS* responsable de la fabrication de l'ARNt méthionine.

PROTÉINOSE ALVÉOLAIRE PULMONAIRE (OU PAP)

- Les **protéinoses alvéolaires pulmonaires secondaires à une maladie sous-jacente**, le plus souvent hématologique, mais aussi à l'inhalation de toxiques et à des infections.

Il faut noter que l'on utilise parfois le terme de protéinose alvéolaire pour désigner un certain degré d'accumulation de matériel dérivé du surfactant dans les alvéoles pulmonaires dans les situations d'anomalies de production du surfactant par mutations des gènes : *SFTPB* (protéine B du surfactant), *SFTPC* (protéine C du surfactant), *ABCA3* (transporte les protéines SP-B et SP-C dans la cellule) ou *NKX2-1* (stimule la production de SP-B et SP-C).

Symptômes : Les symptômes de protéinose alvéolaire pulmonaire ne sont pas spécifiques et sont présents chez deux tiers des patients. L'essoufflement (dyspnée) progressif, surtout à l'effort, est le symptôme le plus fréquemment rencontré, suivi de la toux chronique et de l'expectoration chronique.

D'autres symptômes peuvent être présents : une déformation caractéristique des doigts, appelée hippocratisme digital (les doigts prennent un aspect en « baguettes de tambour » et les ongles se bombent) et des râles crépitants. Le diagnostic de protéinose alvéolaire pulmonaire peut être également réalisé au cours d'une complication infectieuse avec fièvre et/ou

altération de l'état général.

Diagnostic : La détection de cette maladie repose en particulier sur la **réalisation d'un scanner thoracique**, qui permet de mettre en évidence certaines anomalies évocatrices de protéinose alvéolaire pulmonaire.

Si le scanner fait évoquer l'existence de cette maladie, un **lavage broncho-alvéolaire (LBA)** est pratiqué pour confirmer le diagnostic. Le LBA se fait au cours d'une endoscopie bronchique, le plus souvent réalisée sous anesthésie locale. Le LBA consiste à instiller du sérum physiologique au niveau des bronches puis à le ré-aspirer pour l'analyser au laboratoire. Dans la protéinose alvéolaire pulmonaire, le LBA est typiquement de couleur laiteuse (car il est riche en protéines et en graisses) au lieu d'un aspect transparent.

Exceptionnellement, une biopsie pulmonaire chirurgicale ou une **cryobiopsie** peut être nécessaire pour confirmer le diagnostic.

Le **dosage des auto-anticorps anti-GM-CSF dans le sérum** et le LBA peuvent être réalisés pour en affirmer la cause auto-immune.

Dans les formes génétiques, le diagnostic est fait à partir d'un prélèvement sanguin à la **recherche des mutations dans les**

gènes cités ci-dessus.

Évolution : L'évolution de la PAP auto-immune est imprévisible. Environ un tiers des patients voient leur état s'améliorer spontanément, mais il peut se dégrader dans un deuxième temps.

Il a été suggéré que **l'éviction de certains aérocontaminants** tels que le tabac ou les poussières joue un rôle dans cette amélioration. Les infections secondaires à des germes (bactéries ou champignons) représentent une complication possible. Un bilan bactériologique est réalisé systématiquement lors des LBA.

La protéinose alvéolaire pulmonaire peut dans de rares cas, évoluer vers une **fibrose pulmonaire**. Dans les formes génétiques qui débutent en général dans l'enfance, l'évolution est difficilement prévisible et peut être sévère.

Prise en charge : Au cours des dernières années, des progrès significatifs ont été accomplis dans le développement de traitements permettant la prise en charge de la protéinose alvéolaire pulmonaire, avec l'objectif d'améliorer les symptômes, la tolérance à l'effort et la qualité de vie.

Le **traitement de référence de la protéinose alvéolaire pulmonaire 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 un « **lavage thérapeutique** ». Ce traitement est réalisé au cours d'une fibroscopie sous anesthésie générale et doit être répété plusieurs fois chez plus de la moitié des patients.

L'apport de GM-CSF par voie inhalée ou sous-cutanée pourrait être une alternative thérapeutique qui est **en cours d'évaluation**.

Dans les formes génétiques, le traitement de première intention est le lavage thérapeutique. Certaines nouvelles thérapies sont en cours de développement pour certaines formes.

Enfin, la transplantation pulmonaire peut également être discutée dans certains cas.

SESSION 261 - LES RECOMMANDATIONS DE L'ERS POUR LE DIAGNOSTIC ET LE TRAITEMENT DE LA PROTÉINOSE ALVÉOLAIRE PULMONAIRE

Par Apolline Gonsard et Camille Fletcher

Contexte : La protéinose alvéolaire pulmonaire (PAP) est une maladie respiratoire rare caractérisée par l'accumulation de lipides et de protéines au sein des alvéoles pulmonaires, conséquence dans la majorité des cas d'un défaut de clearance des phospholipides du surfactant (liquide qui tapisse les alvéoles et qui a notamment des propriétés tensio-actives qui permettent aux alvéoles de ne pas s'effondrer à l'expiration) par les macrophages alvéolaires.

Elle peut être de causes variables :

- **Causes génétiques** (les plus fréquentes chez l'enfant) : mutation des gènes du surfactant (*SFTPC*, *ABCA3*, *NKX2-1*), mutation de la chaîne α et β du récepteur GM-CSF (*CSF2RA*, *CSF2RB*), maladies métaboliques (*MARS*, *SLC7A7*, Niemann-Pick disease B et C2), déficit immunitaire (*GATA2*, *ADA*) ;
- **Causes acquises** : auto-immune (anticorps anti GM-CSF qui bloque la maturation des macrophages) qui est la cause la plus fréquente chez l'adulte, infections (VIH, pneumocystose, CMV), connectivites (arthrites juvéniles idiopathiques), médicaments (chimiothérapie, sirolimus).

La cause la plus fréquente chez l'adulte est

la PAP d'origine auto-immune caractérisée par la présence d'anticorps anti-GM-CSF (*facteur de stimulation de colonies de macrophages-granulocytes*) qui est un facteur nécessaire à la croissance et au bon fonctionnement des globules blancs notamment les macrophages du poumon. L'ERS a récemment émis des recommandations pour le diagnostic et le traitement de la protéinose alvéolaire dont les points importants sont rapportés ci-dessous. Il faut noter que la PAP étant une maladie rare, les recommandations concernent principalement la PAP d'origine auto-immune pour laquelle les données sont plus nombreuses dans la littérature.

Le diagnostic de la protéinose alvéolaire pulmonaire : Le diagnostic de PAP est soupçonné devant des images typiques à l'imagerie pulmonaire et confirmé par des examens histologiques.

- Toute suspicion de PAP doit être référée à un centre expert ;
- Il est recommandé en première intention de réaliser un lavage broncho-alvéolaire au cours d'une bronchoscopie qui permettra de faire le diagnostic grâce à son aspect macroscopique lactescent et son aspect microscopique typique (macrophages

spumeux, accumulation de matériel, coloration PAS ou Periodic Acid Schiff positive à l'analyse histologique du mucus) (**recommandation forte, niveau de preuve très faible**) ;

- La biopsie pulmonaire n'est pas recommandée en routine clinique (**recommandation conditionnelle, niveau de preuve modéré**) ;
- Il est recommandé de chercher chez tous les patients avec un diagnostic de PAP des anticorps anti-GM-CSF (**recommandation forte, niveau de preuve modéré**). Il est important de noter que seuls certains laboratoires peuvent réaliser ce dosage et que la présence de ces anticorps ne suffit pas à poser le diagnostic (ils peuvent être présents chez des sujets sains), il faut aussi que le taux soit élevé (seuils propres aux différents laboratoires). Si ces anticorps ne sont pas présents en concentration suffisante pour provoquer une PAP, d'autres tests diagnostiques sont nécessaires pour évaluer la signalisation du GM-CSF ou la présence de mutations génétiques sous-jacentes.

Le traitement de la protéinose alvéolaire pulmonaire : Le traitement de la PAP dépend essentiellement de sa cause :

- Le lavage pulmonaire thérapeutique est recommandé chez les patients atteints d'une PAP auto-immune symptomatique et/ou des anomalies des échanges gazeux (notamment

diminution du taux d'oxygène dans le sang) (**recommandation forte, niveau de preuve très faible**). Pour les autres causes de PAP aucune recommandation n'a pu être émise faute de manque de preuve dans la littérature.

- Le traitement par GM-CSF inhalé est recommandé pour les patients atteints d'une PAP auto-immune (**recommandation forte, niveau de preuve très faible**).
- Le rituximab a sa place, chez les patients avec une PAP auto-immune, seulement s'il n'existe pas d'efficacité du lavage thérapeutique et du GM-CSF inhalé (**recommandation conditionnelle, niveau de preuve très faible**).
- L'utilisation de la plasmaphérèse n'est suggérée dans la PAP auto-immune qu'en cas d'échec des trois traitements précédents (**recommandation conditionnelle, niveau de preuve très faible**).
- La transplantation pulmonaire est à envisager en cas d'échec du lavage thérapeutique et de traitements médicamenteux chez les patients avec une PAP quelle qu'en soit sa cause (**recommandation conditionnelle, niveau de preuve très faible**).

Traitement non spécifiques : le lavage bronchoalvéolaire. Ce traitement a été réalisé pour la première fois en 1964. La réalisation de cet examen se fait chez un

PROTÉINOSE ALVÉOLAIRE PULMONAIRE (OU PAP)

patient sous anesthésie générale, intubé. Le poumon est lavé avec 0,5-1 litre de solution saline jusqu'à éclaircissement complet de la solution saline récupérée. L'autre poumon est ventilé durant toute la durée de l'examen. Les complications les plus fréquentes sont : la fièvre (18 %), la pneumopathie (5 %), la fuite de liquide (4 %) et le pneumothorax (0,8 %).

Traitements spécifiques selon la cause retrouvée :

- Mutation des gènes du surfactant (*SFTPC*, *ABCA3*, *NKX2-1*) => corticostéroïdes, azithromycine, hydroxychloroquine et la transplantation pulmonaire ;
- Mutation de la chaîne α et β du récepteur GM-CSF (*CSF2RA*, *CSF2RB*) => transplantation de cellules souches hématopoïétiques, transplantation de macrophages pulmonaires ;
- Maladies métaboliques (*MARS*) => supplémentation en méthionine ;
- Maladies métaboliques (*SLC7A7*) => régime limité en protéines, supplémentation en citrulline ;
- Maladies métaboliques (Niemann-Pick disease B et C2) => enzymothérapie ;
- Déficit immunitaire (*GATA2*) => transplantation de cellules souches hématopoïétiques ;
- Déficit immunitaire (*ADA2*) => transplantation de cellules souches hématopoïétiques, enzymothérapie ;
- Auto-immune (anticorps anti GM-

CSF qui bloquent la maturation des macrophages) :

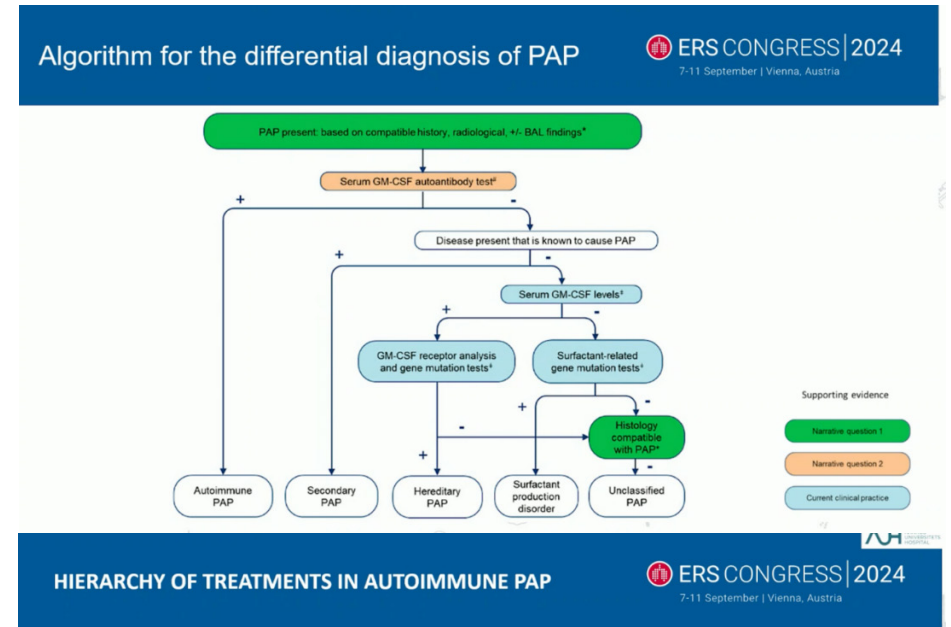
- GM-CSF inhalé pour les patients symptomatiques et avec une protéinose alvéolaire auto-immune confirmée,
- Pour les formes réfractaires qui restent symptomatiques, nécessitant des besoins en oxygènes malgré les lavages broncho-alvéolaires et le GM-CSF inhalé : rituximab, plasmaphérese, transplantation pulmonaire.
- Infections (VIH, Pneumocystose, CMV) => traitement anti-infectieux ;
- Connectivites (arthrites juvéniles idiopathiques) => méthotrexate ;
- Médicaments (chimiothérapie, sirolimus) => traitement utilisé en discontinu.

Conclusion : Après le diagnostic de protéinose alvéolaire pulmonaire, il est essentiel d'identifier sa cause. Les causes génétiques par mutation des gènes du surfactant sont retrouvées principalement chez l'enfant alors que causes auto-immunes par anticorps anti-GM-CSF sont retrouvées préférentiellement chez l'adulte. Le traitement de la PAP dépend principalement de sa cause avec des traitements non spécifiques (lavage broncho-alvéolaire) et spécifiques à l'étiologie considérée.

Source : Ces recommandations ont été publiées en 2024

=> European Respiratory Society guidelines for the Diagnosis and Management of Pulmonary Alveolar Proteinosis, Cormac McCarthy, Francesco Bonella, et al. *European Respiratory Journal* 2024; DOI: 10.1183/13993003.00725-2024

Images :



PROTÉINOSE ALVÉOLAIRE PULMONAIRE (OU PAP)

PA5202 - RÔLE DE L'ACIDE HYALURONIQUE (HA) DANS LE DÉVELOPPEMENT DE LA FIBROSE PULMONAIRE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE PROTÉINOSE ALVÉOLAIRE PULMONAIRE AUTO-IMMUNE (aPAP)

Par Aurélie Negre

Introduction : La fibrose pulmonaire est une complication rare mais bien connue qui peut survenir chez une minorité de patients atteints de protéinose alvéolaire pulmonaire auto-immune (aPAP).

Dans cette maladie, l'accumulation de matériel anormal dérivé du surfactant dans les alvéoles pulmonaires peut altérer l'expression locale des cytokines, favorisant les voies pro-inflammatoires et profibrotiques, mais les mécanismes impliqués dans le développement de la fibrose pulmonaire restent mal compris. Cette étude cherche donc à identifier des biomarqueurs sériques capables de servir de facteur pronostique pour le développement de la fibrose pulmonaire chez les patients atteints d'aPAP.

Méthodologie : Un test ELF™ (Siemens) a été effectué à partir du sérum de 17 patients atteints d'aPAP, prélevés au moment de leur diagnostic. Il s'agit d'un test d'index multivarié qui mesure un score de fibrose basé sur trois biomarqueurs associés à la fibrose pulmonaire : l'acide hyaluronique (HA), le propeptide N-terminal du procollagène de type III (PIIINP), et l'inhibiteur tissulaire de la métalloprotéinase-1 (TIMP-1).

Résultats : Les scores de 7 patients atteints d'aPAP présentant des signes de fibrose pulmonaire à la tomodensitométrie thoracique haute résolution (PAPFIB) ont été comparés à ceux de 10 patients (PAP) n'ayant pas développé de fibrose pulmonaire dans les 9 ans suivant leur diagnostic d'aPAP. Les résultats ont montré que les patients PAPFIB et les patients PAP présentaient un risque accru de fibrose, avec un score ELF™ significativement augmenté pour le groupe PAPFIB. Plus spécifiquement, les taux moyens d'HA sont apparus significativement plus élevés chez les patients PAPFIB par rapport aux patients PAP.

Conclusion : Bien que l'étude soit basée sur un petit nombre de patients, ces résultats préliminaires suggèrent qu'une production soutenue d'HA dans les poumons et les tissus périphériques contribue à l'inflammation chronique et aux microlésions de l'épithélium alvéolaire. En conséquence, l'HA pourrait servir de biomarqueur pronostique de la fibrose pulmonaire associée à l'aPAP.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA5202, *Hyaluronan in the pathogenesis of lung fibrosis associated to autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis (aPAP)*, V. Marando (Pavie, Italie), S. Lettieri (Pavie, Italie), F. Mariani (Pavie, Italie), M.

Della Zoppa (Pavie, Italie), M. Zorzetto (Pavie, Italie), R. Gentile (Pavie, Italie), L. Ciardelli (Pavie, Italie), R. Albertini (Pavie, Italie), A. Corsico (Pavie, Italie), I. Campo (Pavie, Italie)

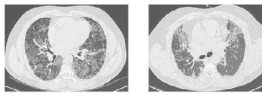
Image :

Introduction

aPAP is a syndrome characterized by the accumulation of alveolar surfactant and dysfunction of alveolar macrophages. Pulmonary fibrosis (PF) is a rare but well-recognized event which may occur in a minority of patients with aPAP.

aPAP-PF is rare, even in persistent or residual disease, indicating that factors other than disease status may contribute to progression. Nowadays, its pathogenesis is poorly understood. Several mechanisms have been postulated, for example accumulated intra-alveolar material could alter local cytokine expression, promoting proinflammatory and profibrotic pathways. However much remains to be known regarding the pathogenesis of this complication.

We aimed to investigate serum biomarkers able to serve as prognostic factor for the development of lung fibrosis in aPAP patients (pts).



Methods

We performed the ELF™ test (Siemens) on serum of 17 aPAP pts, collected at diagnosis.

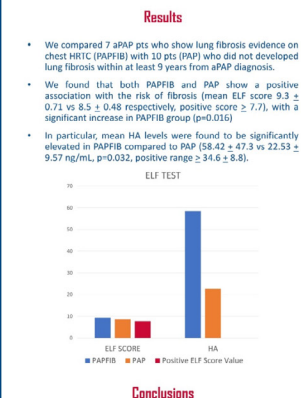

ELF™ test (Siemens) is a multivariate index assay providing a score of fibrosis based on quantitative measurements of three serum biomarkers:

- Hyaluronic acid (HA),
- Amino-terminal propeptide of type III procollagen (PIIINP)
- Tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1)

Hyaluronan in the pathogenesis of lung fibrosis associated to autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis (aPAP)

Marando Vincenzo Alfredo¹, Lettieri Sara¹, Mariani Francesca¹, Della Zoppa Matteo¹, Zorzetto Michele¹, Gentile Raffaele¹, Ciardelli Laura¹, Albertini Riccardo¹, Corsico Angelo Guido¹, Campo Ilaria¹.

¹ Pneumology Unit - IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia Italy.
² Clinical Chemistry Laboratory - IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia, Italy



4609 - LA FIBROSE PULMONAIRE PROGRESSIVE (OU FPP)

Par Victor de Ryck

Introduction : Il existe beaucoup de controverses au sujet de la FPP, c'est pourquoi le Pr Vincent Cottin propose de nous plonger dans les déclarations de groupes d'experts et les consensus à travers le monde afin de mettre en place des recommandations moins controversées.

Pour ce faire, Il se réfère à trois principaux documents sur la FPP :

- ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline 2022. Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med 2022 ;205 : e18-47 ;
- Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement. Rajan SK, Cottin V, Dhar R, et al. Eur Respir J 2023 ; 61 : 2103187 ;
- How should patients with progressive pulmonary fibrosis be identified? Consensus findings from a modified Delphi study. Wells AU, et al, oral presentation at the ATS 2024 conference.

L'objectif de cette présentation est de pouvoir identifier les patients atteints de FPP le plus précocement possible, en utilisant des tests objectifs et reproductibles afin de pouvoir prédire différents symptômes et savoir s'il y a indication à prescrire des médicaments antifibrosants.

Critères d'identification des FPP : Afin d'identifier les FPP, il est nécessaire d'avoir des critères précis car ces patients ont un risque élevé d'avoir des résultats pauvres. Les critères les plus utilisés ont été définis dans l'essai INBUILD. La définition de la progression sur les 24 derniers mois selon INBUILD est :

- Un déclin relatif de 10 % de la Capacité Vitale Forcée (CVF) supérieure ou égale aux prévisions ;
- Un déclin relatif entre 5 et 10 % de la CVF par rapport aux prévisions et une augmentation de l'extension de la fibrose au scanner ;
- Un déclin relatif entre 5 et 10 % de la CVF par rapport aux prévisions et une aggravation des symptômes respiratoires ;
- Une aggravation des symptômes respiratoires et une augmentation de l'extension de la fibrose au scanner.

Ces critères ont été plutôt admis après une étude de Maher *et al.*, sur 52 semaines avec des patients FPP faisant partie d'un groupe placebo montrant un déclin avéré de la CVF.

D'autres critères ont été décrits dans les recommandations de 2022 des groupes ATS/ERS/JRS/ALAT:

- Aggravation des symptômes

respiratoires

- Signes physiologiques de progression de la maladie :
 - Déclin absolu supérieur ou égal à 5 % de la CVF dans l'année de suivi ;
 - Déclin absolu supérieur ou égal à 10 % de la DLCO dans l'année de suivi.
- Signes radiologiques de progression de la maladie. Au moins un signe :
 - Augmentation accrue ou sévère de la bronchiectasie de traction ;
 - Nouvelle opacité en verre dépoli avec bronchiectasie de traction ;
 - Nouvelle réticulation fine ;
 - Augmentation accrue ou grossière d'une anomalie réticulaire ;
 - Nouvelle ou augmentation de rayon de miel ;
 - Perte de volume accrue des lobes pulmonaires.

Les FPP sont définies si les patients ont présenté au moins 2 des 3 critères la dernière année, sans rationnel clair.

Chevauchement de critères de FPP et impact de la survie, sans transplantation :

Selon Khor *et al.*, il n'existe pas de réelle différence entre la guideline de 2022 et l'essai INBUILD montrant la progression de la maladie. En effet, tous ces critères identifient des patients avec un haut risque de mortalité, qui est relativement similaire à la mortalité des patients souffrant de FPI.

Cela étant dit, la progression dépend du temps. Et comme l'ont montré Oldham

et al., certains critères sont retrouvés plus rapidement dans la progression de la maladie tels que le déclin relatif d'au moins 5 % de la CVF par rapport à la progression de la fibrose sur scanner.

Enfin, Wells *et al.* tentent de conseiller ce qui est important pour les cliniciens en utilisant le processus Delphi modifié afin de parvenir à un consensus. Les critères sont votés par les pneumologues sur une échelle de 7 paliers allant d'un fort désaccord à un fort accord ou de réponses binaires : oui/non.

Ainsi, selon les pneumologues interrogés, certains paramètres semblent plus pertinents que d'autres concernant la progression des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) tels que le déclin de la CVF ou de la DLCO, ou encore l'augmentation de la fibrose au scanner.

Consensus sur les périodes au cours desquelles la progression devrait être définie :

Un consensus a été conclu disant que la progression d'une fibrose pulmonaire (FP) est une progression indépendante du temps écoulé depuis le diagnostic. Cependant, il n'y a pas de consensus présentant une période minimale ou maximale pour évaluer la progression d'une FP, ni pour dire si une période spécifique au-delà de laquelle des changements de DLco, CVF, distance au TM6', capacité à l'effort, qualité de vie, volume pulmonaire total, fibrose au scanner, taux d'oxygène utilisé, poids

PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES (OU PID)

ou symptômes puissent définir une progression.

Qu'en est-il des traitements pour les FPP ? :

Le seul médicament recommandé pour les patients FPP selon la recommandation de 2022 est le nintédanib. Il n'existe pas pour l'instant d'évidence pour aucun autre traitement. Cela a été démontré dans l'étude INBUILD, comparant un groupe recevant le nintédanib et un groupe recevant un placebo. Le groupe recevant le médicament montre un moins grand déclin de la CVF, une différence de temps avant une exacerbation ou un décès, moins de dyspnée, moins de toux permettant une meilleure qualité de vie.

Il n'y a pas de régime uniforme qui puisse être appliqué à toutes les FPP. La direction initiale peut largement varier, dépendant de différents facteurs. Le traitement initial devrait être basé sur un premier diagnostic précis. Le choix de traitement dépend du diagnostic et doit être individualisé.

Pour savoir comment la maladie progresse, il est nécessaire d'effectuer des examens récurrents en analysant le patient cliniquement, en faisant une spirométrie, un scanner, un test de marche pour savoir si notre patient est dans un processus de déclin et ainsi pouvoir proposer un traitement antifibrosant pour permettre de ralentir ce déclin voire le stabiliser.

Afin de déterminer une décision de

traitement, il faut donc évaluer la progression de la maladie, la rapidité de sa progression et considérer d'autres facteurs comme l'âge du patient, ses comorbidités mais aussi ses préférences.

Conclusion : La progression de la maladie évaluée par une combinaison de critères ou de composants clés identifie les patients à risque de mortalité.

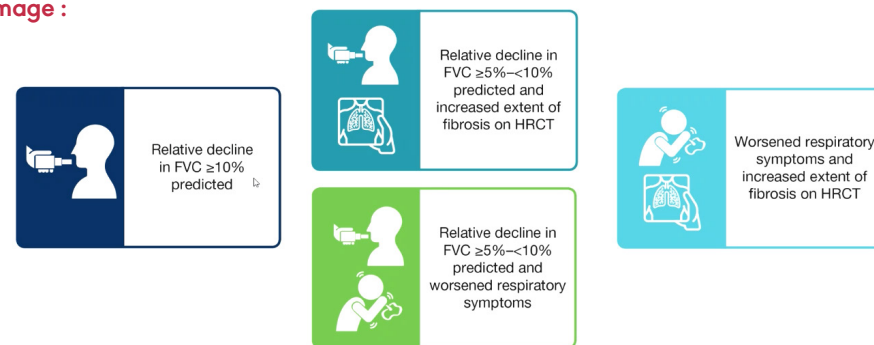
Une évaluation régulière de la fonction pulmonaire et du TDM thoracique est nécessaire pour identifier la FPP tôt ; elle devrait être adaptée au cas par cas.

Une tendance constante au déclin de la CVF est l'outil le plus robuste et le plus utile pour les cliniciens.

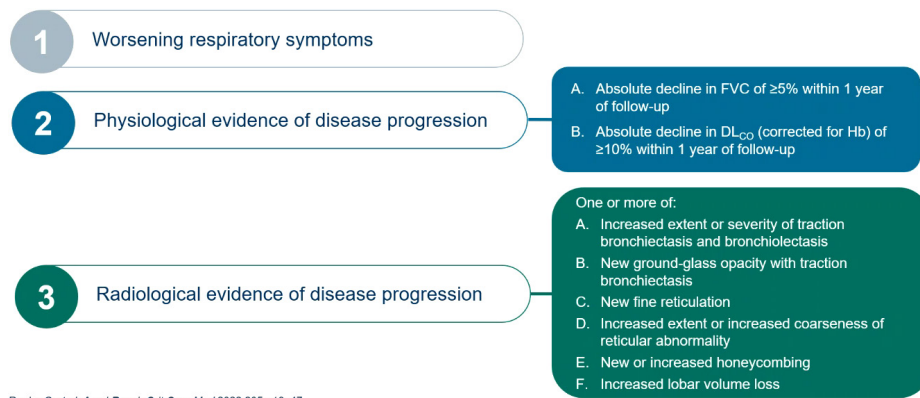
Le nintédanib réduit le déclin de la CVF et améliore la qualité de vie des patients. Les indications de traitement doivent être basées sur une évaluation précoce de la progression de la maladie du patient.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION Session 4609, Progressive pulmonary fibrosis: insights from expert group statements, Vincent Cottin (France)

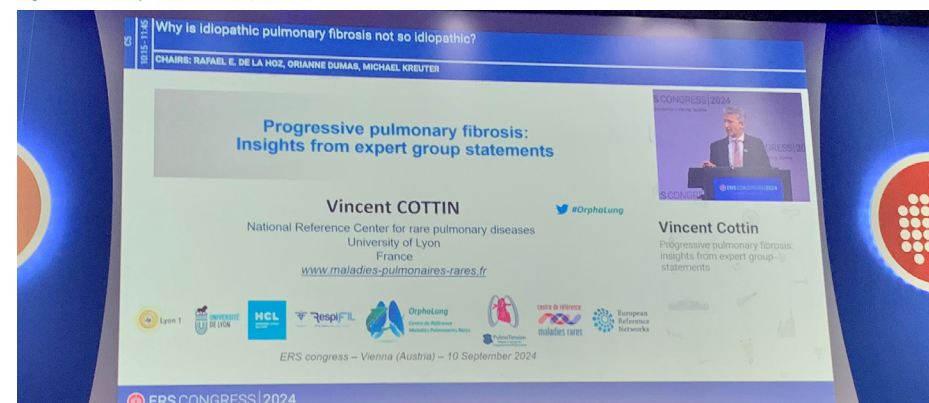
Image :



Flaherty KR, et al. *N Engl J Med*. 2019;381:1718–1727



Raghu G et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:e18–47



OA4694 - ÉVALUATION DE LA SANTÉ À L'ENTRÉE À L'ÉCOLE DES ENFANTS ATTEINTS DE NEHI

Par Elora Peulier-Maitre

Introduction et objectif : L'hyperplasie des cellules neuroendocrines (NEHI ou NeuroEndocrine cell Hyperplasia of Infancy) constitue une pneumopathie interstitielle rare qui apparaît chez les jeunes enfants. Les symptômes typiques sont une tachypnée, des signes de lutte respiratoires, des crépitations à l'auscultation pulmonaire, et une hypoxie. Le pronostic des enfants atteints de NEHI est connu pour avoir une évolution clinique et radiologique progressivement favorable. Cependant, certains symptômes persistent.

Dans ce cadre, le Dr Honorata Marczak (Pologne), présente les données cliniques et paracliniques des enfants atteints de NEHI suivis dans son centre, lors de leur entrée à l'école primaire, à l'âge de 6 ans.

Méthode : Inclusion des enfants déjà diagnostiqués pour un NEHI, et analyse des données cliniques, échographiques et fonctionnelles respiratoires de ces enfants à l'âge de 6 ans.

Resultats : 35 enfants ont été inclus, avec un âge moyen au diagnostic de 11 mois de vie.

Au diagnostic, 34 enfants (97 %) présentaient une tachypnée, 35 (100 %)

des signes de lutte respiratoire, et 34 enfants (97 %) des anomalies à l'auscultation (crépitations). 27 de ces enfants (soit 77 %) étaient hypoxiques au diagnostic avec nécessité d'une oxygénothérapie au long cours.

L'âge médian de résolution de la dyspnée était noté à 24 mois. L'âge médian d'arrêt de l'oxygénothérapie au long cours était de 36 mois.

Lors du bilan à l'entrée en école élémentaire, aucun enfant ne présentait de tachypnée, 3 enfants (9 %) avaient encore des signes de lutte respiratoire et, 23 enfants (66 %) avaient toujours des crépitations à l'auscultation. Même si aucun enfant n'avait plus d'oxygène au long cours au repos, 6 enfants (17 %) nécessitaient occasionnellement l'administration d'oxygène par les parents. La tolérance à l'exercice a été recueillie, et 12 enfants (soit 34 %) rapportaient une intolérance à l'exercice.

Autres résultats notables :

- 31 enfants ont eu une échographie pulmonaire et pour 25 d'entre eux (81 %) des lignes B et des irrégularités pleurales ont été identifiées ;
- 21 enfants sur les 31 testés présentaient

des anomalies aux oscillations forcées et 11 sur les 32 ayant fait une spirométrie avaient des anomalies : 6 une diminution de la CVF et du VEMS, 2 une diminution du rapport VEMS/CVF et une diminution du VEMS, 1 une diminution du VEMS isolée, 1 une diminution de la CVF isolée.

Conclusion : En conclusion, même si les principaux symptômes sont résolus, des anomalies cliniques et paracliniques demeurent identifiables chez les enfants atteints de NEHI à l'âge de l'entrée en élémentaire.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OA4694, School entry health assessment of children with NEHI, Honorata Marczak (Pologne)

OA3783 - ÉVALUATION DES PERFORMANCES ET VALIDATION DE L'E-LUNG DANS LA FIBROSE PULMONAIRE NON IDIOPATHIQUE

Par *Camille Fletcher*

Introduction : Le Brainomix 360 e-Lung, basé sur la scanographie et alimenté par l'intelligence artificielle, est un modèle déjà validé dans l'étude de la fibrose pulmonaire idiopathique et basé sur l'analyse de biomarqueurs spécifiques pour la pathologie. Néanmoins, la validation dans la fibrose pulmonaire non idiopathique nécessite une évaluation plus approfondie – ce qui a constitué l'objectif de cette étude.

Objectif : Évaluer l'e-Lung dans la fibrose pulmonaire non idiopathique et valider les seuils pronostiques à utiliser dans les études de cohortes.

Matériel et Méthode : Dans cette double étude de cohorte, des patients atteints de fibrose pulmonaire non idiopathique provenant de l'*Open Source Imaging Consortium* ont été inclus s'ils avaient eu un scanner dans les 12 semaines suivant l'évaluation de leur fonction pulmonaire de base. Le biomarqueur du score réticulovasculaire pondéré d'e-Lung (WRVS) a été testé pour déterminer les associations avec la mortalité et le déclin de la CVF sur les EFR des patients. Les analyses ont été validées dans une cohorte de patients recrutés de manière prospective dans le registre

CoWorker regroupant des Pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes. Des analyses de régression, des rapports de risque (HR) et des intervalles de confiance à 95 % ont été analysés.

Résultats : La cohorte comprenait 289 patients, âgés en moyenne de 65 ans, f = 135 (45 %).

Après ajustement en fonction de l'âge, du sexe et de la CVF, le WRVS était associé à la mortalité (HR 1,10, 1,05-1,14, $p < 0,001$) et à une tendance à la baisse de 10 % de la CVF (HR 1,09, 0,99-1,22, $p = 0,089$). Le seuil optimal de WRVS s'est avéré être de 10 % et, après ajustement pour les mêmes covariables, il a été associé à la mortalité (HR 2,24, 1,35-3,72, $p = 0,002$) et au déclin de la CVF (HR 3,68, 1,50-9,62, $p = 0,006$). La cohorte de validation comprenait 347 patients, âge moyen 67 ans, f = 155 (45 %). Le WRVS ajusté était associé à la mortalité (HR 1,15, 1,10-1,19, $p < 0,001$) et à une diminution de 10 % de la CVF (HR 1,07, 1,02-1,11, $p = 0,002$).

Le seuil prédéfini de 10 % WRVS était associé à la mortalité (HR 2,54, 1,70-3,81, $p < 0,001$) et au déclin de la CVF (HR 1,60, 1,07-2,37, $p = 0,02$).

Conclusion : Cette étude de validation utilisant 2 cohortes de patients atteints de fibrose pulmonaire non idiopathique valide la capacité d'e-Lung à réaliser un pronostic à partir d'un scanner de base avec une bonne applicabilité à la clinique des patients.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OA3783, Performance Evaluation and Validation of e-Lung in non-IPF fibrotic ILD, P. George (London, United Kingdom), K. Abbasi Dezfouli (Heidelberg, Germany), Y. Kou (Heidelberg, Germany), A. Sifostratoudaki (Oxford, United Kingdom), C. Fernandez (Oxford, United Kingdom), F. Ottink (Oxford, United Kingdom), W. Bou-Zeid (Oxford, United Kingdom), C. Rennison-Jones (Oxford, United Kingdom), S. Gerry (Oxford, United Kingdom), O. Joly (Oxford, United Kingdom), G. Harston (Oxford, United Kingdom), A. Devaraj (London, United Kingdom), M. Kreuter (Mainz, Germany)

PA4290 - NOUVELLE MUTATION DU GÈNE *LAMP3* ASSOCIÉE À UNE PRÉSENTATION CLINIQUE VARIABLE DE LA PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE (PID)

Par Yohan Soreze

Introduction et objectif : Les pneumopathies interstitielles diffuses sont des maladies chroniques graves qui affectent la fonction pulmonaire et qui peuvent évoluer vers le stade terminal et irréversible de la fibrose pulmonaire.

Les signes cliniques peuvent apparaître dès la période néonatale ou alors plus tard à l'âge adulte. Les aspects scanographiques sont assez caractéristiques et montrent en général des images de condensation et du verre dépoli, et parfois des zones de fibrose pulmonaire dans les stades avancés.

Bien que certaines PID restent d'étiologie inconnue, certaines d'entre elles sont d'origine génétique. La recherche de variants connus dans les différents gènes (par exemple les gènes des protéines du surfactant) fait partie des examens à visée étiologique.

Cette recherche peut se faire par séquençage NGS (Next Genome Sequencing) de panels de gènes déjà connus, ou via la réalisation d'exome ou de génome à la recherche de nouveaux gènes.

Les auteurs présentent ici l'étude d'une

famille consanguine dans laquelle plusieurs cas de PID ont été rapportés sans diagnostic étiologique.

Méthodes : Les individus symptomatiques ont bénéficié d'une analyse de séquençage d'exome en trio (individu malade et les deux parents) lorsque cela était possible. Les variants retrouvés ont été analysés avec un algorithme d'analyse génétique semi-automatique.

Résultats : Chez les individus symptomatiques, un variant homozygote dans le gène Lysosome-associated membrane protein 3 (*LAMP3*): NM_014398.4: c.862G>A; p.(Gly288Arg) a été identifié, et prédit comme pathogène selon les analyses de prédiction *in silico*. De façon très intéressante, seuls les individus de sexe masculin étaient symptomatiques dans cette famille. L'âge de début des symptômes variait de la période néonatale à l'âge adulte. Les signes respiratoires allaient de la dyspnée d'effort jusqu'à l'hypoxémie. Les scanners pulmonaires montraient des images typiques de PID avec des atteintes plus marquées chez les individus présentant des formes néonatales. Tous les individus hétérozygotes et toutes les femmes homozygotes étaient asymptomatiques.

Discussion et conclusion : Les auteurs ont décrit une famille au sein de laquelle un nouveau variant dans le gène *LAMP3* a été identifié. Ce variant est associé à une pneumopathie interstitielle diffuse quand il est présent à l'état homozygote. Les individus malades sont uniquement de sexe masculin.

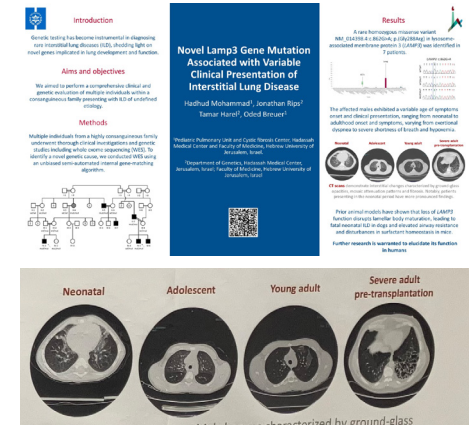
L'équipe de Dillard et *al.*, a décrit un variant récessif dans *LAMP3* chez le chien. Ils ont montré que ce variant entraînait un défaut de maturation des corps lamellaires et était associé à une PID de révélation néonatale. Pour rappel, les corps lamellaires jouent un rôle primordial dans le transport du surfactant à la surface alvéolaire.

Des études fonctionnelles sont nécessaires pour attester de la pathogénicité du variant NM_014398.4: c.862G>A; p.(Gly288Arg) dans *LAMP3* décrit ici.

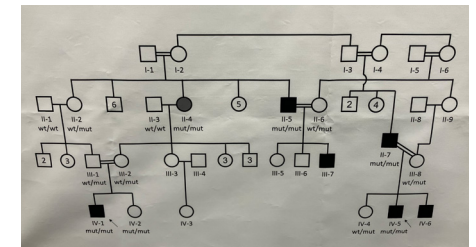
Des explorations complémentaires sont aussi nécessaires pour comprendre pourquoi seuls les individus de sexe masculin sont symptomatiques d'autant plus que ce gène est situé sur le chromosome 3 et non pas sur un gonosome.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA4290, Novel *LAMP3* Gene mutation associated with variable clinical presentation of Interstitial Lung Disease (ILD), Mohamad Hadhud (Israël)

Images :



Scanners thoraciques montrant des aspects typiques de pneumopathie interstitielle diffuse avec du verre dépoli et des aspects de fibrose pulmonaire.



Arbre généalogique de la famille : les carrés noirs représentent les individus masculins homozygotes et symptomatiques.

PA682 - LE TRASTUZUMAB-DERUXTECAN ASSOCIÉ AUX PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES DANS UNE LARGE COHORTE FRANÇAISE DES PATIENTS ATTEINTS D'UNE NÉOPLASIE MAMMAIRE HER 2+ OU AUTRES NÉOPLASIES HER 2+

Par *Christophe Marie-Sainte et Laura Stourm*

Contexte : HER2 est une protéine exprimée par les cellules avec un rôle important dans la régulation de la prolifération, de la différenciation et de la survie des cellules. Son altération par différents mécanismes, amplification ou mutation est majoritairement connue dans les cancers du sein mais aussi dans les cancers pulmonaires ou gastriques.

Le T-DXd (trastuzumab-déruxtécane) est un traitement contenant un anticorps monoclonal conjugué ciblant la protéine HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2). Il est utilisé dans certains cancers lorsqu'une anomalie du gène *HER2* est présente. Son efficacité a montré une nette amélioration de la survie des patients, rendant cette molécule indispensable au traitement de ces patients. Cependant, des cas de pneumopathies interstitielles (PID) associées au T-DXd ont été signalés (jusqu'à 16 %), pouvant avoir des conséquences néfastes voire fatales.

Objectif : L'objectif principal de cette étude était de déterminer l'incidence et le délai d'apparition de la pneumopathie interstitielle post trastuzumab-déruxtécane (T-DXd ILD). Les objectifs secondaires étaient de déterminer les caractéristiques cliniques, radiologiques, la sévérité, les

facteurs de risques ainsi que d'évaluer la prise en charge des TDXd ILD.

Méthode : Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective multicentrique regroupant 11 hôpitaux français, réalisée entre le 18/04/2019 et le 26/11/2023.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patients majeurs, traités par T-DXd dans le cadre d'une néoplasie localement avancée et/ou métastatique HER2 positif mammaire, pulmonaire, colorectal, jonction gastro-œsophagienne. 600 patients ont été inclus et tous les cas ont été examinés par deux pneumologues et un radiologue dans un centre d'expertise. Cette étude est centrée sur des patients atteints de pathologies néoplasiques avec mutation ou amplification HER2, localement avancées ou métastatiques (principalement sein, poumon, jonction gastro œsophagienne, côlon, rectum), traités par TDXd aux doses de 4,4, de 5,4 ou 6,4 mg/kg q3w.

Résultats : 600 patients traités par TDXd entre 2019 et 2023 ont été inclus, principalement de sexe féminin (95 %) et l'âge médian était de 60 ans. Un antécédent de traitement par radiothérapie était retrouvé chez 78 %

des patients et 54 % avaient déjà reçu un autre traitement ciblant HER2. Les sites les plus représentés étaient le cancer du sein (93 %), du poumon (3,8 %) et de l'estomac (2,2 %).

Au total, 67 patients (11,2 %) ont présenté une TDXd ILD avec un délai d'apparition médian de 2,73 mois (EI 2-4,13). Ce délai était plus court dans le cancer du sein, autour de 2 mois (EI 1,67-5,53). Lors de l'apparition de la TDXd ILD, le cancer primitif était considéré comme contrôlé dans 80 % des cas.

Les symptômes cliniques les plus courants étaient la dyspnée (47,8 %) et la toux (27 %). Le modèle radiologique le plus fréquemment retrouvé était une pneumopathie organisée dans 52 % des cas. L'atteinte était asymptomatique dans 51 % des cas et les facteurs de risques identifiés étaient un tabagisme actif ($p = 0,024$) et un antécédent de pneumopathie interstitielle ($p < 0,001$).

Le scanner thoracique montrait le plus souvent des lésions à type d'opacités en verre dépoli (87 %), épaississements des septas (85 %), opacités alvéolaires (61 %), dilatation de bronches (13 %). Au total, ces lésions formaient un pattern de pneumopathie organisée (52 %), de pneumopathie d'hypersensibilité (9 %), de dommages alvéolaires diffus (DAD) dans 9 % des cas et l'atteinte était inclassable dans 28 % des cas.

L'atteinte était considérée comme modérée à sévère (grade 3-4) dans 10 % des cas ($n = 7$) et l'évolution jusqu'au décès (grade 5) dans 9 % des cas ($n = 6$), dont 4 patients avec un motif de DAD à l'imagerie. Lors de la survenue de TDXd ILD, la première mesure thérapeutique prise était la suspension du traitement (75 %, $n = 50$), suivie de l'introduction d'une corticothérapie (49 %, $n = 33$). L'évolution de la TDXd ILD était favorable dans 34,9 % ($n = 22$) des cas, complètement favorable dans 15,9 % des cas ($n = 10$), fatale dans 9 % des cas. Une tentative de réintroduction du TDXd a eu lieu chez 29,5 % des patients ($n = 18$) avec une rechute de l'atteinte interstitielle chez 6 d'entre eux (42,9 %).

Discussion et conclusion : En conclusion, la présence d'une atteinte interstitielle préexistante est un facteur de risque de TDXd ILD. Une détection précoce de la TDXd ILD permettant une prise en charge adaptée (suspension du TDXd, corticothérapie) permet d'améliorer le devenir des patients.

Il s'agit de la première étude de grande échelle non asiatique sur les PID induites par le T-DXd, elle souligne l'importance d'une surveillance accrue et rapprochée surtout chez les patients présentant un motif radiologique de DAD, de pronostic péjoratif. Les patients ayant des antécédents de pneumopathies interstitielles toutes causes confondues présentent un surrisque de développer

étroite des patients sous T-DXd pour permettre un diagnostic et une prise en charge précoces des PID.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA1565, Comparative risk of interstitial lung disease (ILD) among Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) and other anti-breast cancer drugs: a VigiBase pharmacovigilance study approach, K. Bihan (Paris, France), L. Elu (Paris, France), A. Canellas (Paris, France), M. Benderra (Paris, France), P. Gougis (Paris, France), J. Gligorov (Paris, France), B. Lebrun-Vignes (Paris, France), J. Cadranel (Paris, France), L. Elu (Paris, France)

Images :

ERS CONGRESS 2024
 5-11 September Vienna, Austria

Comparative Risk of Interstitial Lung Disease (ILD) Among Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) and Other Anti-Breast Cancer Drugs: A VigiBase Pharmacovigilance Study Approach
 K. Bihan¹, L. Elu², A. Canellas², M. A. Benderra³, P. Gougis⁴, J. Gligorov², B. Lebrun-Vignes¹, J. Cadranel²

¹Department of Pharmacology Regional Pharmacovigilance Center, APHP, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France; ²Department of Pneumology and Thoracic Oncology, Tenon Hospital, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (APHP) Sorbonne Université, Paris, France; ³Department of Medical Oncology, Tenon Hospital, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (APHP) Sorbonne Université, Paris, France; ⁴Sorbonne Université, INSERM, UMRS1163, Centre de Recherche en Pharmacologie, Université de Paris, Paris, France

Introduction

- Chemotherapies are among the primary contributors to interstitial lung disease (ILD).
- This study focuses on comparing ILD reports associated with Trastuzumab Deruxtecan and other anti-breast cancer drugs using data from VigiBase, the WHO (World Health Organization) pharmacovigilance database.

Objectives

To evaluate the comparative risk of ILD associated with T-DXd versus other anti-breast cancer drugs.

Methods

Database: VigiBase/VigiLyze

- Time Frame:** Data up until 5 February 2024.
- Adverse Event Term:** Interstitial lung disease (MedDRA version 24.0, Preferred Term [PT] Level)

Analysis approach

- A disproportionality analysis was conducted to evaluate safety signals for ILD using the information component (IC) and its lower endpoint of a 95% credibility interval (IC0.25).
- An IC0.25-D was considered statistically significant.
- Key metrics focused on were IC and IC0.25.

Results

Incidence and Risk Metrics - Figure 1

- With an IC0.25 of 5.6, T-DXd is the drug most strongly associated with ILD compared to other anti-breast cancer drugs ($p < 0.001$). None of the other drugs exceeded an IC0.25 of 3.6.
- Specifically, pertuzumab, trastuzumab alone and trastuzumab emtansine have IC0.25 values of 2.9, 3.0, and 3.3 respectively.

Figure 2: Main Targeted Anti-Breast Cancer Drugs IC 0.25

Drug	IC0.25 Value
Trastuzumab deruxtecan	5.6
Trastuzumab emtansine	3.3
Trastuzumab	3.0
Pertuzumab	2.9

Figure 3: Risk of Interstitial Lung Disease: Information Component Comparison Among Anti-Breast Cancer drugs

Table 1: Summary of T-DXd-ILD Reports

Characteristic	Value
Total Reports of T-DXd-ILD	734
Sex Ratio (Women/Men)	18
Mean Age	59 years
Average Time to Onset	130 days
ILD as Only Suspect Drug	97%
Mortality Rate	15%
ILD Recurrence on Rechallenge	15%

Figure 3: Severity of T-DXd-ILD Reports

Severity	Percentage
Serious Reports	71.2%
Non-Serious Reports	28.8%

Conclusion

- The VigiBase analysis indicates that T-DXd is the drug most strongly associated with the occurrence of ILD compared to other anti-breast cancer drugs, showing a high frequency of serious cases and mortality.
- Early detection and individualized analysis of T-DXd-ILD cases are paramount for improving patient outcomes

PA699 - RITUXIMAB DANS LE TRAITEMENT DES PNEUMOPATHIES D'HYPERSENSIBILITÉ (PHS) RÉFRACTAIRES AUX TRAITEMENTS CONVENTIONNELLS

Par Georges Helou et Christophe Marie-Sainte

Contexte : Le traitement standard des pneumopathies d'hypersensibilité (PHS) repose sur l'éviction de l'agent causal et malgré un niveau de preuve faible, sur l'introduction d'un traitement immunosuppresseur. En l'absence de réponse à ces deux mesures thérapeutiques, il existe peu d'options de traitement. Le recours au rituximab (RTX) pourrait être une option thérapeutique dans le traitement des pneumopathies d'hypersensibilité.

Tous les patients suivis pour une PHS traitée par RTX ont été inclus. Les mesures de CVF, du VEMS et de la DLCO 6 mois avant l'initiation du RTX étaient comparées aux données 6 mois après le RTX. Les événements indésirables en lien avec le traitement ont été recueillis.

Résultat : 22 patients ont été inclus, principalement de sexe féminin (72,7 %, n = 16). L'âge médian était de 72 ans et le score ILD-GAP médian était 3,5 EI [3 ; 5]. Le dosage des précipitines était positif à des antigènes aviaires dans 81,8 % des cas (n = 18) et à une moisissure pour 22,7 % des cas (n = 5). Tous les patients avaient une imagerie compatible (86,4 %, n = 19) ou typique (13,6 %, n = 3) de PHS. Des lésions de fibrose étaient présentes dans 90,9 % des cas (n = 20). Une lymphocytose > 30 % dans le LBA était retrouvée dans 59,1 % des cas (n = 13) avec un taux médian de 30,5 % EI [12,9 ; 51,8]. Avant l'introduction du RTX, tous les patients avaient déjà reçu une corticothérapie (CT), 95,5 % (n = 21) avaient reçu un traitement par mycophénolate mofétil, 86,4 % (n = 19) par azathioprine, 22,7 % (n = 5) par cyclophosphamide. Lors de l'introduction du RTX, 59,1 % (n = 13) des patients recevaient une CT seule, 9 % (n = 2) recevaient un traitement antifibrosant (AF)

Objectif : Évaluer l'effet du rituximab sur la capacité vitale forcée (CVF), le volume expiratoire forcé en une seconde (FEV1), la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) et les événements indésirables chez les patients atteints de PHS.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle réalisée entre janvier 2013 et décembre 2023. La population étudiée comprend des patients suivis dans une clinique des maladies pulmonaires de deux centres, diagnostiqués avec une PHS réfractaire aux traitements conventionnels et ayant bénéficié d'une thérapie de sauvetage avec le rituximab. 22 patients ont été inclus dans l'étude.

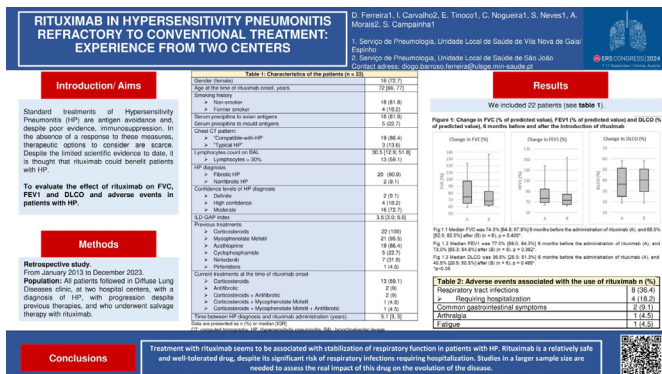
et autant recevaient une association CT et AF. Le délai médian entre le diagnostic de PHS et le début du traitement par RTX était de 5,1 ans EI [3 ; 5]. La CVF médiane mesurée 6 mois avant RTX était de 74,5 % EI [64,8 % ; 97,8 %] contre 68,5 % EI [62,0 % ; 82,5 %] 6 mois après, sans différence significative (p = 0,400). Le VEMS médian mesuré 6 mois avant RTX était de 77,0 % EI [69 % ; 94,3 %] contre 73 % EI [65,3 % ; 84,8 %] 6 mois après, sans différence significative (p = 0,362). La DLco médiane mesurée 6 mois avant RTX était de 36,5 % [25,0 % ; 51,3 %] contre 40,5 % EI [29,5 % ; 50,5 %] 6 mois après, sans différence significative (p = 0,465). Sous RTX, 36,4 % (n = 8) ont présenté une infection respiratoire, dont la moitié avec nécessité d'hospitalisation. Les événements indésirables associés à l'utilisation de rituximab ont été aussi révélés : 36,4 % des patients ont développé une infection des voies respiratoires, parmi lesquels 18,2% ont nécessité une hospitalisation. De plus, 9,1 % ont présenté des symptômes gastro-

intestinaux, 4,5 % des arthralgies et 4,5 % une fatigue.

Conclusion : Le traitement par RTX semble associé à une stabilisation de la fonction respiratoire chez les patients atteints de PHS. Le traitement était relativement bien toléré, malgré un risque d'infection respiratoire pouvant nécessiter une hospitalisation. Des études sur un échantillon de taille plus importante sont nécessaires pour évaluer l'impact réel de ce médicament sur l'évolution de la maladie.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA699, *Rituximab in Hypersensitivity Pneumonitis refractory to conventional treatment: experience from two centers*, D. Ferreira (Vila Nova De Gaia, Portugal), I. Carvalho (Porto, Portugal), E. Tinoco (Vila Nova de Gaia, Portugal), C. Nogueira (Vila Nova de Gaia, Portugal), S. Neves (Vila Nova de Gaia, Portugal), A. Morais (Porto, Portugal), S. Campinha (Vila Nova de Gaia, Portugal).

Image :



OA1865 - UTILISATION DE PARCOURS STANDARDISÉS POUR AMÉLIORER LA RAPIDITÉ DES SOINS EN CAS DE PID ET ÉTUDE DES DÉLAIS D'ATTENTE ACCEPTABLES POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE PID

Par Katia Belozertseva

Contexte : Les retards dans le diagnostic et le traitement de la pneumopathie interstitielle (PID) ont des conséquences néfastes pour les patients : réduction de la fonction pulmonaire, la durée du traitement antifibrotique et raccourcissement du délai jusqu'au décès du patient. Des parcours standardisés avec un calendrier clair sont utilisés dans d'autres spécialités médicales pour améliorer les soins et réduire les délais. La mise en place de ces méthodes pourrait être intéressante à étudier dans le cadre de cette pathologie.

Objectif : Cette étude avait deux objectifs :

- Examiner la bibliographie concernant les parcours et les calendriers de prise en charge surtout pour les formes progressives de PID qui peuvent être éligibles au traitement ;
- Suivre les patients de l'hôpital Wythenshawe à Manchester, Royaume-Uni (centre tertiaire de PID) pour identifier les délais cliniques acceptables d'attente pour le diagnostic et les soins.

Méthode : Deux stratégies de recherche ont été adoptées ici :

- La recherche sur Medline et Embase était effectuée par les termes Maladie pulmonaire interstitielle* ET ("voie de référence*" OU "voie diagnostique*"

OU "voie patient*" OU "voie clinique*") corrélés avec IPF, PFILD, délai ou le temps d'attente et termes similaires utilisés dans Google ;

- Des enquêtes numériques ont été envoyées à 200 patients du groupe de PID, 64 patients ont répondu et les résultats ont été analysés dans Excel.

Résultats : L'emploi de parcours standardisés pourrait se révéler être bénéfique en réduisant les complications, les coûts et la durée du séjour. Le temps d'attente de 2 semaines en oncologie peut réduire les délais. Aucun parcours standardisé n'a été identifié dans la PID. Les délais d'attente du premier rendez-vous clinique variaient de 15 à 90 jours ouvrables. Les délais d'attente du premier rendez-vous clinique étaient acceptables pour < 1 mois (51,6 % patients) ou de 1 à 3 mois (45,3 % patients) et le délai entre le premier rendez-vous clinique et le traitement était acceptable pour < 1 mois (50 % patients) ou de 1 à 3 mois (27,4 % patients). Les patients attendent en moyenne 13,6 semaines avant un premier rendez-vous à l'hôpital au Royaume-Uni.

Conclusion : Les patients et les cliniciens peuvent bénéficier de suivis ciblés ce

qui peut réduire les délais d'attente. Les délais étudiés sont conformes aux objectifs britanniques et internationaux, mais le temps d'attente est supérieur à ces objectifs en raison de l'augmentation des demandes. Les suivis standardisés peuvent améliorer la planification des ressources des services de PID et garantir des soins homogènes.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OA1865, Use of standardised pathway times to improve timely care in ILD and what waiting times are acceptable to ILD patients, Max Haupt, Sian McIntock, Jenna Swale, Holly Montgomery, Helen Morris, Cristina Avram

SESSION 110 - POUR OU CONTRE : TRAITER LES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES (PID) ASSOCIÉES AUX COLLAGÉNOSES DÈS LE DIAGNOSTIC ?

Par Elise Puel

La sclérodémie systémique est une pathologie rare, qui touche 1/10 000 personnes. Le diagnostic repose sur les critères ACR EULAR et la maladie est classée en deux entités selon l'étendue de la fibrose cutanée : la sclérodémie systémique cutanée limitée ou cutanée diffuse. Cette forme se complique le plus fréquemment de fibrose pulmonaire progressive. La question posée aujourd'hui est : doit-on introduire un traitement dès le diagnostic de PID ?

Les arguments « pour » : Le Dr Vanessa Smith, rhumatologue, explique pourquoi elle traite systématiquement les patients atteints d'une pneumopathie interstitielle diffuse même peu étendue dans un contexte de sclérodémie, que le patient soit symptomatique ou non.

Une PID significative cliniquement est définie par une CVF et/ou une DLCO \leq 55 % ou un déclin de CVF ou DLCO \geq 15 %. Sur 15 ans, 42 % des patients atteints d'une sclérodémie systémique diffuse développeront une PID cliniquement significative, contre 22 % seulement des patients atteints d'une sclérodémie systémique limitée.

Une atteinte pulmonaire extensive (définie

selon les critères de Goh par une atteinte de plus de 20 % du parenchyme) constitue une indication non discutable à traiter, puisque la survie des patients avec une atteinte pulmonaire définie comme extensive est moins bonne (50 % de survie à 5 ans).

En revanche, doit-on traiter les patients dès le diagnostic lorsque l'atteinte est peu étendue (moins de 20 % du parenchyme pulmonaire) ?

Le Dr Vanessa Smith répond très clairement à la question : oui, si les facteurs de risques de développer une PID progressive sont présents. Ces facteurs de risque sont : un diagnostic de sclérodémie datant de moins de 7 ans, si la sclérodémie est cutanée diffuse, si le patient est un homme, s'il est afro-américain, si la sclérodémie est associée à des anticorps anti-topoisomérase I, s'il existe un retentissement fonctionnel avec une CVF et une DLCO diminuées, si le score de Rodnan est élevé, ou s'il existe un reflux gastro-œsophagien en lien avec une atteinte digestive de la sclérodémie. La justification principale de sa réponse repose sur une étude publiée en 2024 par Hoffman-Vold *et al.*, qui a montré que 50 % des décès des patients atteints

PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES (OU PID)

d'une PID associée à une sclérodémie présentaient une atteinte de moins de 20 % du parenchyme l'année précédente. De plus, les traitements utilisés dans le cadre des atteintes pulmonaires de la sclérodémie fonctionnent également pour les autres aspects cliniques de la maladie, par exemple le mycophénolate mofétile pour les atteintes cutanées ou articulaires notamment.

Certains s'inquiéteront des infections en lien avec l'utilisation des immunosuppresseurs par excès. Pourtant, dans l'étude de De Lorenzis, publiée dans l'AJRCCM en 2024, qui concernait une population de 245 malades atteints d'une PID associée à une sclérodémie, seulement 2 patients sur 26 étaient décédés d'une infection pulmonaire quand 19 étaient décédés d'une complication en lien avec l'atteinte parenchymateuse de la maladie.

En conclusion, le Dr Vanessa Smith explique traiter ses patients atteints de PID associée à une sclérodémie même peu étendue, même asymptomatique, pour les raisons suivantes : la moitié des PID-SSc avaient une atteinte limitée un an avant leur décès et ces formes peuvent également progresser. Par ailleurs, les traitements immunosuppresseurs utilisés agissent également sur les autres atteintes de la sclérodémie et ne provoquent pas de surmortalité en lien avec des infections.

Les arguments « contre » : Le Dr Paolo

Spagnolo explique, lui, pourquoi il ne traite pas les patients atteints d'une PID peu étendue.

Les fibroses pulmonaires associées aux connectivites et notamment à la sclérodémie systémique évoluent de façon plus progressive et plus hétérogène que la fibrose pulmonaire idiopathique par exemple. La première question n'est donc pas quand faut-il traiter mais plutôt : faut-il traiter tous les patients ?

Il existe des critères qui suggèrent de traiter les patients atteints d'une SSc-PID, dont : CVF inférieure à 80 % associée à une atteinte parenchymateuse quelle que soit l'extension, une atteinte de 20 % ou plus du parenchyme pulmonaire, une atteinte de 10 % ou plus du parenchyme pulmonaire s'il existe une altération des paramètres fonctionnels respiratoires associée, ou des patients à haut risque (SSc cutanée diffuse) même si l'atteinte parenchymateuse est de moins de 10 %, chez les patients présentant une aggravation de la fibrose pulmonaire avec symptômes ou diminution des paramètres fonctionnels respiratoire.

Mais certains patients ne devraient pas être traités, par exemple ceux dont l'atteinte parenchymateuse évolue depuis longtemps et reste stable, ceux ayant une sclérodémie associée à des anticorps anti-centromères, ceux avec une DLCO conservée, et ceux avec une atteinte

parenchymateuse de moins de 20 % sans symptômes.

De plus, il existe plusieurs rythmes de déclin de la fonction respiratoire, certains plus rapides que d'autres. L'évolution de la CVF sur 5 ans a été évaluée chez 535 patients atteints de SSc-PID non traités, tous issus de la base de données EUSTAR. Seulement 3 % ont été identifiés comme « à progression rapide », 13 % stables la première année puis déclin progressif, 8 % avec déclin progressif et 63 % avec une fonction respiratoire stables ou en amélioration. Doit-on donc prendre le risque de traiter plus de la moitié des patients de façon excessive ?

En conclusion, l'évolution de l'atteinte respiratoire chez les patients sclérodermiques est très hétérogène, certains progressant très rapidement, quand d'autres restent stables ou

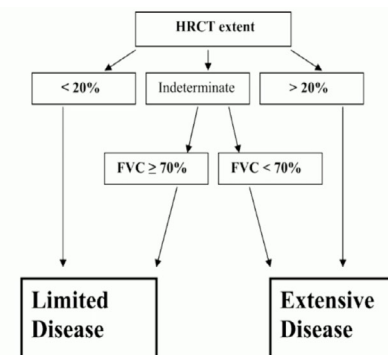
s'améliorent dans le temps. Les critères exacts déterminant le timing pour l'introduction d'un traitement immunomodulateur n'ont pas encore fait consensus mais il est suggéré d'introduire le traitement chez les patients symptomatiques ayant des facteurs de risque de progression de la PID. Il conseille de ne pas traiter tous les patients mais de traiter les bons patients au bon moment.

En conclusion : Le moment idéal pour initier les traitements représente un défi : il s'agit de trouver un équilibre entre éviter un traitement excessif et ne pas manquer la fenêtre thérapeutique optimale.

Source : Congrès ERS 2024 Session 110, *Should connective tissue-related interstitial lung diseases be treated at the earliest opportunity?*, Vanessa Smith (Belgium), Paolo Spagnolo (Italy)

Image :

FLOW DIAGRAM OF LIMITED/EXTENSIVE STAGING SYSTEM



Goh NSL, et al. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:1248-54

OA1066 – SURVIE DES ENFANTS ATTEINTS DE PID À L'ÂGE ADULTE

Par Elora Peulier-Maitre

Introduction : Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) sont plus rares chez les enfants que chez les adultes, mais une meilleure sensibilisation au diagnostic permet de découvrir davantage de cas. Si le pronostic des enfants atteints de PID est souvent mauvais, de plus en plus, survivent désormais à l'âge adulte.

Cette étude vise donc à décrire les caractéristiques des enfants atteints de PID qui survivent à l'âge adulte et à identifier la prise en charge de ces patients en centres experts adultes.

Méthodes: Il s'agit d'une étude européenne multicentrique, observationnelle et rétrospective, menée entre janvier et juillet 2023 dans 34 centres spécialisés. Elle inclut des patients adultes (> 18 ans) diagnostiqués d'une PID dans l'enfance et toujours suivis à l'âge adulte.

Résultats : 244 patients ont été identifiés, avec, plus fréquemment retrouvés : groupe sarcoïdose/hémossidrose/troubles du tissu conjonctif/vascularites (35 % des patients), groupe troubles liés au surfactant (21 % des patients), groupe bronchiolite oblitérante/pneumopathie d'hypersensibilité (14 % des patients), et groupe PID idiopathiques (13 %).

Parmi les patients inclus, 93 % sont suivis en centre pour adultes. L'âge moyen au diagnostic est de 12,5 ans. Un tiers des patients nécessitent de l'oxygène et 60 % sont sous corticothérapie au moment de l'étude. La plupart des patients présentent une altération de la fonction respiratoire (VEMS et DLCO notamment), et 22 % sont en évaluation pré-transplantation pulmonaire.

Dans 9,8 % des cas, le diagnostic a été précisé grâce à des techniques moléculaires, histologiques ou radiologiques. Une modification du traitement est retrouvée chez 16 % des patients. L'évaluation dans les centres pour adultes a souvent conduit à l'introduction de nouveaux traitements, comme les antifibrosants non autorisés pour les enfants, ainsi qu'à des ajustements des traitements immunomodulateurs.

Conclusion : Les résultats de cette étude tendent à révéler un fait de taille dans l'amélioration de la prise en charge des pneumopathies interstitielles diffuses en Europe. Ce fait maintenant avéré est qu'une population non négligeable de patients adultes survivants de pneumopathies interstitielles diffuses diagnostiqués dans l'enfance doit être

prise en compte à travers l'Europe, et que seuls quelques-uns continuent à être suivis dans des centres pédiatriques. Or, ces patients continuent de présenter une perte significative de leur fonction pulmonaire.

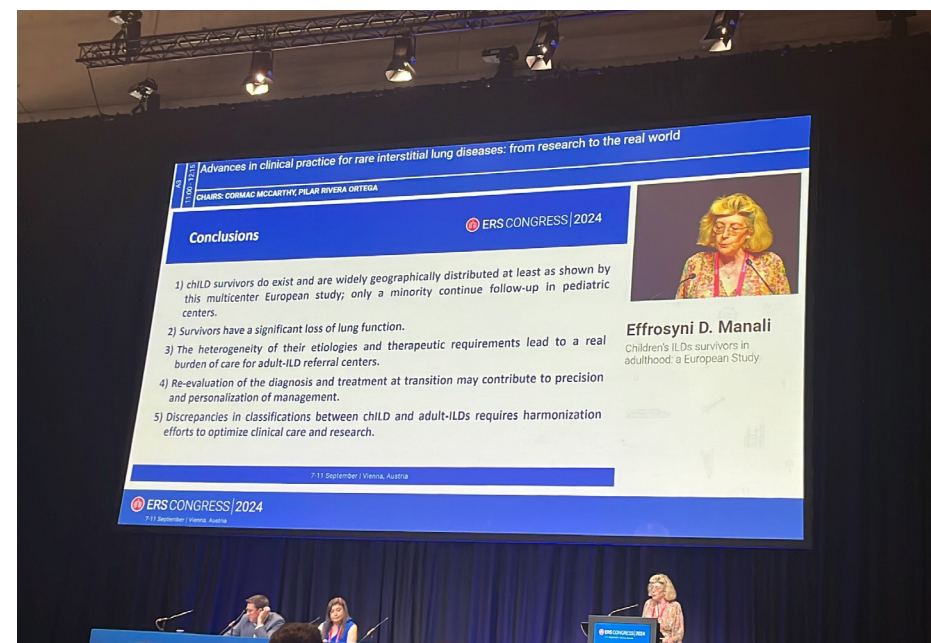
Il existe donc un besoin important d'une poursuite efficace de la prise en charge pour cette catégorie de patients. Néanmoins, l'hétérogénéité des étiologies et des besoins thérapeutiques de ces patients peut représenter un défi important pour les centres spécialisés dans la proposition de mesures de prise en charge adéquates.

Une solution serait centrée sur la réévaluation des diagnostics et des traitements lors de la transition vers l'âge adulte, ce qui contribuerait à une prise en charge plus précise et personnalisée.

Une harmonisation des classifications entre PID pédiatriques et adultes est donc nécessaire pour améliorer les soins cliniques et la recherche à ce sujet.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OA1066, Children's ILDs survivors in adulthood: a European Study, Effrosyni D. Manali (ELLINIKO, Greece)

Image :



SESSION 283 - NOUVELLES STRATÉGIES DE PRISE EN CHARGE DE LA FIBROSE PULMONAIRE

Par Tahani Ibrahim

OA2860 : EFFETS DE L'ANTAGONISME DU RÉCEPTEUR À L'ACIDE LYSOPHOSPHATIDIQUE 1 - LPA1

Introduction, objectif et méthode : Cette étude constitue une analyse exploratoire d'un essai clinique de phase II évaluant l'effet du BMS-986278, un antagoniste du récepteur LPA1, chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et de fibrose pulmonaire progressive (FPP). Le LPA1 est impliqué dans la pathogenèse de la fibrose pulmonaire, notamment dans les lésions épithéliales et l'inflammation conduisant à la fibrose. L'essai randomisé a comparé l'effet de deux doses de BMS-986278 (30 mg et 60 mg) à un placebo sur divers biomarqueurs de l'inflammation et de la fibrose chez des patients FPI et PFF sur une durée de 26 semaines.

Résultats : Les résultats montrent que le traitement avec BMS-986278 60 mg a significativement amélioré les biomarqueurs de l'atteinte épithéliale et de la fibrose dans la cohorte FPI, notamment une augmentation de l'adiponectine et une réduction de la MMP-7 (marqueur de la dégradation du tissu conjonctif) et du TNC (ténascine C, associée à la fibrose). Dans la cohorte PFF, le BMS-986278 a également entraîné une réduction

des marqueurs d'inflammation tels que VCAM-1 et YKL-40, renforçant l'efficacité de l'antagonisme du LPA1. L'analyse de sécurité a montré que le traitement était bien toléré.

Conclusion : Ces résultats indiquent que l'inhibition du LPA1 par BMS-986278 pourrait avoir un effet thérapeutique potentiel pour ralentir la progression de la fibrose pulmonaire et suggèrent que ces biomarqueurs pourraient être utilisés pour surveiller la réponse au traitement dans de futurs essais cliniques.

OA2859 : ESSAI CLINIQUE DE BULOXIBUTID - AGONISTE DES RÉCEPTEURS À L'ANGIOTENSINE II TYPE 2 DANS LA FPI

Introduction et objectif : Cette présentation décrit un essai clinique de phase II, AIR, portant sur le buloxibutid, un agoniste sélectif des récepteurs à l'angiotensine II de type 2 (AT2R), chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). La FPI est une maladie pulmonaire fatale caractérisée par une formation de fibrose progressive. Le buloxibutid vise à activer une voie de réparation en amont, en stimulant les cellules épithéliales pour limiter la progression de la fibrose.

Méthode et résultats : L'essai ouvert de 36 semaines a inclus 52 patients atteints de FPI (32 avec un motif de pneumonie interstitielle usuelle probable). Le traitement a stabilisé et amélioré la capacité pulmonaire fonctionnelle (FVC), avec une augmentation moyenne de 27 mL à 36 semaines chez les patients ayant une FPI probable, et de 321 mL chez ceux avec une FPI typique. Une réduction des niveaux de TGF- β 1 et une augmentation de MMP-13 ont été observées, indiquant une réduction de la fibrose et un remodelage tissulaire.

Conclusion : Les résultats suggèrent que le buloxibutid stabilise la fonction pulmonaire et diminue la progression de la fibrose. Le profil de sécurité était également excellent, avec peu d'effets secondaires graves. Les données montrent que le buloxibutid pourrait être un candidat prometteur pour modifier la progression de la FPI en réparant partiellement les alvéoles et en réduisant l'accumulation de fibrose.

OA2863 : DÉVELOPPEMENT ET ÉVALUATION D'UN OUTIL D'APPRENTISSAGE AUTOMATIQUE POUR DIFFÉRENCIER LA FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE (FPI) DES AUTRES MALADIES PULMONAIRES INTERSTITIELLES (MPI) DANS UNE ÉTUDE NATIONALE JAPONAISE

Introduction et objectif : Cette présentation décrit une étude japonaise visant à

affiner un algorithme d'apprentissage automatique pour différencier la fibrose pulmonaire idiopathique des autres maladies pulmonaires interstitielles en utilisant des données non invasives.

Méthode : L'étude utilise la base de données PROMISE, qui regroupe des patients à travers 133 hôpitaux. L'algorithme est évalué en se basant sur la segmentation sémantique des images HRCT (tomodensitométrie à haute résolution) et des données cliniques telles que les tests de fonction pulmonaire et les marqueurs biologiques.

Résultats et conclusion : Les résultats montrent une précision de 83,6 % pour la différenciation de l'FPI des autres MPI après ajout des données cliniques. L'outil offre une méthode de diagnostic rapide et efficace, réduisant la dépendance aux méthodes invasives telles que la biopsie pulmonaire. L'étude conclut que cette approche est une avancée significative dans le diagnostic des MPI, offrant une alternative fiable aux méthodes traditionnelles.

Source : Congrès ERS 2024 Session 283, Novel management strategies in pulmonary fibrosis, Toby M Maher (United States of America), Cecilia Ganslandt (Sweden), Taiki Furukawa (Nagoya, Japan)

OA2858 - L'IMPORTANCE DE L'INTERVENTION DIÉTÉTIQUE CHEZ LES PATIENTS MALNUTRIS AYANT UNE PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE DIFFUSE

Par Victor De Ryck, Tahani Ibrahim et Yohan Soreze

Introduction : La malnutrition a un impact global dans la santé des individus, notamment chez les patients atteints de pneumopathies interstitielles diffuses (PID). La proportion de patients suivis pour une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) souffrant de malnutrition est difficile à évaluer. Les chiffres varient de 9 % à 55 %. Les patients ayant un poids excessivement bas (IMC < 18,5 kg/m²) ou ayant perdu plus de 5 % de leur poids ont une survie plus faible, indépendamment de la sévérité de la maladie.

L'impact de la prise en charge diététique a été montré pour améliorer la qualité nutritionnelle, ainsi que la qualité de vie chez les patients en malnutrition dans différentes études de cohorte de maladies chroniques, notamment dans le cancer. L'impact du rôle d'un diététicien dans la PID reste cependant inconnu.

Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer le besoin en intervention diététique spécifique chez les patients suivis pour une PID, d'évaluer la faisabilité d'une telle intervention sous forme d'un essai clinique et enfin de mesurer l'impact de cette intervention diététique spécifique sur les patients suivis pour une PID et

souffrant de malnutrition.

Méthode : Il s'agit d'une étude randomisée de 12 semaines chez des patients en malnutrition ou à risque de malnutrition. Les critères d'identification des patients à risque de malnutrition ou souffrant déjà de malnutrition sont :

- IMC > 20 kg/m² (ou 21 kg/m² chez les patients de plus de 75 ans) ;
- Perte de poids involontaire supérieure à 5 % du poids de référence au cours de l'année précédant l'inclusion dans l'essai ;
- Perte de poids involontaire supérieure à 2 kg (si IMC normal) au cours de l'année précédant l'inclusion dans l'essai.

Randomisation dans deux bras : un bras interventionnel avec mise en place d'un programme nutritionnel spécifique pendant 12 semaines, un bras contrôle sans intervention spécifique.

Critère de jugement principal : faisabilité de l'inclusion des patients et de la poursuite de l'adhésion aux mesures diététiques. Les critères d'évaluation secondaire sont le changement de poids, la qualité de vie et les changements rapportés sur le bien-être des patients.

Au total, 40 patients ont été randomisés dont 19 dans le groupe interventionnel. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes. Sur les 12 derniers mois, les patients sélectionnés ont perdu en moyenne 8 kg, mais leur IMC reste normal.

Résultats : Entre juillet 2023 et janvier 2024, 40 patients ont été randomisés dans l'unité de PID du Royal Brompton Hospital, avec 19 patients inclus dans le groupe interventionnel et 21 patients inclus dans le groupe contrôle.

Les caractéristiques de base des patients étaient comparables à l'inclusion, avec un âge moyen d'environ 72 ans, un BMI à 22 kg/m² et une majorité d'hommes dans les deux groupes.

Après 12 semaines d'intervention et de surveillance dans les deux groupes, il y avait une différence significative de variation de poids égale à 0,47 kg par mois entre les deux groupes en faveur du groupe interventionnel.

Des analyses en sous-groupes ont été aussi réalisées et ont montré que chez les patients qui n'étaient pas traités par des antifibrotiques, la différence de variation de poids était de 0,67 kg par mois en faveur du groupe interventionnel.

Les symptômes gastro-intestinaux rapportés par les patients ont également

été mesurés, avec une diminution significative d'épisodes de constipation dans le groupe interventionnel par rapport au groupe contrôle, mais pas de différences pour les autres symptômes rapportés (diarrhée, reflux gastro-œsophagien, douleurs abdominales, indigestion).

Enfin, le sentiment de bien-être a également été mesuré par recueil des impressions des patients. Une différence significative entre les deux groupes a été mesurée, avec 80 % des patients dans le groupe interventionnel qui déclaraient se sentir mieux depuis le début de l'intervention diététique contre seulement 35 % de patients du groupe contrôle.

Conclusion : L'objectif initial d'inclusion de 40 patients a été atteint par les investigateurs du projet. Tous les patients ayant été inclus au début de l'essai clinique ont été suivis pendant les 12 semaines et toutes les données ont pu être collectées. Les soins diététiques individualisés fournis par un diététicien spécialisé ont eu un impact significatif sur la perte de poids continue chez les patients atteints de FPI comparativement à une notice alimentaire contre le manque d'appétit.

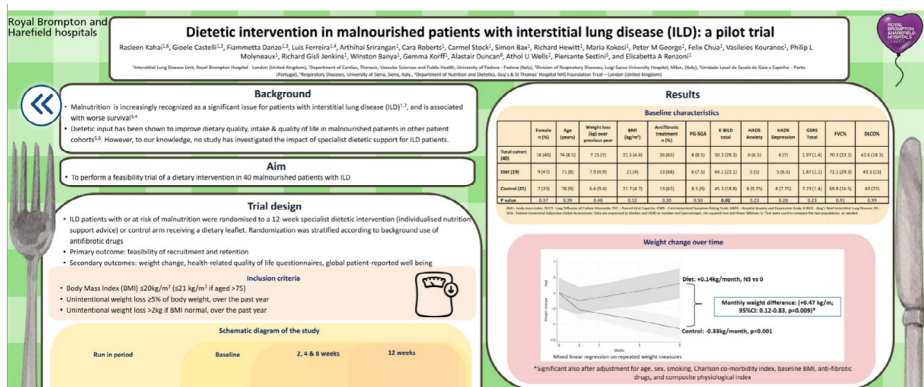
Cet essai a montré la faisabilité d'une intervention diététique spécifique chez les patients suivis pour une PID et qui sont malnutris ou à risque de l'être.

Également, le nombre élevé de références (128) dans un court laps de temps met en évidence le besoin non satisfait d'un soutien diététique spécifique aux PID.

L'étude a aussi montré que la prise en charge de ces patients par une personne spécialisée en diététique des patients suivis pour maladie chronique avait un impact significativement positif sur la variation de poids des patients mais aussi sur leur sentiment de mieux-être.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OA2858, *Dietetic intervention in malnourished patients with interstitial lung disease (ILD): a pilot trial*, Rasleen Kahai (United Kingdom)

Image :



OA2861 - SÉCURITÉ ET TOLÉRABILITÉ DU BEXOTÉGRAST DANS DES ESSAIS DE PHASE 2 POUR LA FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE (FPI) ET LA CHOLANGITE SCLÉROSANTE PRIMITIVE (CSP)

Par Tahani Ibrahim et Laura Stourm

Introduction : La cholangite sclérosante primitive (CSP) est une maladie hépatique chronique caractérisée par une inflammation et une fibrose progressive des voies biliaires. La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est quant à elle une maladie de cause inconnue avec une cicatrisation excessive du tissu pulmonaire. Les patients atteints de ces pathologies complexes présentent un pronostic réservé à moyen/long terme. Le point commun entre ces deux entités est la destruction progressive de l'organe cible avec l'apparition d'une fibrose.

Le TGF- β est une cytokine essentielle au bon fonctionnement cellulaire et immunitaire. Elle est un facteur de croissance et de régulation, qui produite en excès, entraîne une sur stimulation des fibroblastes et contribue au développement du tissu cicatriciel fibrosant. Le bexotégrast a pour cible l'intégrine, responsable de l'activation du TGF- β , et pourrait donc réguler l'apparition de zones de fibroses en modulant la réponse inflammatoire.

L'objectif principal de cette étude était de vérifier si le bexotégrast présente un profil de sécurité et de tolérance satisfaisant à 12 semaines lorsqu'il était administré à des patients atteints de ces deux pathologies.

Méthodes et résultats : Cette étude est centrée sur l'analyse de sécurité et de tolérabilité du bexotégrast, un inhibiteur de la signalisation TGF- β , dans deux essais cliniques de phase II portant sur l'IPF et la cholangite sclérosante primitive (CSP). Dans ce cadre, un total de 236 participants a été inclus, avec un suivi sur une durée supérieure ou égale à 12 semaines.

L'étude Integris-IPF et l'étude Integris-PSC ont été réalisées de façon randomisée en 3:1, contrôlées par placebo. 236 patients ont été inclus dont 177 participants dans le bras bexotégrast à doses différentes (40 mg/80 mg/160 mg/320 mg) et 61 patients dans le bras placebo pendant 12 semaines. (Critère de jugement principal). Après les 12 semaines, seul le bras bexotégrast 320 mg et le bras placebo ont été analysés (n : 65 patients).

Les résultats ont montré que le bexotégrast a été généralement bien toléré par les participants. Les effets secondaires signalés étaient principalement légers à modérés et les diarrhées constituaient l'effet le plus fréquent retrouvé. Le taux d'abandon ou d'arrêt de l'étude était relativement bas avec 2,3 % des participants. Aucune réaction indésirable grave n'a été notée.

PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES (OU PID)

(même après 12 semaines).

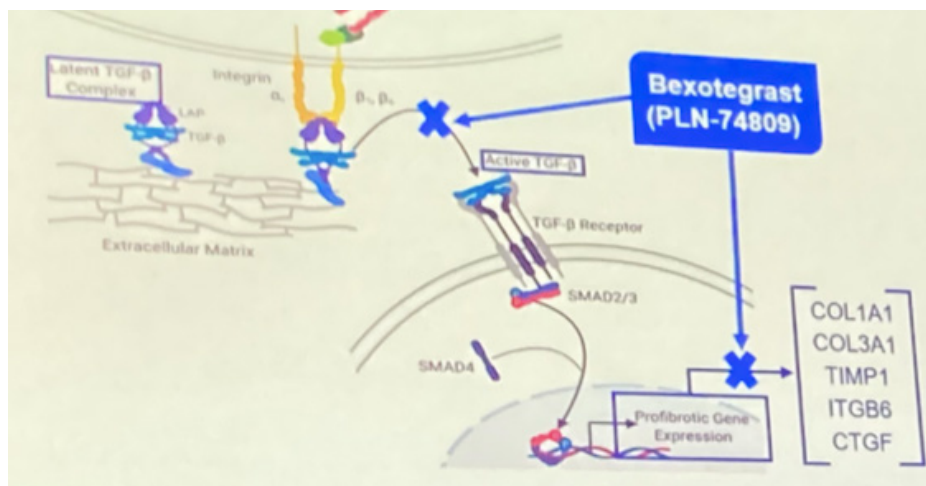
Conclusion : En conclusion, le bexotégrast apparaît comme une option sûre pour les patients atteints de FPI ou de CSP, et des études cliniques de phase III sont en cours pour valider ces résultats.

Des études complémentaires sont en cours pour confirmer ces résultats et évaluer l'efficacité du médicament sur le long terme. Le bexotégrast est un candidat prometteur pour un développement

clinique ultérieur et recommande de poursuivre les recherches pour mieux comprendre ses effets thérapeutiques et son potentiel dans le traitement de la FPI et de la CSP.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION 2861, Safety and tolerability of bexotegrast in Phase 2 trials of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and primary sclerosing cholangitis (PSC), Gregory Cosgrove

Image :



OA2862 - ENOSE : VALIDATION DE LA TECHNOLOGIE ENOSE COMME OUTIL DE DIAGNOSTIC POUR DIFFÉRENTES MALADIES PULMONAIRES INTERSTITIELLES FIBROTIQUES

Par Tahani Ibrahim et Yohan Soreze

Introduction : La technologie eNose est basée sur le principe sensoriel de l'olfaction avec un modèle de machine learning.

Le but de cette étude était de valider la technologie eNose pour le diagnostic différentiel des différentes pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes dans un essai clinique multicentrique international.

Méthodes : Cette étude multicentrique vise à valider l'utilisation de la technologie eNose comme outil non invasif pour diagnostiquer différentes formes de maladies pulmonaires interstitielles fibrosantes.

Il s'agissait d'une étude prospective longitudinale multicentrique dans 4 centres experts de PID en Europe. 372 patients ont été inclus dans l'analyse, et l'étude se concentre sur six sous-types de maladies interstitielles fibrosantes, y compris la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS), et les formes associées à des connectivites.

Les mesures du eNose, qui détecte les composés organiques volatils dans l'haleine, sont réalisées à différents

moments : au début de l'étude, après 6 mois, et après 12 mois. L'eNose était entraîné à distinguer la fibrose pulmonaire idiopathique (IPF) des 5 autres PID fibrosantes prédéfinies.

Résultats : Au total, ce sont 372 patients qui ont été inclus dans l'étude avec 64 % d'hommes, l'âge médian était de 71 ans, la CVF médiane prédite était de 81 % et la DLCO médiane prédite était de 48 %. Les mesures eNose ont permis de classer 150 patients dans le groupe IPF et les 222 autres patients dans le groupe « autres PID ».

L'aire sous la courbe était de 0,94 ce qui équivalait à une précision de discrimination de 0,91. D'autres analyses ont été réalisées afin d'essayer de discriminer l'IPF des autres PID fibrosantes individuellement avec des résultats très intéressants et prometteurs.

Discussion et conclusion : Cet essai avait pour but de discriminer les différents types de PID fibrosantes en fonction du profil de particules exhalées par les patients. Dans ce cadre, la technologie eNose utilisée a été capable de discriminer les patients ayant une fibrose pulmonaire idiopathique des 5 autres PID fibrosantes

PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES (OU PID)

pré-déterminées et d'autre part, à affiner la discrimination au sein du groupe « autres PID fibrosantes ».

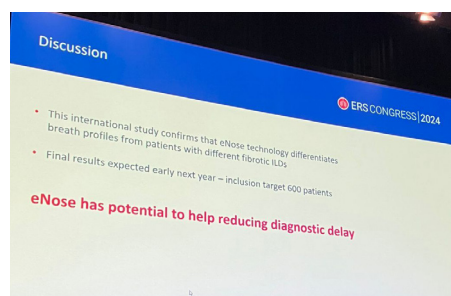
Les résultats intermédiaires indiquent une précision élevée (jusqu'à 0,91) dans la différenciation des profils respiratoires des patients atteints d'IPF par rapport aux autres MPIs, avec peu d'influence de facteurs comme le sexe ou le tabagisme.

Ces résultats sont prometteurs et ouvrent la voie à la possibilité d'établir un diagnostic étiologique de PID fibrosante en fonction du profil exhalatoire des patients. Cette technologie eNose représente un outil potentiel pour compléter l'arsenal déjà en place et permettra peut-être de diminuer les délais diagnostiques. Cette technologie pourrait d'autant plus

révolutionner le diagnostic des MPI, offrant une alternative rapide et non invasive aux procédures traditionnelles.

Source : Congrès ERS 2024 PRESENTATION OA2862, Validation of electronic nose technology as diagnostic tool for different fibrotic interstitial lung diseases, Catharina C. Moor (Netherlands).

Images :



OA3697 - LA VALEUR PRONOSTIQUE DU TM6' CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE FPI

Par Victor de Ryck

Introduction : La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) fait partie des pneumopathies interstitielles diffuses (PID), n'ayant pas de cause connue. Les patients souffrant de FPI ont souvent des symptômes tels que la dyspnée, une toux sèche, de la fatigue et un déconditionnement au moindre effort.

La maladie ne présente pas un bon pronostic, avec une médiane de survie d'environ 3 à 5 ans. Il n'existe pas de traitement réellement efficace en dehors de la transplantation pulmonaire cependant, des médicaments antifibrosants permettent de ralentir la progression de la maladie et le déclin des fonctions pulmonaires.

La limitation à l'exercice est le résultat d'une chaîne de facteurs entraînant une diminution de la qualité de vie et une augmentation de la mortalité. Le test de marche de 6 minutes (TM6') est un test permettant d'évaluer l'endurance à l'effort chez les patients.

Le score de GAP (Gender-Age-Physiology) est un outil validé pour l'évaluation du pronostic vital des patients prenant en compte le sexe, l'âge et la fonction respiratoire, dont l'utilisation

est recommandée au diagnostic de la maladie, notamment pour évaluer l'indication d'une transplantation pulmonaire.

L'objectif de l'étude est d'évaluer la valeur pronostique du TM6' sur la mortalité à 2 ans ou la transplantation pulmonaire, sur une cohorte de patients atteints de FPI, ainsi que de savoir dans quelle mesure la capacité à l'exercice ou l'exercice induisant une désaturation en oxygène contribue à une valeur prédictive de l'index multidimensionnel GAP sur des patients FPI.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective sur des données de TM6' recueillies entre 2015 et 2020. Elle a inclus 216 patients ayant une FPI.

Les patients de l'échantillon sont principalement des hommes (80 %), avec un âge moyen de 68 ans. La capacité vitale forcée (CVF) est en moyenne de 79,3 %.

L'index GAP répartit ces patients en trois groupes selon :

- GAP I : 32 % ;
- GAP II : 53 % ;
- GAP III : 15 %.

De plus, 65 % des patients sont sous traitement antifibrosant.

PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES (OU PID)

Résultat : La survie 2 ans après le TM6' est de 56 %. 44 % des patients sont décédés ou ont eu une transplantation pulmonaire. Il y a une différence significative ($p < 0,001$) sur la distance effectuée au TDM6, le pourcentage de la distance prédite, la moyenne de saturation durant le test et le produit distance-saturation (DSP) entre les patients en vie après 2 ans et ceux décédés ou transplantés.

La mortalité des patients ayant eu une SpO_2 moyenne inférieure à 86 % est plus élevée après 2 ans (116 à 43 patients vivants) par rapport aux patients ayant eu une SpO_2 moyenne supérieure à 86 % (100 à 80 patients vivants).

Cette recherche définit de nouveaux seuils cliniques (appelés cut-offs) de mauvais pronostic :

- distance au TM6' à 413m ;
- un pourcentage de la distance prédite à 83 % ;
- un nadir de SpO_2 (SpO_2 minimum) à 86 % ;
- une DSP à 374 m%.

Durant ces 2 années de suivi, 93 patients sont décédés. Concernant le nouveau seuil clinique de SpO_2 à 86 %, la survie à 2 ans des patients ayant eu une moyenne de SpO_2 supérieure à 86 % est plus élevée que l'inverse (80 patients contre 43 à 2 an).

Concernant le GAP, la survie des patients est également en lien à leur niveau dans l'index :

- stage 1 : 73,5 % ;

- stage 2 : 57,5 % ;
- stage 3 : 24,2 %.

L'échantillon montrant une désaturation inférieure à 86 % au stage 3 est plus grand.

Conclusion : L'étude a permis de rétablir la valeur pronostique de la survie à 2 ans du TM6' chez les patients atteints de FPI avec un traitement antifibrosant depuis 2015. De plus, elle a permis de montrer de nouveaux seuils cliniques du TM6', de la distance du test, de la distance prédite, de la saturation moyenne ainsi que du DSP.

Enfin, le GAP- SpO_2 nadir améliore la prédiction de la mortalité à 2 ans selon un TM6' chez les patients atteints de FPI, avec des nouveaux seuils.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OA3697, Prognostic value of the 6-minute-walk-test derived attributes in patients with IPF, Ada E.M. Bloem (Netherlands)

Image :



PA1555 - POURQUOI NE PAS RACCOURCIR LE TM6' CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE DIFFUSE (PID)

Par Victor de Ryck

Introduction : Le test de marche de 6 minutes (TM6') est habituellement utilisé afin d'évaluer des capacités d'endurance et d'oxygénation des patients atteints de fibrose pulmonaire dans le but d'avoir un suivi reproductible des compétences à l'effort. Ce test permet ainsi d'évaluer si le patient a besoin ou non d'oxygène durant l'effort. Les limites de saturation en oxygène (SpO_2) diffèrent selon les recommandations de chaque pays. La British Thoracic Society (BTS) conseille de mettre de l'oxygène à la déambulation si une désaturation sous 90 % est constatée, tandis que l'American Thoracic Society (ATS) parle plutôt de 88 % mais il n'existe pas encore de consensus à ce sujet.

La question posée par cette étude est de savoir si un test de marche plus court donnerait les mêmes réponses établies que par le TM6'. Il s'agit de démontrer si un test de 3 minutes est aussi sensible pour montrer une désaturation amenant à une oxygénothérapie à la marche qu'avec un test de 6 minutes. En effet, un test plus court pourrait avoir différents avantages tels que de meilleures efficacité, faisabilité, économies ou encore de sécurité.

Les objectifs de l'étude sont de comparer la saturation en oxygène prises durant

différentes périodes d'un TM6', de déterminer la capacité pronostique de temps sous 6 minutes pour prédire une mortalité à 3 ans et de déterminer le temps médian de désaturation inférieur à 90 % et inférieur à 88 % utilisé pour prescrire de l'oxygène à la marche.

Méthode : Pour cette étude, des données de TM6' ont été collectées entre 2017 et 2020. Les plus faibles taux de SpO_2 ont été comparés entre 0-2 minutes, 2-4 minutes et 4-6 minutes et les patients ont été classés selon l'index Gender-Age-Physiology (GAP). Les données de 274 patients ayant une PID ont pu être collectées. L'âge moyen est de 71 ans, pour 66 % d'hommes et 182 des patients ont une FPI.

Resultats : La SpO_2 médiane a été calculée aux différentes périodes :

- 0-2 minutes : 93 % (89-97) ;
- 0-4 minutes : 91 % (87-96) ;
- 0-6 minutes : 91 % (86-96).

La prévision de mortalité à 3 ans entre les taux minimaux de SpO_2 aux différentes périodes du TDM6 sont équivalents.

- 0-2 minutes : AUC = 0,751 ;
- 2-4 minutes : AUC = 0,751 ;
- 4-6 minutes : AUC = 0,763 ;
- 0-6 minutes : AUC = 0,762.

Suivant les recommandations de la BTS, 111 patients ont désaturé sous 90 % durant le

test. Ces patients ont été classés suivant l'index GAP et le temps médian de désaturation a été évalué dans chaque groupe :

- GAP 1 (n=14) : 2,5 minutes ;
- GAP 2 (n=64) : 1,5 minutes ;
- GAP 3 (n=33) : 2 minutes.

Ainsi, le test de marche pourrait être raccourci à 3 minutes avec une sensibilité à détecter la désaturation égale à 87 % pour l'ensemble de ces patients.

Suivant les recommandations de l'ATS, 94 patients ont désaturé sous 88 % durant le test. Suivant l'index GAP également, les temps médians de désaturation de chaque groupe ont été :

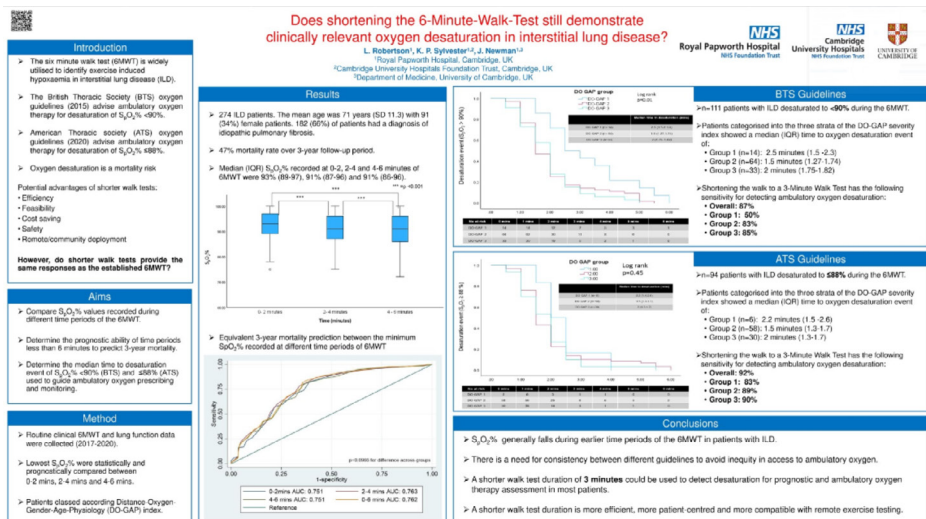
- GAP 1 (n=6) : 2,2 minutes ;
- GAP 2 (n=58) : 1,5 minutes ;
- GAP 3 (n=30) : 2 minutes.

Ici, la sensibilité à détecter une désaturation à la marche est de 92 % pour l'ensemble des patients.

Conclusion : La saturation diminue en général précocement durant un test de 6 minutes chez les patients atteints de fibrose pulmonaire. Ainsi, un test de 3 minutes de marche pourrait être utilisé pour détecter une désaturation du patient à l'effort afin de diagnostiquer un besoin en oxygène à la déambulation pour la plupart de ces patients. Un test de marche plus court serait plus efficace et mieux toléré par les patients. Il conviendrait également trouver un consensus au niveau des recommandations pour éviter les inégalités à l'accessibilité à l'oxygène.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA1555, *Could the 6-Minute-Walk-Test be a shorter duration and still show significant oxygen desaturation in interstitial lung disease?*, Lucy Robertson, Joseph Newman, Shaun Clayton.

Image :



PA5029 - QUEL MEILLEUR ENTRAÎNEMENT POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE DIFFUSE (PID)

Par Victor de Ryck

Introduction : La réhabilitation cardio-respiratoire constitue un traitement non-pharmacologique efficace chez les patients ayant une maladie pulmonaire et notamment pour les patients ayant une FPI. Elle permet de réduire l'essoufflement et d'améliorer la tolérance à l'effort. Cela regroupe un ensemble d'entraînements comprenant des exercices aérobies, du renforcement musculaire des muscles des membres inférieurs (MI) et des membres supérieurs (MS), des muscles respiratoires ainsi que de l'éducation. Cependant, en raison d'une insuffisance ventilatoire et de troubles des échanges gazeux, la capacité pulmonaire est altérée avec une hypoxémie à l'effort chez les patients ayant une FPI.

un test d'effort cardio-pulmonaire (CPET) durant les deux types d'entraînement. L'oxygénation musculaire des muscles quadriceps et deltoïdes est mesurée par spectroscopie infrarouge proche (NIRS). La consommation d'énergie est mesurée par un holter métabolique. Enfin, la dyspnée, évaluée à l'échelle de Borg modifiée, est comparée durant les deux entraînements.

Résultat : L'épreuve d'effort cardio-respiratoire à l'entraînement des MI présente une consommation d'énergie ($p < 0,05$), une consommation en oxygène ($p < 0,01$) et une dyspnée ($p = 0,009$) significativement supérieures et une saturation significativement inférieure ($p = 0,047$) par rapport au CPET à l'entraînement des MS. Il existe une différence significative de seuil anaérobie, qui est nettement supérieur durant le CPET à l'entraînement des MI. Enfin, l'oxygénation musculaire du quadriceps est significativement diminuée durant l'épreuve par rapport au SmO_2 du deltoïde ($p < 0,05$).

Conclusion : Les patients ayant une PID rencontrent moins de désaturation et de dyspnée à l'effort durant les entraînements des MS par rapport aux MI. Le muscle quadriceps consomme plus d'oxygène

Méthode : Il s'agit d'une étude cross-over, comprenant un échantillon de 11 patients ayant une FPI. La VO_2 peak est mesurée par

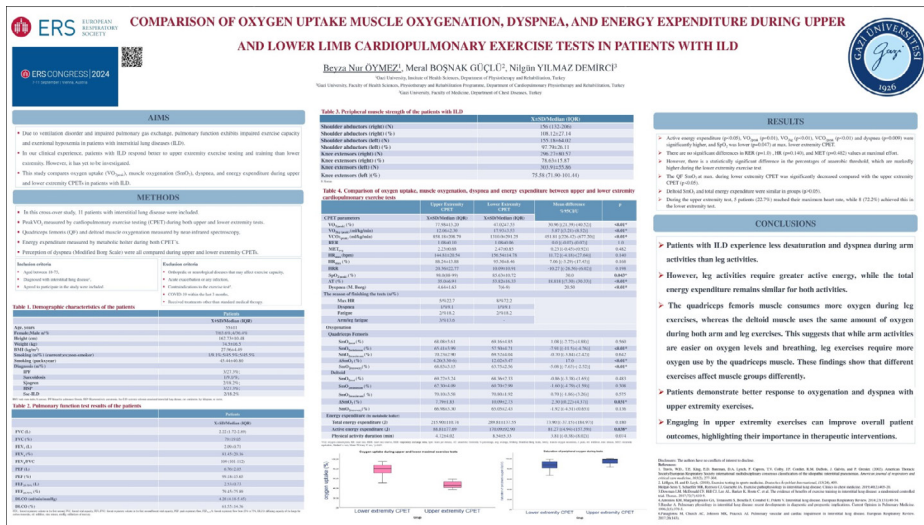
PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES (OU PID)

durant un entrainement des MI alors que le muscle deltoïde consomme autant d'oxygène durant les deux exercices. Cela suggère que les entrainements du MS seraient plus simple selon la consommation en oxygène et la dyspnée, tandis que le quadriceps nécessite plus d'oxygène. Ces résultats montrent que différents exercices affectent les groupes musculaires différemment. Les patients ont une meilleure réponse à la saturation en oxygène et à la dyspnée avec un entrainement des MS. Ainsi, l'utilisation

d'exercices aux extrémités supérieures peut améliorer les résultats globaux, ce qui souligne leur importance dans les interventions thérapeutiques.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA5029, Comparison of muscle oxygenation, dyspnea, oxygen uptake and energy expenditure during upper and lower limb cardiopulmonary exercise test in patients with ILD, Beyza Nur ÖZMEZ (Türkyie)

Image :



PA609 - QU'EN EST-IL DE L'OXYGÉNATION DES MUSCLES CHEZ LES PATIENTS AYANT UNE PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE DIFFUSE FIBROSANTE ?

Par Victor de Ryck

Introduction : Les patients atteints de fibrose pulmonaire (FP) présentent une fragilité et des difficultés croissantes durant des efforts physiques. La progression de ces maladies est associée à des problématiques au niveau des transferts gazeux ayant ainsi une incidence sur la saturation en oxygène, notamment à l'effort. La désaturation contribue alors à la dyspnée et à l'intolérance à l'exercice des patients. D'autre part, les muscles ont besoin d'apport d'oxygène pour fonctionner. En effet, l'énergie à l'intérieur des cellules se trouve sous forme d'ATP et la majeure partie de l'ATP est créée à la suite d'une chaîne métabolique nécessitant de l'oxygène. L'objectif de cette étude était d'évaluer les changements en oxygénation des muscles du membre inférieur durant l'exercice afin de déterminer s'il existe un lien entre les capacités d'exercice et l'oxygénation musculaire chez les patients atteints de fibrose pulmonaire.

Méthode : Pour cette étude, l'oxygénation musculaire a été mesurée à l'aide d'un « Near Infrared Spectroscopy », placé sur le quadriceps (vaste latéral du muscle) durant un test de marche de 6 minutes (TM6'). La force du quadriceps et les fonctions respiratoires ont été évaluées.

Résultat : A la fin du TM6', la différence de

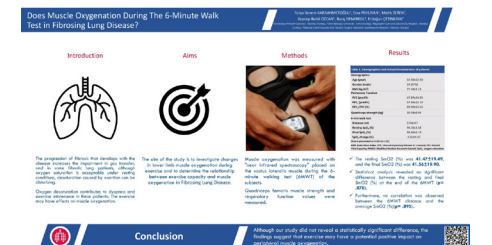
SpO₂ entre le repos et la fin du test était de -5,50 +/- 5,07. Les taux d'oxygénation du quadriceps n'ont pas changé durant le test, l'oxygénation du muscle était légèrement supérieure en fin d'effort : une SmO₂ au repos à 41,47 +/- 19,49 contre une SmO₂ en fin d'effort à 41,56 +/- 19,90.

Conclusion : Les mesures ne montrent pas de différence significative des taux d'oxygénation entre le début et la fin de l'effort (p=0,878). Il n'existe pas de corrélation entre la désaturation en oxygène et l'oxygénation du quadriceps durant l'effort chez des patients atteints de FP. Celui-ci serait même mieux oxygéné à l'effort.

Source : <https://europepmc.org/article/pmc/pmc11275540>

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA609, Does Muscle Oxygenation During The 6-Minute Walk Test in Fibrosing Lung Disease?, Pehlivan E, Zeren M, Niksarlioğlu EY, Karahmetoğlu FS, Özcan ZB, Balcı A, Demirkol B, Çetinkaya E.

Image :



PA1564 - PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE MÉDICAMENTEUSE, UNE ÉTUDE OBSERVATIONNELLE SUR 37 ANS REPRENANT LES DONNÉES DE PHARMACOVIGILANCE FRANÇAISE

Par **Nicolas Marc**

Introduction : Les pneumonies interstitielles médicamenteuses sont encore trop méconnues, notamment du fait du faible taux de déclaration en pharmacovigilance des cas détectés mais elles demeurent une entité fréquente avec une incidence de 3 à 5 % parmi toutes les causes de pneumonies interstitielles.

Méthode : Cette étude rétrospective a été menée sur tous les cas adultes de pneumonies interstitielles secondaires aux médicaments déclarés auprès de la pharmacovigilance française entre le 01/01/1985 et le 01/04/2022. Les cas sont classés entre douteux, possibles, probables et certains.

Résultats : 7234 cas sont analysés, 13059 médicaments suspectés. Le nombre de cas déclarés est en augmentation exponentielle entre 1985 et aujourd'hui, passant d'une cinquantaine en 1986 contre 450 en 2021. Les classes médicamenteuses les plus fréquentes sont les traitements anti-neoplasiques (31,2 %) puis viennent les traitements cardiovasculaires notamment avec l'amiodarone (29,1 %).

Discussion : Le vaccin contre la covid-19, bien que ressortant dans cette étude à partir de 2020, présente une imputabilité

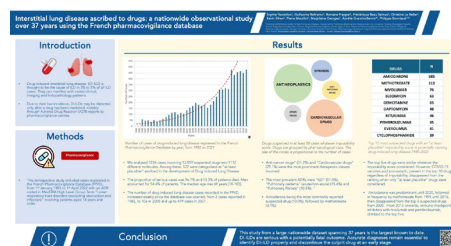
faible car la plupart des cas sont classés comme douteux selon les données de pharmacovigilance.

Le principal biais de cette étude est un biais de notoriété intéressant avec une déclaration plus fréquente des traitements déjà connus comme à risque de développer une pneumonie interstitielle induisant une surreprésentation. Il existe également un biais de sélection avec des cas déclarés non exhaustifs.

Conclusion : Cette étude rétrospective a permis de présenter la fréquence des pneumonies interstitielles médicamenteuses déclarées à la pharmacovigilance française entre 1985 et 2022.

Source : *Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA1564, Drug-induced interstitial lung disease: a nationwide observational study over 37 years using the French pharmacovigilance database, Sophie Yavordios (France)*

Image :



INTRODUCTION

Par **RespiFIL**

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la forme la plus fréquente de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) idiopathique. C'est une maladie chronique et évolutive. Elle se caractérise par une altération des poumons (fibrose) qui se rigidifient et ne parviennent plus à assurer correctement la respiration.

Étiologie : Le terme « idiopathique » signifie que la cause de la maladie est inconnue. Toutefois, la maladie est considérée comme secondaire à une « cicatrisation excessive des poumons » en réponse à des agents irritants pulmonaires chroniques, chez une personne ayant une prédisposition liée à l'âge et à des facteurs génétiques.

Plusieurs facteurs favorisants sont connus pour augmenter le risque de survenue de la maladie. L'inhalation sur une longue période de certaines substances (tabac, poussière de bois, de métaux, exposition professionnelle, etc.) pourrait jouer un rôle favorisant ou aggravant, ainsi que les infections virales ou le reflux gastro-œsophagien du fait du passage répété de liquide acide de l'estomac vers les bronches.

Diagnostic : Le scanner des poumons

(tomodensitométrie thoracique) montre les lésions évoquant la fibrose, selon un aspect que l'on appelle pneumopathie interstitielle commune. Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) montrent une diminution du volume des poumons (diminution de la quantité d'air dans les poumons) et de la capacité des poumons à capter l'oxygène (capacité de diffusion du monoxyde de carbone ou DLCO).

L'analyse d'un échantillon de sang (gazométrie artérielle) ou l'utilisation d'un oxymètre montre une diminution du taux d'oxygène lors de la moindre activité physique (comme marcher à un rythme normal) et, au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, cette diminution survient même quand la personne est au repos. Pour confirmer le diagnostic, une biopsie des poumons est nécessaire dans certains cas.

Evolution : La FPI évolue progressivement vers l'insuffisance respiratoire chronique. C'est une maladie grave, dont l'évolution varie beaucoup selon les personnes atteintes : chez une minorité de patients, la maladie peut rester stable sur une période de durée variable ; chez d'autres personnes, la maladie va s'aggraver plus rapidement, ou en poussées (phase

d'accélération ou exacerbation de fibrose). La fibrose pulmonaire peut entraîner des complications graves, dont l'hypertension pulmonaire. Le pronostic de la FPI est souvent sombre, avec une diminution de l'espérance de vie. Cependant, les traitements disponibles permettent de ralentir l'évolution de la maladie et d'augmenter l'espérance de vie.

Prise en charge : Les stratégies thérapeutiques sont adaptées à chaque patient. Bien qu'il n'y ait pas de traitement curatif, il existe plusieurs options thérapeutiques qui visent à améliorer l'espérance de vie, et à maintenir au maximum la fonction respiratoire et la qualité de vie.

Pour éviter les facteurs d'aggravation :

- Arrêt du tabac et des expositions professionnelles ou environnementales
- Antibiotiques, en cas d'infection
- Vaccination contre la grippe et le pneumocoque
- Traitement du reflux gastro-œsophagien si présent

Pour améliorer les symptômes :

- La réadaptation ou réhabilitation pulmonaire ;
- À un stade plus avancé de la maladie, l'oxygène au domicile permet une supplémentation en oxygène en cas de faible taux d'oxygène dans le sang.

Pour ralentir l'évolution de la maladie : Certains médicaments dits « antifibrotiques » aident à ralentir le déclin de la fonction respiratoire en cas de FPI : la pirféridone (ESBRIET®) et le nintédanib (OFEV®).

Chez les malades atteints d'une insuffisance respiratoire très invalidante, les médecins peuvent proposer une inscription sur liste d'attente pour bénéficier d'une transplantation (greffe) de poumons, qui est le seul recours possible. Cette dernière est discutée au cas par cas s'il n'y a pas de contre-indication, et en particulier n'est possible que chez les personnes de moins de 65 ans environ d'âge physiologique.

OA4555 - IDENTIFICATION DE NOUVEAUX MARQUEURS PROTÉIQUES PRÉDICTIFS DE LA MORTALITÉ CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE

Par *Georges Helou*

Introduction : La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie progressive, associée à un pronostic de survie défavorable. Face aux options thérapeutiques limitées, l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques est devenue cruciale.

Méthodologie : Une étude de cohorte prospective a été menée pour identifier les protéines associées au risque de mortalité chez des patients atteints de FPI, en utilisant des méthodes basées sur la spectrométrie de masse. L'étude a inclus 299 patients diagnostiqués au cours des six derniers mois, dont 75 % étaient des hommes, avec un âge moyen de 70 ans. Parmi eux, 15 % étaient traités par nintédanib et 32 % par pirféridone. Pour analyser les données, une régression des risques proportionnels de Cox a été utilisée afin d'identifier les protéines significativement associées au risque de décès respiratoire ou de transplantation pulmonaire. Les concentrations protéiques semi-quantitatives ont été transformées en log₂ et modélisées de manière continue.

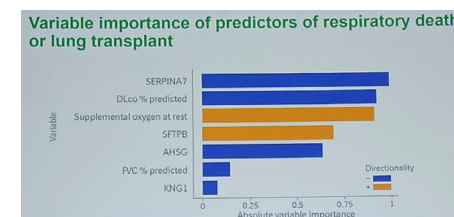
Résultats : Au total, 47 protéines ont été identifiées comme significativement associées à un risque accru de décès respiratoire ou de transplantation.

Parmi celles-ci, la serpène 7 (SERPINA7), impliquée dans le transport des hormones thyroïdiennes et exprimée dans les macrophages alvéolaires et les myofibroblastes, a émergé comme un marqueur prédictif novateur. En effet, SERPINA7 a montré une capacité prédictive du décès respiratoire ou de la transplantation supérieure à d'autres facteurs cliniques, tels que la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO).

Perspectives : Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle des protéines identifiées, en particulier SERPINA7, dans la progression de la FPI et pour déterminer si certaines peuvent servir de nouvelles cibles thérapeutiques.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OA4555, *Mass spectrometry (MS)-based proteomics and mortality analysis in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)*, Benedikt Gansen (Germany)

Image :



4610 – LES PROFESSIONS ONT LEUR RÔLE DANS LA FPI

Par Victor De Rick

Introduction : La fibrose pulmonaire idiopathique est une maladie interstitielle rare et progressive des poumons dont la cause demeure inconnue. La qualité de vie et le pronostic sont très pauvres, avec une moyenne de survie inférieure à 5 ans à partir du diagnostic. L'identification et l'élimination de toutes les causes et facteurs modifiables sont impératifs.

La FPI : un poids mondial : En supposant que les expositions professionnelles ont un impact dans la survenue de la FPI, nous pourrions nous attendre à retrouver un taux élevé de patients atteints de cette pathologie dans des pays à faibles revenus où l'échelle d'expositions professionnelles pourrait être plus grande. Or, les données mondiales sont insuffisantes pour démontrer le lien de causalité.

Même si l'étiologie de la FPI est inconnue, plusieurs facteurs peuvent être pris en compte dans le diagnostic de la maladie, et notamment les expositions d'origine professionnelle compte tenu de la durée d'exposition.

FPI : un diagnostic d'exclusion ? : Les recommandations officielles décrivent la FPI comme étant un diagnostic d'exclusion à délimiter des autres pneumopathies

interstitielles dans le cadre d'un diagnostic différentiel. Cependant, dans ces recommandations, il n'y a pas mention du rôle important des médecins du travail. En effet, on retrouve principalement durant les discussions multidisciplinaires des pneumologues et des radiologues, mais pas de médecins spécialisés dans les expositions professionnelles. D'où la question de l'intérêt de prescrire un traitement anti-fibrosant à un patient sans le prévenir des risques que sa profession peut avoir sur la progression de sa maladie.

L'exposition professionnelle : une importante cause sous-estimée évitable : Selon des études épidémiologiques, ces expositions professionnelles sont souvent retrouvées chez les patients souffrant de FPI. Les plus fréquentes sont :

- Les vapeur, gaz, poussière, fibres
- Les cristaux de silice
- L'amiante
- Les poussières organiques
- Les métaux
- Les poussières de bois
- L'agriculture
- Les environnements liés au tabac
- Les pesticides

Plusieurs études ont rapporté une prévalence de l'exposition professionnelle

allant jusqu'à 60% parmi les cas de FPI dans les centres hospitaliers tertiaires. Cependant, ces études restent très hétérogènes, avec des résultats qui varient – comme le cas d'une études anglaise ne montrant un impact de l'exposition à l'amiante que s'il est associé au tabac et à un variant génétique.

Un autre exemple intéressant à mentionner serait celui de la cohorte de données coréennes où l'exposition à la poussière de bois et de pierres a été associée à une plus grande mortalité de patients FPI par rapport à des patients non exposés.

Conclusion : L'exposition professionnelle joue un rôle important dans le diagnostic de la FPI. C'est un facteur de risque important et évitable de la FPI que tous les professionnels de santé doivent toujours considérer dans leur diagnostic différentiel.

Cependant, il existe un manque de données mondiales et fiables sur la prévalence des FPI et les expositions professionnelles, en particulier chez les femmes et les personnes d'origines ethniques diverses.

Afin de pallier ce manque d'informations, il pourrait être bénéfique de mettre en place des registres nationaux mondiaux de FPI avec les modules professionnels pour estimer le véritable impact professionnel de FPI.

Il y aurait aussi la nécessité de proposer des études épidémiologiques longitudinales avec des données semi-quantitatives sur

l'exposition professionnelle pour obtenir des estimations fiables du risque de FPI. Les expositions professionnelles devraient être soigneusement évaluées dans le cadre des études sur le diagnostic de la FPI en tant que facteurs modifiables du début et de la progression de la maladie. Enfin, le diagnostic et la gestion des cas de FPI devraient nécessiter une équipe multidisciplinaire comprenant des médecins du travail.

En conclusion, il demeure essentiel de contrôler globalement les expositions dangereuses sur le lieu de travail et de surveiller périodiquement la santé des travailleurs exposés afin de prévenir tous les effets indésirables sur la santé respiratoire qui y sont associés.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION 4610, Occupation counts in idiopathic pulmonary fibrosis, Sara De Matteis (Italy)

Image :

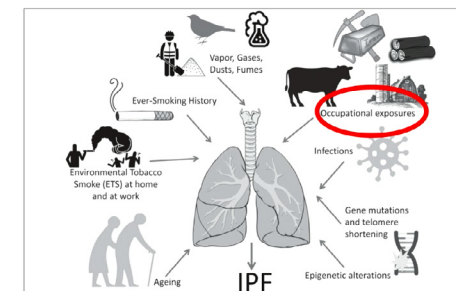


Figure 2 - Risk factors involved in IPF

OA191 - LA DRÉPANOCYTOSE : UNE MALADIE RESPIRATOIRE CHRONIQUE ?

Par *Katia Belozertseva*

Contexte : Chaque année, 300 nouveaux cas de drépanocytose sont diagnostiqués en France et 250 000 nouveaux cas dans le monde entier. Cette maladie est causée par différentes mutations de la β -globine (SS, SC, S thal, SD Punjab et SO Arab) et se caractérise par une anémie chronique hémolytique, un syndrome vaso-occlusif, la prédisposition accrue aux infections et des lésions chroniques des organes internes tels que le cœur, les poumons et les reins. Les lésions des poumons chez les patients drépanocytaires peuvent entraîner le syndrome thoracique aigu (STA) ainsi que des maladies respiratoires chroniques avec altération de la fonction pulmonaire telles que l'hypertension pulmonaire, l'asthme, la maladie interstitielle diffuse, l'hypoxémie nocturne et les troubles respiratoires du sommeil.

Objectifs : Identifier si la drépanocytose peut être associée avec la fibrose pulmonaire interstitielle. À l'heure actuelle, il n'existe aucune exploration supplémentaire de la fonction pulmonaire chez les patients drépanocytaires, ainsi, cette étude a consisté à effectuer des tests fonctionnels et un suivi en continu des patients.

Méthode : La fonction pulmonaire chez

les patients drépanocytaires a été étudiée à l'aide de scanner thoracique et de tests fonctionnels (EFR) ainsi que de biopsie pulmonaire (pour 1 cas).

Résultats : Selon les études de Kort *et al.* (2021, 2022), les 22 patients drépanocytaires ne présentaient pas de phénotype pulmonaire particulier par rapport au groupe contrôle.

Dans cette étude, les patients adultes drépanocytaires présentent un syndrome restrictif léger ainsi qu'une altération de la fonction pulmonaire plus prononcée (surtout chez les patients porteurs de la mutation SS).

En général, les patients drépanocytaires ont des signes de la fibrose (microkystes, emphysème, consolidation, verre dépoli, atelectasies, diminution du VEMS) plus fréquemment exprimés. Les résultats des scanners thoraciques montrent que les anomalies sont strictement localisées dans les lobes inférieurs et présentées plutôt par le motif réticulaire. Elles se caractérisent par la perte de volume lobaire et par des antécédents de STA.

Les lésions kystiques ou autres lésions interstitielles (rayon de miel,

bronchiectasies) localisées dans les lobes supérieurs nécessitent l'exploration étiologique comme chez tous les patients atteints de maladie pulmonaire interstitielle.

L'unique biopsie pulmonaire montre des lésions micronodulaires avec infiltrat lymphocytaire modéré, bronchiolite constrictive avec hyperplasie des cellules musculaires lisses. Les patients drépanocytaires ont plus de risque de développer des maladies auto-immunes.

Conclusion : D'autres études prospectives sont nécessaires pour décrire la maladie pulmonaire interstitielle et les mécanismes de son développement. La maladie pulmonaire kystique est probablement une pathologie fréquente chez les patients drépanocytaires.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OA191, *Sickle cell anemia: a chronic respiratory disease?* Bernard Maitre

PA3396 - EFFET D'UN PROGRAMME DE RÉADAPTATION PHYSIQUE DE 8 MOIS SUR L'OXYGÉNATION CÉRÉBRALE À L'EFFORT CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE (FPI)

Par Aurélie Negre

Contexte : Les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) présentent souvent une intolérance à l'effort, une dyspnée et une désaturation d'effort. De récentes études suggèrent que ces limitations à l'effort pourraient être induites par une augmentation limitée, voir même une réduction de l'oxygénation cérébrale pendant l'effort. Bien qu'il ait été montré que l'entraînement physique pouvait améliorer cette tolérance à l'effort chez les patients FPI, la question de savoir si l'oxygénation cérébrale peut être améliorée par l'entraînement physique reste encore non élucidée. L'objectif de l'étude présentée est donc d'examiner si un programme de réadaptation par l'exercice de 8 mois peut améliorer l'oxygénation cérébrale pendant l'effort chez les patients atteints de FPI.

Méthodologie : L'étude a suivi 14 patients atteints de FPI (69 ± 6 ans, DLCO 57,6 ± 14 % de la valeur prédite), sous traitement par nintédanib ou pirféridone. Ils ont passé un test d'effort cardio-pulmonaire (CPET), avec une surveillance continue de l'oxygénation cérébrale par spectroscopie dans le proche infrarouge (SPIR), avant et après un programme de réadaptation de 8 mois. Le programme se déroulait deux fois par semaine et comprenait des

exercices respiratoires, un entraînement aérobic et un renforcement musculaire.

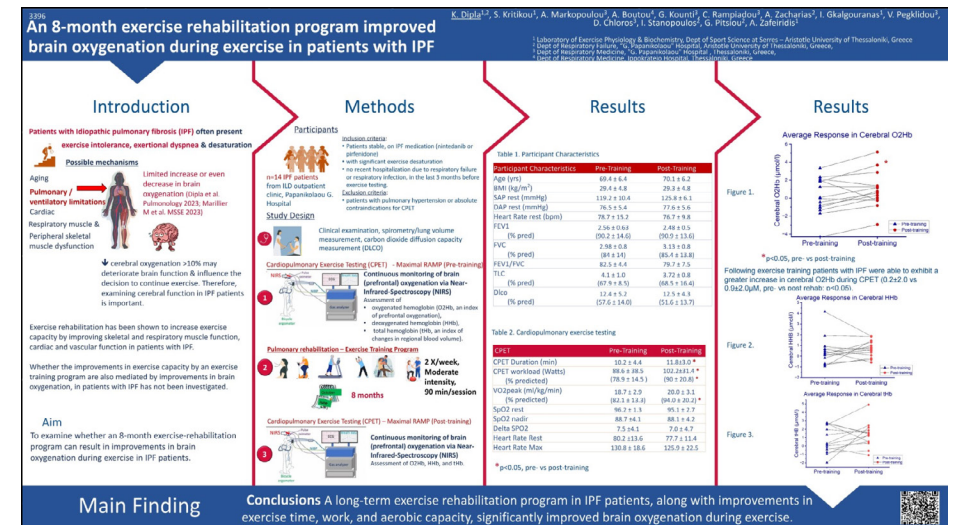
Résultats : L'entraînement physique a engendré une augmentation significative de la saturation en oxygène de l'hémoglobine cérébrale pendant les tests CPET, indiquant une meilleure oxygénation cérébrale. De plus, les patients ont augmenté leur temps d'exercice, leur charge de travail et leur VO₂ max, sans changement significatif de la désaturation à l'effort.

Conclusion : Pour les patients atteints de FPI, suivre un programme de réadaptation physique à long terme incluant des améliorations du temps d'exercice, du travail et de la capacité aérobic, a permis d'améliorer significativement l'oxygénation cérébrale à l'effort. Pour savoir si ce résultat pourrait être associé à une meilleure performance cognitive, des recherches supplémentaires sont nécessaires.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA3396, An 8-month exercise rehabilitation program improved brain oxygenation during exercise in patients with IPF, K. Dipla (Thessalonique, Grèce), S. Kritikou (Serrès, Grèce), A. Markopoulou (Thessalonique, Grèce), A. Boutou (Thessalonique, Grèce), G. Kounti (Thessalonique, Grèce), C. Rampiadou (Thessalonique, Grèce), A. Zacharias

(Thessalonique, Grèce), I. Gkalgouranas (Serrès, Grèce), V. Pegklidou (Thessalonique, Grèce), D. Chloros (Thessalonique, Grèce), I. Stanopoulos (Thessalonique, Grèce), G. Pitsiou (Thessalonique, Grèce), A. Zafeiridis (Serrès, Grèce)

Image :



PA4158 - RETOUR D'EXPÉRIENCE DE PATIENTS AYANT PARTICIPÉ À UN COURS D'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE SUR LA FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE

Par Aurélie Negre

Contexte : La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie pulmonaire chronique progressive avec une survie moyenne à trois ans d'environ 50 %. Une étude antérieure a montré que les patients atteints de FPI étaient avides d'informations concernant leur maladie ainsi que la manière d'en gérer les symptômes. Pour répondre à ce besoin et améliorer la qualité de vie de ces patients, un cours d'éducation thérapeutique d'une durée de 2h destiné aux patients atteints de FPI a été mis en place dans un service de médecine respiratoire. L'objectif principal de l'étude était d'explorer la perception des patients sur la qualité du cours et leur expérience de participation.

Méthodologie : Deux entretiens de groupe de discussion ont été menés, regroupant neuf patients atteints de FPI et huit membres de leur famille ayant suivi le cours d'éducation thérapeutique. Les données ont été traitées à l'aide d'une analyse thématique inspirée de Brown et Clark, ancree dans les concepts de la psychologie critique (identification et analyse des thèmes récurrents dans les discours des participants).

Résultats : Les entretiens révèlent que la FPI affecte profondément la vie

quotidienne des patients et de leur famille. La gestion des symptômes de la maladie et des effets secondaires du traitement antifibrotique constituent notamment des défis importants.

En outre, les participants expriment leur besoin de savoir où se diriger pour obtenir des connaissances spécialisées sur la FPI et avoir l'opportunité d'échanger avec d'autres personnes vivant la même situation, afin de réfléchir ensemble à des stratégies pour mieux vivre avec la maladie.

Conclusion: Les résultats de l'étude mettent en évidence qu'en raison de la sévérité de la maladie, les patients expriment un besoin important d'apprentissage et de soutien pour gérer le quotidien avec la maladie, en collaboration avec des professionnels de santé experts de la FPI. Le cours d'éducation thérapeutique de 2h, en groupe, est perçu comme une ressource précieuse et une approche utile par les participants pour répondre à leurs besoins et offrir un soutien pour gérer les défis posés par la FPI.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA4158, Patients' perspectives on an educational course for Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF), C. Bjerre Andersen (Odense, Danemark), J. Thomsen (Odense, Danemark), S. Paag Svane (Tommerup, Danemark), H. Marie Christensen (Odense, Danemark)

Patients' Perspectives on an Educational Course for Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)

Andersen CB¹, Thomsen J, Svane SP, Christensen HM^{1,2}
¹: Department of Respiratory Medicine Odense University Hospital, Denmark ²: Odense Respiratory Research Unit (ODIN), Denmark

<p>Background</p> <p style="font-size: x-small;">Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic progressive fibrotic lung disease with an average three-year survival of approximately 50%. A former study showed that patients with IPF were craving for information on several areas, with regards to their illness as well as how to manage symptoms. A two-hour course for patients with IPF was established in a Department of Respiratory Medicine to improve patients' quality of life, living with their condition, and adhering to therapy.</p> <p>Aim</p> <p style="font-size: x-small;">To explore the patients' assessment of the educational course's quality and their perspectives on participation</p>	<p>Results</p> <p style="font-size: x-small;">Interviews revealed that living with IPF had an impact on patients and their families conduct of everyday life concerning management of the disease symptoms, diets and physical limitations. The informants expressed that strategies for manage side effects to the anti-fibrosis medication was considered a challenge and had a major impact on conceived quality of life. Furthermore, they described a need for a place where they could obtain specialized knowledge within IPF as well as an opportunity to meet others in the same situation with the possibility reflecting management strategies for living with IPF.</p>	<p>Conclusions</p> <p style="font-size: x-small;">Patients expressed a need for an educational approach toward learning to live with IPF in collaboration with healthcare IPF specialist because of the severity of the disease. The two-hour course, in group settings, emerged as a valuable and well-received method to address the patients' need for specialized knowledge and support to navigate life with IPF.</p>
		<p>Contact information</p> <p style="font-size: x-small;">Camilla Bjerre Andersen Clinical Nursing Specialist Odense University Hospital Department of Respiratory Medicine Klobovejvænget 2 Entrance 87-88, 5000 Odense C, Denmark E-mail: Camilla.Bjerre.Andersen@rsyd.dk</p> <p>Funded by</p>

Odense University Hospital, Region of Southern Denmark

1810 - LES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES DANS LES EXACERBATIONS AIGUËS DE LA FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE (EA-FPI)

Par Georges Helou

Définitions et critères des EA-FPI : Les exacerbations aiguës de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) sont définies par une détérioration respiratoire cliniquement significative, souvent accompagnée de nouvelles anomalies visibles à la tomodensitométrie (TDM) thoracique, comme des opacités de type verre dépoli ou des consolidations. Les critères diagnostiques incluent :

- Un diagnostic préalable de FPI ;
- Une aggravation rapide de la dyspnée, généralement en moins d'un mois ;
- Des anomalies à la TDM correspondant à des opacités de type verre dépoli ou des consolidations pulmonaires ;
- L'exclusion des causes cardiaques ou de surcharge hydrique.

Pathophysiologie : La pathophysiologie de la FPI peut être déclenchée par des agressions externes (infection, médicaments, pollution, radiations, etc.), entraînant des lésions endothéliales, l'activation et le recrutement de cellules mésenchymateuses, ainsi que l'apoptose ou l'activation des cellules épithéliales. Cela s'accompagne de l'activation des macrophages pulmonaires et d'une réponse inflammatoire. Les traitements

doivent donc cibler l'évitement de ces agressions, le traitement de la coagulation, ainsi que les thérapies antifibrotiques et immunomodulatrices.

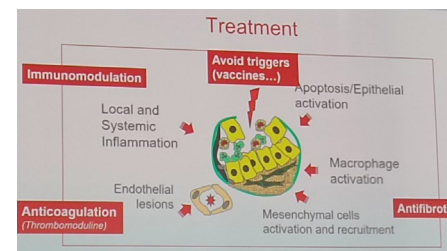
Traitements des exacerbations aiguës EA-FPI : Les corticostéroïdes sont utilisés dans la majorité des cas d'exacerbations aiguës, mais les preuves montrent qu'ils n'améliorent pas significativement les résultats cliniques. D'autres thérapies, comme le cyclophosphamide, présentent d'énormes variations d'utilisation selon les pays et n'améliorent pas les taux de survie. L'essai EXAFIP a quant à lui démontré que l'ajout du cyclophosphamide aux corticostéroïdes n'améliorait pas la survie et pouvait même être néfaste. De plus, l'utilisation de la thrombomoduline alfa n'a pas montré d'amélioration de la survie à 90 jours.

Concernant le tocilizumab, bien que certains patients aient montré une réduction des niveaux de protéine C-réactive CRP, le taux de mortalité élevé chez les patients traités indique une efficacité limitée.

Questions cliniques et défis : La prise en charge des EA-FPI demeure complexe, avec plusieurs questions non résolues, notamment :

- Quelles voies moléculaires cibler pour prévenir les exacerbations aiguës ?
- Quelle est la place de l'immunomodulation pour remplacer les corticostéroïdes,
- Les macrolides sont-ils utiles ?
- Quelle est la meilleure option de support ventilatoire pour ces patients : oxygène à haut débit, ventilation non invasive, ou une combinaison des deux ?
- L'oxygénation par membrane extracorporelle peut-elle optimiser la réparation pulmonaire ?

Conclusion : Les EA-FPI représentent des événements critiques nécessitant une



gestion rapide. Les corticostéroïdes, bien qu'utilisés couramment, n'offrent pas d'amélioration notable de la survie. Les essais contrôlés randomisés sont essentiels pour explorer de nouvelles thérapies, mais des défis méthodologiques persistent. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre la physiopathologie, identifier des traitements potentiels et améliorer la prise en charge des patients.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION 1810, Clinical trials on acute exacerbations, Bruno Crestani (France)

Images :



PA5141 - PLACE DE LA BITHÉRAPIE NINTÉDANIB PLUS PIRFÉNIDONE DANS LE TRAITEMENT DE LA FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE (FPI) : UNE ÉVOLUTION FAVORABLE ET DES RECOMMANDATIONS POUR LE PASSAGE À LA BITHÉRAPIE, EXPÉRIENCE MONOCENTRIQUE BASÉE SUR 105 CAS

Par **Christophe Marie-Sainte**

Contexte et objectif : Les traitements de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) par nintédanib ou par pirféridone n'ont pas mis en évidence d'amélioration de la qualité de vie ou de la fonction respiratoire. De façon générale, la pirféridone est moins bien tolérée que le nintédanib, notamment sur le plan digestif. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité de la bithérapie associant nintédanib plus pirféridone à dose réduite en termes d'efficacité et de bénéfice sur les effets indésirables digestifs.

Méthode : Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle portant sur les patients suivis pour une FPI diagnostiquée selon les critères ATS/ERS. Les patients étaient divisés en trois groupes : un groupe pirféridone (Pnd) recevant des doses allant de 1800 mg à 2400 mg par jour, un deuxième groupe recevant un traitement par nintédanib (Ntb) à la posologie de 100 mg trois fois par jour et un troisième groupe recevant une association de nintédanib 100 mg et de pirféridone 400 mg trois fois par jour (Ntb-Pnd). Les patients ont été suivis pendant 36 mois avec une évaluation clinique mensuelle de la fonction respiratoire tous les 6 mois et un scanner thoracique annuel.

Résultats : 35 patients ont été inclus dans chaque groupe, pour un total de 105 patients. Tous les patients présentaient une CVF > 50 % à l'inclusion. Les patients traités par Ntb ou Ntb-Pnd avaient une distance de marche plus élevée : respectivement 21/35 et 23/35 avec une distance > à 450 m contre 6/35 dans le groupe P (p < 0,0017). La récupération après test de marche était également plus rapide dans les groupes Ntb et Ntb-Pnd avec respectivement 18/35 et 23/35 ayant temps de retour à une fréquence cardiaque et saturation normale < 1 min contre 10/35 dans le groupe Pnd (p < 0,0038). L'évaluation de la fonction respiratoire montrait une plus grande efficacité des traitements par Ntb et Ntb-Pnd avec respectivement 20/35 et 22/35 patients montrant une amélioration de la CVF > 10 % contre 4/35 patients dans le groupe Pnd ; et un déclin > 10 % chez 21/35 patients du groupe Pnd contre respectivement 6/35 et 8/35 dans les groupes Ntb et Ntb-Pnd (p < 0,0089). Le scanner thoracique montrait une extension des lésions périphériques, des réticulations, des lésions en rayons de miel dans le groupe Pnd par rapport aux deux autres groupes (respectivement p = 0,0019 ; p = 0,006 ; p = 0,0012).

Les patients des groupes Ntb et Ntb-Pnd présentaient moins d'exacerbations, respectivement 13/35 et 5/35 avec > 1 exacerbation par an contre 23/35 dans le groupe Pnd. Les effets indésirables digestifs (nausée, vomissement, anorexie) étaient moins fréquents dans les groupes Ntb et Ntb-Pnd par rapport aux patients du groupe Pnd, respectivement 4/35 et 9/35 contre 22/35 (p < 0,0004).

Conclusion : Chez les patients suivis pour une FPI, l'association de nintédanib à dose pleine et de pirféridone à dose réduite était mieux tolérée sur le plan digestif que le traitement par pirféridone

seul. L'association Ntb-Pnd était plus efficace qu'une monothérapie seule sur la distance de marche, le temps de récupération, la progression radiologique et l'évolution de la fonction pulmonaire.

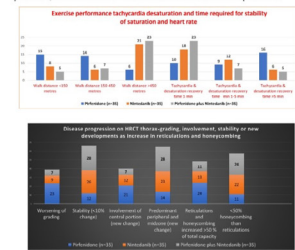
Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA5141, 'Role of dual Antifibrotic combination' Nintedanib plus Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A favourable outcome & recommendation to change from monotherapy to combination regimen in a single center experience of 105 IPF cases, S. Patil (Udaipur (India), India), S. Tak (Udaipur (India), India), A. Mirza (Udaipur (India), India), A. Johar (Udaipur (India), India), G. Theti (Udaipur (India), India).

Image :

Introduction
Idiopathic pulmonary fibrosis has not shown significant improvement in survival and lung function related quality of life irrespective of timely use of available antifibrotics, Pirfenidone and Nintedanib. Concomitant dual Pirfenidone in low tolerated, we have added low dose pirfenidone with Nintedanib to assess additional benefit over Nintedanib monotherapy with better GI tolerance.

Methods
Prospective, observational study included 105 cases of idiopathic pulmonary fibrosis diagnosed by ATS/ERS consensus for clinical radiological criteria and divided into three treatment groups of 35 patients in each group. First group received Pirfenidone with dose of 1800 mg to 2400 mg per day as per tolerance, second group received Nintedanib with dose of 100 mg three times and third group with combination of Nintedanib 100 mg three times and Pirfenidone 400 mg three times. All cases were followed for 36 months. All cases received influenza, pneumococcal vaccine and other similar feature in all study cases in FVC/50% or higher at entry point. All cases were followed for clinical assessment monthly, lung function 6 monthly and radiological assessment yearly. We have performed analysis in all three groups at 36 months. Statistical analysis done by t-test, Mann test and paired t-test.

Results
In study of 105 cases in three groups of high dose Pirfenidone, Nintedanib and Nintedanib plus low dose pirfenidone in clinical assessment has showed significant difference in 6-minute walk distance and recovery time to restore heart rate and oxygen saturation (p<0.01 & p<0.0001). Radiological disease progression, worsening of peripheral versus stable radiological disease, 10% change progression of central to peripheral versus predominant peripheral & proportion of reticulations, and honeycombing >20% versus <20% at 36 months has shown significant association (p<0.01019, p<0.0000 & p<0.0119). Lung function assessment has shown significant association in all three groups as FVC change >10 decline stability (<10% decline and improvement (>10% improvement) (p<0.0089) Exacerbation risk with and without hospitalization as 0, 1 and 2+ per year has significant association in all three groups. (p<0.0019) Side effects assessment was as nausea and vomiting and weight loss were significant in high dose pirfenidone and minimal with Nintedanib and Nintedanib with low dose pirfenidone.



Role of 'dual Antifibrotic combination' Nintedanib plus Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A favourable outcome & recommendation to change from monotherapy to combination regimen in a single center experience of 105 IPF cases

S. V. Patil, S. Tak, A. W. Mirza, A. Johar, G. S. Thethi

Respiratory Medicine, Pacific Institute of Medical Sciences (PIMS) - Udaipur (India)

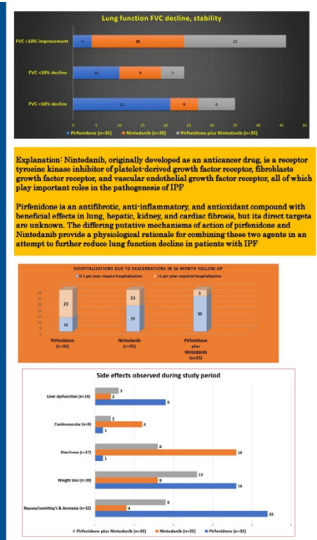
Main Finding

- Nintedanib and Nintedanib plus low dose Pirfenidone is superior to Pirfenidone therapy.
- Low dose Pirfenidone is complimentary to Nintedanib and found important role in stabilising lung functions, improving 6-minute walk distance and recovery time, and preventing radiological progression of disease
- Additional benefit of low dose pirfenidone in addition to Nintedanib is GI tolerance and risk of cachexia and anorexia decreases significantly as compared to high dose pirfenidone.

Conclusion: Nintedanib with add-on pirfenidone had a manageable safety and tolerability profile in patients with IPF, in line with the adverse event profiles of each drug. Low dose pirfenidone is effective and tolerable with standard dose Nintedanib with more benefit than monotherapy with either drug.

Conflicts of interest: none to disclose

Funding: Nil



4611 - IMPACT DE LA POLLUTION, DE LA PAUVRETÉ ET PLUS ENCORE SUR LES PID

Par Victor de Ryck

Dans sa présentation, le Pr Isabella Annesi Maesano (France) explore l'impact de la pollution, de la pauvreté ainsi que d'autres facteurs sur la survenue des pneumopathies interstitielles diffuses.

Introduction : La fibrose pulmonaire idiopathique a des raisons de ne pas être si idiopathique notamment avec l'impact de l'environnement sur notre santé. Nous vivons dans un monde où la pollution de l'air est de plus en plus importante, où les écarts socio-économiques se creusent davantage et cela va jouer un rôle important sur la santé des êtres humains. Les émissions d'air polluant proviennent des milieux intérieurs comme extérieurs, à la ville comme à la campagne, sont mobiles ou stationnaires, naturelles ou artificielles. La plupart des polluants sont des gaz ou des particules. Ces particules sont de tailles et compositions différentes, capables de pénétrer dans notre système pulmonaire, des plus petites voies aériennes jusqu'aux alvéoles et même de passer la barrière alvéolo-capillaire et ainsi d'être présentes dans notre système sanguin. De plus, les progrès épidémiologiques nous permettent de mieux constater l'impact de la pollution sur notre santé en utilisant des mesures objectives, subjectives et des techniques matérielles.

Ainsi, cela ne semble pas être une surprise qu'il existe un lien entre la pollution de l'air et les pneumopathies interstitielles diffuses (PID). Des études ont montré une plus grande prévalence de la maladie dans des zones plus polluées (Shull *et al.*). Une cohorte française a également étudié le lien entre une exposition à la pollution à court terme et le risque d'exacerbation aiguë de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), ainsi qu'entre une exposition à long terme et la mortalité des FPI. On retrouve aussi un lien entre la pollution et une diminution de la capacité vitale forcée (CVF) chez les patients atteints de FPI (Winterbottom *et al.*). Nous retrouvons une relation entre un taux élevé en particules avec un déclin de la fonction pulmonaire et un risque de mortalité croissant pour certains patients (Goobie *et al.*).

Les mécanismes de la pollution sur les FPI : La pollution a plusieurs effets sur les poumons, dont un raccourcissement des télomères. Les télomères préservent l'intégrité du matériel génétique au cours du cycle cellulaire et participent à l'architecture fonctionnelle des chromosomes. Les patients ayant des télomères anormalement courts auraient un risque accru de développer une fibrose pulmonaire.

Il existe un risque plus important de développer une FPI chez les individus avec une susceptibilité génétique élevée à la FPI associée à un environnement pollué comparativement aux individus avec une susceptibilité génétique plus faible et un environnement moins pollué.

Rôle de la pauvreté : La pauvreté correspond aux facteurs socio-économiques, à l'éducation ainsi qu'à la couverture sociale pour les soins. Nous savons que l'espérance de vie est plus élevée chez les individus avec un haut niveau d'éducation par rapport à un faible niveau d'éducation et les individus avec un faible niveau socio-économique ont 14 fois plus de risque de développer une maladie respiratoire (Schraufnagel *et al.*).

Les patients atteints de FPI avec un faible revenu ont une couverture de santé réduite et moins de transplantation cependant la mortalité est similaire à des patients avec un haut revenu.

La précarité est inversement corrélée à la longueur des télomères, donc la précarité peut contribuer à la longueur des télomères avec le rôle du stress et des modes de vie non sains (Powell *et al.*).

Certaines études ont tenté d'associer la pollution et la pauvreté. Il a été constaté que les populations socialement désavantagées ont plus de risque de vivre dans un environnement pollué. La

précarité peut renforcer l'effet délétère de cette exposition (Hajat *et al.*). Une récente étude, de Avitzur *et al.*, a montré que des expositions environnementales élevées et une vulnérabilité sociale sont associées à une plus faible fonction pulmonaire, une plus faible utilisation de médicaments antifibrotiques et une plus forte mortalité.

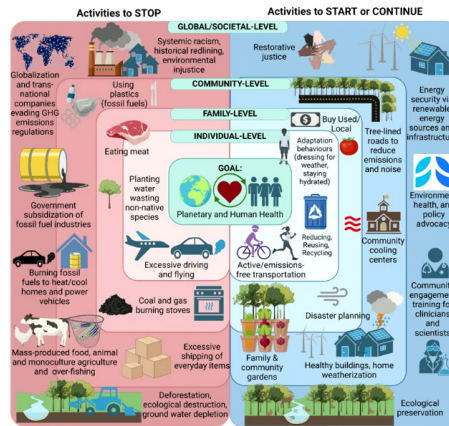
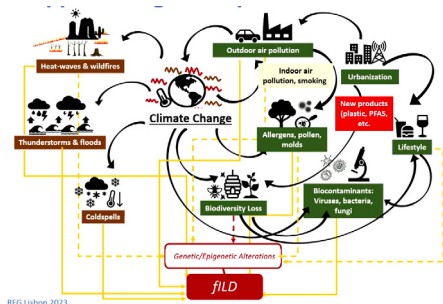
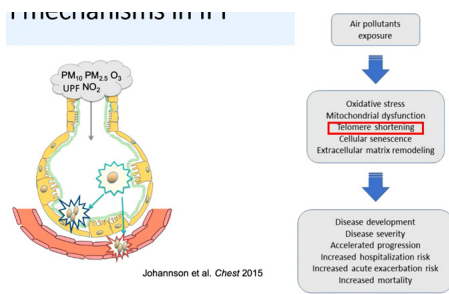
Conclusion : En quelques mots, il est crucial de bien comprendre le lien entre la pollution de l'air, la pauvreté et la FPI afin de développer des stratégies de traitement et de prévention adaptées. Les efforts doivent être concentrés sur la détection précoce et l'intervention, l'amélioration de l'accès à la santé, le traitement des facteurs environnementaux et l'apport de soutien aux patients.

De nouvelles approches sont également à prendre en compte. Le concept d'exposome désigne l'ensemble des expositions à des facteurs environnementaux au cours de la vie, notamment ceux liés au mode de vie (alimentation, activité physique, etc.). En effet, certaines pathologies chroniques pourraient s'expliquer par les interactions avec notre environnement et notre mode de vie. Le changement climatique impacte plusieurs autres facteurs environnementaux. Les individus sont de plus en plus vulnérables à ces changements et ainsi plus susceptibles d'être concernés par ces maladies.

De ce fait, il est possible de cesser certaines activités et d'en démarrer d'autres pour pouvoir éviter d'être vulnérable aux facteurs environnementaux, et ce à différentes échelles en débutant à notre propre échelle individuelle.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION 4611, *Air pollution, poverty and much more*, Isabella Annesi Maesano (France)

Images :



Vulnerable individuals are more exposed to environmental hazards

(D. Croft et al. Annals ATS in press)

INTRODUCTION

Par RespiFIL

La sarcoïdose est une maladie **inflammatoire** de **cause inconnue**. Elle est caractérisée par la formation d'**amas de cellules, appelés « granulomes »**, jouant un rôle dans l'inflammation. La sarcoïdose peut toucher plusieurs organes, en particulier les poumons et les ganglions lymphatiques. Cependant, les symptômes sont très divers et variables d'un individu à l'autre, ce qui rend le diagnostic difficile.

La sarcoïdose constitue une **maladie rare** dont la fréquence varie beaucoup d'un pays à l'autre. En France, d'après une étude récente, une personne sur 2200 à 3300 est concernée et chaque année, environ 3300 nouveaux cas sont diagnostiqués. L'âge moyen au diagnostic est entre 40 et 55 ans, avec un pic plus jeune chez les hommes (30 à 50 ans) que chez les femmes (50 à 60 ans). En revanche, cette maladie est très rare avant l'âge de 15 ans et après 75 ans.

Étiologie : La cause exacte de la sarcoïdose demeure inconnue. Certaines hypothèses suggèrent qu'il s'agit d'une **réaction excessive ou trop prolongée du système de défense de l'organisme (système immunitaire) contre un élément étranger** (comme une substance environnementale : polluants, poussières,

etc.) ou un agent infectieux (comme une bactérie, un virus ou un champignon). Les personnes développant une sarcoïdose pourraient être particulièrement sensibles à un élément extérieur, contrairement au reste de la population.

Ainsi, chez les personnes atteintes, le système immunitaire pourrait se dérégler, réagissant de façon exagérée et provoquant des zones d'inflammation qui se traduisent par l'accumulation anormale de cellules (granulomes). En revanche, les origines de ce dérèglement du système immunitaire des personnes qui développent une sarcoïdose restent à étudier. Il existe probablement des facteurs génétiques qui rendent certaines personnes plus susceptibles que d'autres à développer la maladie, dont certains commencent à être connus par les chercheurs.

La sarcoïdose n'est pas contagieuse. Ce n'est pas non plus une maladie héréditaire se transmettant directement des parents aux enfants mais les anomalies du système immunitaire qui favorisent le développement de cette maladie pourraient cependant être liées à des prédispositions génétiques.

Symptômes : Lorsqu'elle occasionne des symptômes, ces derniers varient beaucoup en fonction de l'organe touché et de l'extension de la maladie, ce qui rend le diagnostic de la sarcoïdose parfois difficile. En effet, tous les organes peuvent être affectés, mais comme la sarcoïdose affecte très souvent les poumons, les symptômes les plus fréquents sont une toux sèche persistante (plus de 15 jours) et/ou un essoufflement anormal (dyspnée). La maladie peut aussi se révéler par des lésions de la peau, des troubles visuels (ou une rougeur de l'œil), des douleurs articulaires ou par une augmentation du volume des ganglions. Les symptômes généraux comme la fatigue, la fièvre (ou des sueurs nocturnes) et la perte de poids sont très fréquents (chez un tiers des personnes) et peuvent même être les seuls signes de la maladie.

Plus rarement, la sarcoïdose ne donne aucun symptôme : elle est alors découverte par hasard à l'occasion d'examens réalisés pour d'autres problèmes de santé, notamment une radiographie ou un scanner du thorax ou des analyses biologiques comme le taux de calcium.

Prise en charge : Il n'existe pas de traitements médicamenteux spécifiques pour la sarcoïdose. Son évolution et sa sévérité sont très variables. Dans la plupart des cas, aucun traitement n'est nécessaire puisque 30 à 70 % des patients guérissent spontanément au bout de deux ou trois

ans, mais un suivi médical jusqu'à rémission complète doit être assuré.

Si un traitement est indiqué, il sera déterminé en fonction de l'évolution de la maladie et des risques pour les organes atteints. Il a pour but de limiter le développement des « granulomes ».

Le principal traitement est une corticothérapie à long terme. Les corticoïdes sont des puissants agents anti-inflammatoires empêchant le processus inflammatoire de la sarcoïdose. D'autres traitements (antipaludéens de synthèse, immunosuppresseurs, exceptionnellement anti-TNF-alpha) peuvent être proposés en cas de réponse insatisfaisante, une faible tolérance aux corticoïdes, ou lorsque de fortes doses de corticoïdes sont nécessaires durant de longues périodes.

Enfin, d'autres traitements peuvent être proposés selon les cas pour améliorer la fonction d'un organe (comme dans les cas d'insuffisance respiratoire, de troubles du rythme cardiaque, ou de troubles hormonaux).

OA949 - BERYSARC : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE MULTICENTRIQUE CAS-TÉMOINS COMPARANT LA BÉRYLLIOSE PULMONAIRE CHRONIQUE À LA SARCOÏDOSE PULMONAIRE

Par Apolline Gonsard, Christophe Marie-Sainte et Elise Puel

Contexte et objectif : Le béryllium est un métal alcalino-terreux ayant des propriétés physiques le rendant très convoité dans de nombreux milieux industriels tels que le domaine militaire et l'aéronautique.

Néanmoins, son inhalation répétée peut induire une sensibilisation à ce composé qui se complique parfois d'une atteinte granulomateuse pulmonaire diffuse appelée maladie chronique du béryllium (MCB) ou béryllose chronique (BC). Il s'agit d'une maladie granulomateuse caractérisée par la formation d'amas de cellules, appelés « granulomes ».

Les manifestations cliniques, anatomopathologiques et radiologiques de la béryllose sont très proches de la sarcoïdose, ce qui peut mener à des difficultés dans le diagnostic différentiel.

Dans le cadre de cette étude, les auteurs ont émis l'hypothèse que la BC pouvait présenter des caractéristiques cliniques et radiologiques spécifiques, distinctes de celles de la sarcoïdose et un pronostic différent. Plus spécifiquement, cette étude française, menée par le Dr Cécile Rottenberg et son équipe à l'hôpital Avicenne, s'intéresse ainsi aux différences en termes de phénotype et de pronostic

entre ces deux pathologies.

Méthode : Cette étude de cas contrôlée multicentrique rétrospective française a été menée en incluant 21 patients ayant un diagnostic de béryllose (selon les critères ATS 2014) posé entre 1988 à 2021, en comparaison avec 61 patients atteints de sarcoïdose avec une atteinte pulmonaire (selon les définitions ATS/ERS/WASOG 1999). Les patients étaient comparés selon des critères d'âge, sexe, ethnicité, centre et date de diagnostic.

Résultats : Sur la période d'inclusion, 21 patients atteints de béryllose et 61 patients atteints de sarcoïdose ont été inclus. L'âge moyen était de 46 ans, avec une prédominance d'hommes caucasiens (90 %).

Une exposition professionnelle était mise en évidence chez 95 % (n = 20) des patients du groupe béryllose, principalement en fonderie (57 %). Dans la sarcoïdose, les patients étaient le plus souvent ouvrier dans le bâtiment (47 % contre 5 % pour la béryllose).

Sur le plan clinique, les patients atteints de béryllose présentaient plus fréquemment des crépitations à l'auscultation pulmonaire

(50 % vs 11 %), une dyspnée à l'interrogatoire (48 % vs 20 %) et la présence d'hippocratisme digital à l'examen physique (16 % vs 0 %), avec une différence significative ($p < 0,05$) pour ces trois critères. Était plus souvent retrouvée une perte de poids > 5 kg chez les patients atteints de béryllose (20 % vs 6 % ; $p = 0,08$).

Les atteintes extra thoraciques se limitaient généralement au foie, tandis que les patients atteints de sarcoïdose manifestaient des atteintes plus diffuses. Ils ont significativement plus fréquemment des lésions pulmonaires à type de verre dépoli, ainsi qu'un taux de lymphocytes dans le LBA plus élevé (49 % vs 20 %).

Par rapport à la sarcoïdose, la béryllose était associée à une obstruction moindre avec un ratio VEMS/CVF plus élevé (0,84 vs 0,72 ; $p = 0,003$) et à une DLCO plus altérée (45 % vs 65 % ; $p = 0,04$). Le lavage bronchoalvéolaire montrait un taux de lymphocytes plus élevé 49 % vs 20 % ($p = 0,005$).

Le pronostic était moins bon chez les patients atteints de béryllose, avec significativement plus de patients ayant recours à une oxygénothérapie de longue durée (56 % vs 11 %), et ils développaient plus fréquemment une hypertension pulmonaire (50 % vs 20 %). La survie sans transplantation était de 75 % à 10 ans dans la béryllose contre 92 % dans la

sarcoïdose ($p = 0,005$).

Enfin, la survie était significativement moins bonne chez les patients atteints de béryllose chronique.

Conclusion : La béryllose présente des caractéristiques cliniques et radiologique distinctes de la sarcoïdose, associée à un pronostic plus sévère. Ces résultats soulignent l'importance d'un diagnostic différentiel précis entre la BC et la sarcoïdose pulmonaire.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION 949

BERYSARC: a multicentric control case study comparing chronic beryllium disease to pulmonary sarcoidosis.

C. Rotenberg (BOBIGNY, France), S. Tran Ba (BOBIGNY, France), S. Marchand-Adam (TOURS, France), P. Andujar (CRETEIL, France), B. Crestani (PARIS, France), J. Bravais (PARIS, France), M. Brauner (BOBIGNY, France), P. Brillet (BOBIGNY, France), J. Cadranet (PARIS, France), R. Borie (PARIS, France), V. Cottin (LYON, France), P. Leguen (PARIS, France), B. Maitre (CRETEIL, France), A. Nieves-Martinez (MARSEILLE, France), H. Nunes (BOBIGNY, France), M. Reynaud-Gaubert (MARSEILLE, France), M. Salaun (ROUEN, France), D. Valeyre (PARIS, France), F. Jeny (BOBIGNY, France).

OA948 - EFFICACITÉ DU MÉTHOTREXATE EN PREMIÈRE LIGNE DE TRAITEMENT DANS LA SARCOÏDOSE PULMONAIRE COMPARÉE À LA PREDNISONE

Par *Christophe Marie-Sainte*

Contexte et objectif : La sarcoïdose est une pathologie inflammatoire granulomateuse dont les causes restent inconnues et l'évolution incertaine. Le traitement de première intention de la sarcoïdose pulmonaire est la corticothérapie qui entraîne souvent de nombreux effets secondaires. Le méthotrexate, souvent utilisé en 2de intention semble avoir moins d'effets secondaires, mais n'a pas été étudié comme traitement de première ligne. L'objectif de cette étude était de mesurer l'efficacité du méthotrexate comparé à la prednisone en 1re ligne de traitement de la sarcoïdose.

Méthode : L'étude PREMETH est un essai de non-infériorité randomisé et multicentrique incluant des patients atteints de sarcoïdose naïfs de tout traitement. Les patients étaient randomisés en deux groupes, l'un recevait un traitement par méthotrexate, l'autre par prednisone, avec un ratio 1:1. Les critères d'inclusions étaient : la présence d'une atteinte pulmonaire de la sarcoïdose avec la présence d'anomalie parenchymateuses et une indication de traitement (CVF < 90 %, ou DLCO < 70 %, ou diminution de la CVF de > 5 % ou de la DLCO de > 10 % dans les 12 derniers mois). Les patients du groupe prednisone recevaient une dose décroissante avec une posologie initiale

de 40 mg par jour tandis que les patients du groupe méthotrexate recevaient initialement 15 mg/semaine avec une majoration jusqu'à 25 mg/semaine. Le critère de jugement principal était l'évolution de la CVF après 24 semaines de traitement. Le méthotrexate était considéré comme non inférieure si la différence de CVF était < 5 %.

Résultats : Sur la durée de l'étude 138 patients ont été inclus, 70 dans le groupe prednisone et 68 dans le groupe méthotrexate. L'âge moyen était de 46 ans, 74,5 % étaient des hommes, 85 % étaient d'origine caucasienne. La CVF moyenne était de 77,36 %, la DLCO moyenne était de 69,78 %, le rapport VEMS/CVF moyen était de 72,07 %. La comparaison de l'évolution de la CVF entre les deux groupes montrait une amélioration supérieure au bout 4 semaines de traitement dans le groupe prednisone. L'amélioration de la CVF était plus progressive dans le groupe méthotrexate, mais après 24 semaines de traitement l'amélioration de la CVF était similaire dans les deux groupes. L'analyse de non-infériorité ne retrouve pas de différence significative entre méthotrexate et prednisone après 24 semaines de traitement avec une différence de -1,82 % (CI 90 % -4,40 ; $p = 0,76$).

Conclusion : Après 24 semaines de traitement, le méthotrexate a semblé aussi efficace que la prednisonne en première intention dans le traitement de l'atteinte respiratoire de la sarcoïdose.

Ces résultats préliminaires sont très prometteurs en proposant une alternative à la corticothérapie, ce qui pourrait permettre à l'avenir de diminuer les effets secondaires liés à l'utilisation de ce traitement. Les résultats complets de cette étude seront à surveiller attentivement car ils pourraient avoir un impact important sur la prise en charge de nos patients atteints de sarcoïdose.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION 948

Sarcoidosis: novel insights in disease epidemiology, immunology and treatment

V. Kahlmann (Rotterdam, Netherlands), M. Veltkamp (Nieuwegein, Netherlands), K. Moor (Rotterdam, Netherlands), M. Janssen Bonas (Nieuwegein, Netherlands), R. Mostard (Heerle, Netherlands), R. Van Rijswijk ('sHertogenbosch, Netherlands), J. Van Der Maten (Leeuwarden, Netherlands), M. Geelhoed (Leiden, Netherlands), L. Moonen (Arnhem, Netherlands), M. Overbeek (Den Haag, Netherlands), B. Koopman (Amsterdam, Netherlands), M. Grootenboers (Breda, Netherlands), E. Nossent (Amsterdam, Netherlands), M. Wagenaar (Enschede, Netherlands), H. Kramer (Groningen, Netherlands), P. Wielders (Eindhoven, Netherlands), R. Jonkers (Amsterdam, Netherlands), S. Walen (Zwolle, Netherlands), B. Bogaarts (Venlo, Netherlands), R. Kerstens (Hilvarenbeek, Netherlands), M. Overgaauw (Alkmaar, Netherlands), J. Grutters (Nieuwegein, Netherlands), M. Wijsenbeek (Rotterdam, Netherlands).

OA955 - RESOLVE-LUNG, UN ESSAI CLINIQUE MULTINATIONAL ÉVALUANT LE NAMILUMAB DANS LA SARCOÏDOSE PULMONAIRE CHRONIQUE

Par Georges Helou

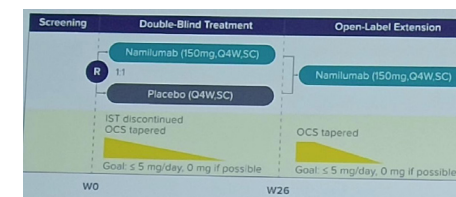
Introduction : La sarcoïdose pulmonaire est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par la formation de granulomes dans les poumons. Il n'existe pas de médicaments approuvés pour traiter la sarcoïdose pulmonaire ; les corticostéroïdes oraux constituent le traitement standard, mais ils ne sont pas toujours efficaces et peuvent entraîner des effets secondaires importants à long terme. Le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF) est un médiateur proinflammatoire surexprimé dans plusieurs maladies inflammatoires, y compris la sarcoïdose. L'effet pro-inflammatoire médié par le GM-CSF joue un rôle central dans le recrutement des macrophages et des monocytes vers les poumons en déclenchant une réponse granulomateuse, avec la fusion des macrophages en cellules géantes.

Dans des études précédentes, le namilumab, un anticorps monoclonal ciblant le GM-CSF, a montré une activité anti-inflammatoire chez des patients souffrant de pneumonie liée au COVID-19 et d'arthrite rhumatoïde, avec une bonne tolérance.

Objectifs : Cette étude évalue l'efficacité et la sécurité du namilumab chez des

patients atteints de sarcoïdose pulmonaire chronique.

Méthode :



Étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo pour évaluer l'efficacité et la sécurité du namilumab chez des patients présentant une sarcoïdose active chronique mal contrôlée ou ne tolérant pas les corticostéroïdes oraux (OCS) et/ou la thérapie immunosuppressive.

Les critères d'exclusion clés incluent une fibrose de 20 % ou plus sur un scanner HRCT, une sarcoïdose extra-pulmonaire nécessitant un traitement (les affections cutanées et oculaires étaient acceptées), des antécédents de maladies cardiaques telles que la sarcoïdose cardiaque ou une maladie coronarienne significative, tuberculose latente ou active.

Patient demographics

Age, years
Mean (SD) **53 (11)**

Gender
n (%) **Male 61 (58)** **Female 45 (42)**



Résultats et conclusion : Le namilumab, en inhibant le GM-CSF, pourrait traiter la formation de granulomes et avoir un impact sur les manifestations cliniques de la maladie. RESOLVE-LUNG est l'un des plus grands essais de Phase II sur la sarcoïdose à ce jour, évaluant la sécurité et l'efficacité du namilumab dans la sarcoïdose pulmonaire. RESOLVE-LUNG présente une conception d'étude novatrice sur la sarcoïdose, incluant l'arrêt de la thérapie immunosuppressive (IST) en plus de la réduction des corticostéroïdes oraux (OCS), ainsi qu'un critère d'évaluation de sauvetage visant à mesurer un résultat clinique pertinent.

RESOLVE-LUNG a réussi à recruter 107 patients dans 40 sites répartis sur 7 pays, souffrant d'une maladie active et symptomatique mal contrôlée par le traitement standard. Le développement du namilumab vise à fournir une option de traitement améliorée pour une population de patients peu desservie par les soins actuels.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION 955

RESOLVE-LUNG, a multinational, randomized, placebo-controlled Phase II trial of namilumab, an anti-GMCSF monoclonal antibody, in chronic pulmonary sarcoidosis: trial design and patient characteristics

C. Petit (New York, United States), B. Van Den Blink (New York, United States), H. Dansky (New York, United States), M. Lin (New York, United States), N. Mogulkoc (Izmir, Turkey), R. Gupta (Philadelphia, United States), S. Atis Nayci (Mersin, Turkey), J. Guiot (Liege, Belgium), J. Galloway (London, United Kingdom), R. Baughman (Cincinnati, United States), T. Reiss (New York, United States)

PA2476 - ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR LA PRISE DE ROFLUMILAST (INHIBITEUR DE PDE4) CHEZ 51 PATIENTS AVEC UNE SARCOÏDOSE

Par Camille Fletcher

Introduction : Les patients présentant une sarcoïdose sévère doivent prendre des corticostéroïdes pour contrôler leurs symptômes et prévenir les complications. Or, les effets de cette prise de corticostéroïdes peuvent être néfastes à long terme. Le roflumilast, un anti-inflammatoire non stéroïdien inhibiteur de la PDE4, est un traitement déjà approuvé pour le traitement de la BPCO et est en cours d'étude pour les patients avec fibrose pulmonaire avec de bons résultats. Ce traitement cible les voies de l'inflammation et de la fibrose qu'on retrouve dans la physiopathologie de la sarcoïdose et pourrait ainsi être utile dans cette pathologie.

Matériel et méthode : Cette étude constitue une analyse rétrospective entre 2010 et 2020, unicentrique (clinique de Pneumologie de l'University Hospital de Freiburg), sur une cohorte allemande de 51 patients suivis pour sarcoïdose et traités avec roflumilast. Dans ce contexte clinique, les données médicales, biologiques et d'EFR ont été analysées. L'aggravation de la maladie a été définie par la détérioration du VEMS de > 10 % par rapport à la moyenne, une nouvelle atteinte d'organe et / ou une détérioration clinique du patient rapportée dans son dossier médical. L'escalade thérapeutique a été définie

par une augmentation de la dose des corticostéroïdes, des bolus de corticoïdes, ou l'addition d'une seconde ou troisième ligne de traitement. Les Odds Ratio (OR) ont été calculés pour des patients sous traitement par roflumilast comparés à d'autres patients sans roflumilast.

Résultats et conclusion : Sur 51 patients, 33 ont reçu du roflumilast pendant au moins 6 mois, tandis que 18 ont arrêté le traitement, principalement en raison d'effets secondaires.

Les patients traités par roflumilast présentaient une probabilité significativement plus faible d'avoir une décroissance de leur VEMS de > 10 % de leur valeur moyenne, ainsi qu'un risque amoindri d'une progression problématique de leur maladie (OR = 0,2 ; IC à 95 % 0,08-0,5).

L'escaladethérapeutique a été documentée dans 49/97 (51 %) contre 100/144 (69 %) des visites ambulatoires (OR = 0,45 ; IC à 95 % 0,26-0,76). Les effets secondaires les plus fréquemment signalés étaient des troubles gastro-intestinaux. Aucun effet secondaire grave n'a été observé.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION 2476
Roflumilast in sarcoidosis: A retrospective analysis of 51 sarcoidosis patients

M. Feineis (Freiburg, Germany), C. Terschluse (Freiburg, Germany), L. Jouanjan (Freiburg, Germany), B. Frye (Freiburg, Germany), D. Stolz (Freiburg, Germany)

PA2290 - QUALITÉ DE VIE LIÉE À LA SANTÉ CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SARCOÏDOSE CARDIAQUE : UNE REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE

Par Aurélie Negre

Introduction : Les patients atteints de sarcoïdose cardiaque (SC) sont susceptibles d'avoir des résultats cliniques aggravés et une plus grande altération de la Qualité de Vie Liée à la Santé (QVLS) que les patients atteints d'autres formes de sarcoïdose. La SC peut entraîner une grande variété de symptômes au quotidien (tels que des palpitations, des étourdissements, une syncope ou une dyspnée) et/ou des épisodes potentiellement mortels, ce qui nécessite d'envisager au cours du parcours de soin le recours à des procédures cardiaques invasives, tant pour le diagnostic que pour la prise en charge des événements aigus de la maladie. En outre, la présence d'une atteinte multisystémique et de symptômes entraînent une dégradation de la QVLS. La revue systématique présentée ici vise à explorer l'impact de la SC sur la QVLS chez les patients adultes atteints de cette maladie.

des données et les évaluations de la qualité des études recensées ont été effectuées par deux auteurs de manière indépendante. Aucune étude n'a été exclue de la revue sur des critères de qualité.

Résultats : Sur 1609 articles recensés, seules 11 études avaient inclus des patients atteints de SC, mais aucune ne rapportait spécifiquement les scores de QVLS pour ces patients. La représentation moyenne des patients SC au sein de ces cohortes était de 14,5 % (de 2 à 22 %). La majorité des études (73 %) étaient monocentriques, menées dans des centres de santé tertiaires. Une seule étude (9 %) incluait des données longitudinales sur la QVLS. Les patients SC figuraient parmi les patients sarcoïdiques présentant une QVLS altérée et de moins bons résultats cliniques, ce qui entraînait l'administration de doses plus élevées de traitement et, menait en conséquence à une nouvelle dégradation de leur QVLS.

Conclusion : Les études sur la sarcoïdose n'intègrent pas de scores de QVLS stratifiés pour les patients atteints de SC. Les résultats mettent ainsi en lumière la nécessité de conduire des études longitudinales et multicentriques évaluant la QVLS dans des cohortes de patients atteints de SC, mais également de développer des outils

Méthodologie : Diverses bases de données bibliographiques ont été consultées pour identifier des études dont les critères de jugement principaux ou secondaires portaient sur la QVLS dans la SC (revue enregistrée sous la référence : PROSPERO:CRD42019119752). L'extraction

Martin Feineis¹, Charlott Terschluse¹, Louis Jouanjan¹, Daniel Soriano¹, Joachim Müller-Quernheim¹, Daiana Stolz¹ and Björn C. Frye^{1*}

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG

PDE4 inhibition in sarcoidosis patients: A retrospective single center analysis of 51 sarcoidosis patients.

Background

Several sarcoidosis patients require treatment with corticosteroids to prevent organ damage and provide symptom control. However, corticosteroids are associated with numerous side effects and can be detrimental to patients if used long-term. Roflumilast is approved for the treatment of COPD and has been studied with positive results in patients with fibrosing sarcoidosis. Due to its mode of action, it might target proinflammatory and profibrotic pathways in sarcoidosis and could be a suitable medication in sarcoidosis in general.

Methods

We retrospectively analyzed a cohort of 51 sarcoidosis patients treated with Roflumilast off-label between 2010 and 2020 at the Clinic of Pneumology, University Hospital Freiburg. Medical records, lung function and laboratory results were reviewed. Acute worsening of the disease was defined as a decrease in FEV1 > 10% of the overall mean, the appearance of new organ manifestations, or reported clinical deterioration in patient files. Therapy escalation was defined as an increase in corticosteroid dose, cortisone pulse therapies, or the addition of a 2nd or 3rd line therapy. Odds ratios were calculated for patient visits with roflumilast therapy compared to visits without roflumilast therapy.

Results

Figure 2 : Lung function parameters, BMI and sIL2-R with or without taking roflumilast (with standard deviation).

Table 1: Clinical features of patients under Roflumilast treatment (n=51)

	Roflumilast Treatment < 1 Y (n=27)	Roflumilast Treatment < 1 Y (n=27)
Time from initial diagnosis until treatment (years)	0.8 (0.4)	1.5 (0.7)
Average Treatment time (years)	2.3 (1.5)	0.3 (0.1)
Age at diagnosis (years)	46.3 (27.62)	48.7 (26.70)
Sex (female:male)	14:10	12:15
Initial BMI (kg/m ²)	32.1 (23.1-45.7)	29.9 (19.4-7.7)
Smoking (Active/Ex-Smokers)	0/4	13/1
Other organ involvement:		
Neurology	0	1
Eyes	1	4
Heart	0	2
Liver	1	2
Spleen	2	4
Bone	2	1
Skin	8	3
Total immunosuppression:		
Roflumilast Monotherapy	9/24	9/27
Steroids	12/24	16/27
Azathioprine	2/24	4/27
MTX	1/24	0/27
Mycophenolate	1/24	0/27
Azuloprost	0/24	1/27
Inhalative Corticoid	0/24	9/27

Table 2: Lung function parameters, Disease progression and Therapy Escalation/Deescalation in Patients taking Roflumilast for at least 6 months.

	While taking Roflumilast	While not taking Roflumilast	Total
Roflumilast Treatment > 6 months (Total n= 33, with Prednisone n=24)			
Ambulatory visits (Total, n=33)	141	173	314
Ambulatory visits (Pts. with Prednisone, n=24)	97	144	241
Lung function parameters and disease progression (Total, n=33)			Odds Ratio:
Visits with FEV1 decrease > 10% of mean value	6	31	0.2 95% CI 0.08-0.5
Progressive disease	15	41	0.38 95% CI 0.2-0.72
New organ involvement	3	9	0.39 95% CI 0.1-1.74
Escalation of therapy (Pts. with Prednisone, n=24)	49	100	0.45 ; 95 % CI 0.26-0.76
Increase of prednisone dose	13	25	0.73 ; 95% CI 0.34-1.54
Cortisone Pulse Therapy	5	22	0.31 ; 95 % CI 0.11-0.84
Additional 2 nd /3 rd line treatment	31	53	0.81 ; 95% CI 0.47-1.4
Deescalation of therapy (Pts. with Prednisone, n=24)	35	49	1.15 95% CI 0.62-2.11
Reduction of steroid dose	6	8	1.14 95% CI 0.37-3.44
Steroid discontinued	2	2	1.52 95% CI 0.21-10.99
Additional 2 nd /3 rd line treatment discontinued	2	2	

Conclusion

- Sarcoidosis patients were less likely to have a decrease in their mean FEV1 while taking Roflumilast.
- Patients were significantly less likely to need therapy escalation while taking Roflumilast.
- The most common side effects were gastrointestinal disorders. No severe side effects were reported
- Roflumilast could be a therapeutic option in sarcoidosis

Bulletin de recherche ERS 2024

246

Bulletin de recherche ERS 2024

247

spécifiques pour évaluer l'impact de la CS sur la QVLS.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION 2290

A systematic review to explore the impact of cardiac sarcoidosis on health-related quality of life

J. Quijano-Campos (Londres, Royaume-Uni), N. Sekhri (Londres, Royaume-Uni), M. Thillai (Cambridge, Royaume-Uni), E. Blower (Londres, Royaume-Uni), L. Othen-Price (Londres, Royaume-Uni), E. Murphy (Londres, Royaume-Uni), H. Clarke (Londres, Royaume-Uni), J. Whight (Londres, Royaume-Uni), J. Sanders (Londres, Royaume-Uni)

Image :

A SYSTEMATIC REVIEW TO EXPLORE THE IMPACT OF CARDIAC SARCOIDOSIS ON HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE

1. William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London, London, UK, 2. St Bartholomew's Hospital, Barts Health NHS Trust, London, UK, 3. B & D, Royal Papworth Hospital NHS Foundation Trust, Cambridge, UK, 4. Barts Heart Centre, St Bartholomew's Hospital, Barts Health NHS Trust, London, UK, 5. I.D. Unit, Royal Papworth Hospital NHS Foundation Trust, Cambridge, UK, 6. University of East Anglia, Norwich, UK

Introduction

People living with cardiac sarcoidosis (CS) are likely to have worse clinical outcomes and greater impairment on health-related quality of life (HRQL) than other sarcoidosis manifestations. CS can result in a constellation of restrictive symptoms (such as palpitations, dizziness, syncope/ presyncope, chest pain, dyspnoea, orthopnoea, or paroxysmal nocturnal) and/or life-threatening arrhythmias, requiring consideration of invasive cardiac procedures for diagnosis and for the management of acute events. Additionally, the presence of myocardial involvement and persistent nonspecific sarcoidosis symptoms negatively affect HRQL. A systematic review was undertaken to explore the impact of CS on HRQL in adults with CS.

Methods

The review was registered on PROSPERO (CRD42023137702). Multiple bibliographic databases were searched for studies with HRQL as primary or secondary outcomes in adults (≥18) with CS. Supplementary search strategies included grey literature databases, contacting authors for unpublished studies, reference list checking, citation searching (see study), and publication list (see authors). Data extraction and quality assessments were undertaken independently by two authors. No studies were excluded based on quality.

Results

From the initial 1809 identified records, only 11 studies included CS patients but none specifically reported HRQL scores for CS patients. Overall, 5334 sarcoidosis participants (775 CS patients). The average representation of CS patients was 14.5% within these cohorts [range 2.22%]. The majority (73%) were conducted in single-centre tertiary care settings and only one study (9%) included longitudinal HRQL data (Table 1). The percentage scores of CASP checklist and the appraisal levels of evidence are presented in Table 1. The quality assessment for each of the included studies is presented in Table 2.

Table 1. Study characteristics and level of evidence of each included study (n = 11)

Study	Country	Design	Sample size (N), cardiac sarcoid (%)	HRQL PROM used	HRQL assessment (timepoints)	Level of evidence, CASP (%)
Bouillon-Buaya et al. (2010)	USA	Observational cohort	n=221 (5%)	SF-36, SRS	Single	Moderate (64%)
Bouillon-Buaya et al. (2012)	USA	Observational cohort	n=622 (8%)	SF-36, SRS	Single	Poor (38%)
Biffarich et al. (2011)	The Netherlands	Cross-sectional	n=441 (8%)	WHOQOL-Bref	Single	Poor (45%)
Frye et al. (2012)	Germany	Observational cohort	n=200 (3%)	KQ	Single	Moderate (64%)
Goodwin et al. (2008)	Switzerland	Cross-sectional	n=62 (2%)	SF-36, SRS	Single	Poor (38%)
Harper et al. (2020)	USA	Observational cohort, web-based platform	n=2318 (23%)	SRS	Single	Poor (45%)
Jackson et al. (2018)	USA	Retrospective analysis	n=655 (8%)	SAT	Single*	Poor (38%)
Jackson et al. (2022)	USA	Observational cohort, prospective longitudinal	n=332 (8%)	KQ, SF-36, SRS, Patient VAS	Baseline and 6-month	Moderate (62%)
Mihaljević-Jukic et al. (2016)	Serbia	Cross-sectional	n=346 (7%)	SRS	Single	Poor (45%)
Oh et al. (2022)	USA and UK	Longitudinal database	n=456 (17%)	KQ, SRS	Baseline, 13-, 24-, 36-month	Moderate (68%)
Taniguchi et al. (2015)	Japan	Observational cohort study	n=122 (22%)	SF-36, SRS, SGRQ	Single	Moderate (72%)

CS patients were among those sarcoidosis patients with impaired HRQL and worse outcomes, requiring higher doses of sarcoidosis-specific therapy which contribute to further deterioration of HRQL (Figure 1).

Figure 1. Factors impacting (lowering) on HRQL in studies with CS representation

- Non-demographic:** Female, older age, patients within \$1-50 years old, prior hospitalisation, cardiovascular baseline scores (self-reported <35,000/year)
- Sarcoidosis specific:** Chronic sarcoidosis, antipsychotic involvement, multi-organ involvement, sarcoidosis-associated symptoms, persistence of symptoms at the initial visit
- Specific symptoms:** Fatigue, depression, dizziness/ presyncope, orthopnoea, chest pain, dyspnoea, palpitations, arrhythmias, cardiac disease
- Therapy related:** Development of steroid-associated complications, participation rate of CS sarcoidosis therapy, use of immunosuppressants
- Patients reported outcomes measures:** SF-36 validity subscale, SF-36 physical domain, SF-36 bodily pain, SF-36 physical role, SF-36 social functioning, SF-36 vitality, SF-36 mental health, SF-36 health-related quality of life

Conclusions

Sarcoidosis studies do not incorporate validated HRQL scores for CS patients

The development of CS-specific tools would be a substantial advance to understand and evaluate the impact of CS on HRQL

There is a need for longitudinal and multicentre studies assessing HRQL outcomes in CS cohorts

Publication

The manuscript is available online in European Heart Journal Open.

#ERSCONGRESS 2024
Vienna, Austria
7-11 September 2024

Dr. Quijano-Campos, Clinical Doctoral Research Fellow (R0121212), is funded by the Health Education England (HEE) National Institute for Health and Care Research (NIHR) for this research project. The views expressed in this publication are those of the author(s) and not necessarily those of the NIHR, NHS or the UK Department of Health and Social Care.

SESSION 418 - ASPECTS NÉGLIGÉS DE LA PRISE EN CHARGE DANS LA SARCOÏDOSE - L'ATTEINTE NEURONALE PÉRIPHÉRIQUE.

Par Nicolas Marc

Une atteinte neuronale périphérique peut créer des symptômes très douloureux ou pénibles pour le patient comme une sensation de brûlure, de fourmillement, de perte de sensibilité. Une atteinte dysautonomique peut provoquer des troubles digestifs, urinaires, sexuels ou encore une hypotension orthostatique.

amytryptiline, etc.) bien qu'ils présentent de nombreux effets indésirables. Ainsi, l'utilisation d'**EPO (ARA-290)** dans cette indication pourrait améliorer les symptômes et l'atteinte dysautonomique peut faire discuter du traitement par **carvédilol** car l'étude sur petit groupe de patients (Dahan *et al*, Molecular Medicine 2013) montrerait une amélioration du ressenti de la douleur sous EPO, mais également une augmentation de la densité de fibre nerveuse cornéenne sur l'examen ophtalmologique spécialisé.

Le diagnostic d'une atteinte sensitive repose essentiellement sur l'interrogatoire et l'examen clinique avec un électromyogramme (EMG) normal. Les principaux symptômes sont résumés dans ce questionnaire à destination des cliniciens afin d'affiner leur interrogatoire : Hoitsma *et al*. Respiratory Medicine 2011, 105. 95-100.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION Session 418, Symposium: Neglected aspects in the care of patients with sarcoidosis, 4516, Small fiber neuropathy in sarcoidosis: how to navigate towards diagnosis and treatment, Marcel Veltkamp (De Meern, Netherlands)

La présentation clinique des atteintes neuronales périphériques peut être sous la forme d'une **atteinte distale** s'il existe une atteinte longueur dépendante (35 %) ou **non systématisée** (44 %) ou **localisée** (10 %) Raasing *et al*. Unpublished. Les symptômes peuvent être **permanents ou intermittents**. L'atteinte dysautonomique doit être recherchée même en l'absence d'atteinte cardiaque.

Le traitement de 1^{er} intention demeure l'utilisation de traitements antalgiques sur les douleurs neuropathiques (gabapentine,

THÉMATIQUES DIVERSES

- Associations de patients
- Coordination ERN-LUNG
- Cohortes épidémiologiques
- Registre EMBARC
- Transition
- Transplantations et greffes

SESSION 4612 - LA PRÉVENTION : UN REGARD SELON UNE COMMUNAUTÉ DE PATIENTS

Par Victor De Ryck

Introduction : John Solheim est un patient-expert atteint de fibrose pulmonaire et président de l'EU-PFF (The European Pulmonary Fibrosis Federation). Il a présenté le point de vue des patients à propos de la prévention dans cette pathologie. Il cherche ici à s'adresser aux professionnels de santé mais également à tous les patients atteints de fibrose pulmonaire.

La prévention se définit à trois niveaux :

- Primaire : mesures visant à éviter la survenue ou l'incidence des maladies (prévenir) ;
- Secondaire : intervention cherchant à diminuer la prévalence des maladies (détecter et traiter précocement, avant les symptômes, pour ralentir ou arrêter la progression de la maladie) ;
- Tertiaire : réduire les complications après la survenue de la maladie (gérer et atténuer les impacts de la maladie).

Monsieur Solheim se concentre principalement sur le troisième niveau.

Il existe un grand nombre de ressources, notamment l'orientation immédiate dès le diagnostic vers une association de patients et vers un programme de réhabilitation adaptée. L'association de

patients est d'une grande aide d'un point de vue psychologique pour les patients, pouvant être source de motivation et de compréhension. La réhabilitation pulmonaire précoce permettra aux patients de garder au maximum leur capacité respiratoire à l'effort et une autonomie dans leur vie quotidienne. Il est nécessaire et important d'utiliser les ressources disponibles.

Vous n'êtes pas seul.e ! Le dialogue avec son médecin référent est primordial. Il ne faut jamais hésiter à poser des questions afin de mieux comprendre sa maladie, que chacun des interlocuteurs soit au même niveau d'information. Il faut toujours pouvoir trouver une réponse à sa question.

Il est toujours possible et même encouragé d'aller au rendez-vous médical accompagné d'une personne qui vous connaît. C'est important pour être assisté dans le dialogue, pour qu'elle se rappelle les choses que vous pourriez oublier.

Le médecin connaît la maladie, le patient la ressent, alors la communication patient-médecin est primordiale est de la plus grande importance. Elle est d'un intérêt capital, non seulement avec les

médecins ou personnels soignants, mais également avec votre entourage, qui fait partie intégrante de la maladie. Il est important qu'il fasse partie du processus d'éducation thérapeutique, pour mieux vous comprendre et mieux agir selon les circonstances.

Oui vous pouvez ! Rester actif est très important, pour cela il faut ajuster ses attentes. L'activité physique peut aider dans beaucoup de domaines, autant physiques que mentaux. Il faut seulement pouvoir s'adapter et accepter ses nouvelles compétences.

L'accès à une oxygénothérapie au long cours est crucial. Pour la plupart des patients, cela a un impact direct sur leur santé, leur capacité à l'effort et donc sur leur qualité de vie. La possibilité de faire des choses, avec de l'oxygène, crée des différences énormes sur la capacité à faire de l'activité physique, voyager, etc..

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION Session 4612, *Why is idiopathic pulmonary fibrosis not so idiopathic? Prevention of occupational and environmental hazards and protection of vulnerable individuals with idiopathic pulmonary fibrosis, Which prevention is useful? The latest news for the idiopathic pulmonary fibrosis community: the patient's perspective, John Solheim (Norway)*

PA3423 - RAISONS D'ADHÉRER AUX ASSOCIATIONS DE PATIENTS ATTEINTS D'HYPERTENSION PULMONAIRE - NE PAS OUBLIER LES SOIGNANTS !

Par Antoine Le Bozec

Objectif et contexte : L'objectif de cette étude multicentrique internationale, menée en 2023, est de mieux comprendre les besoins et les obstacles rencontrés par les patients atteints d'HTP et les professionnels de santé en charge de ces patients. Pour ce faire, les auteurs ont cherché à évaluer l'impact de la maladie sur leur quotidien, le degré de sensibilisation aux associations de patients et les facteurs motivationnels poussant à les rejoindre en :

- caractérisant le profil des patients ayant rejoint une association de patients ;
- identifiant le rôle des associations et professionnels de santé dans l'amélioration de la prise en charge ;
- identifiant les objectifs encore non atteints et les besoins les plus importants.

Méthodologie : L'étude s'est déroulée en 2 phases. Une première étape de recherche qualitative avec des entretiens réalisés avec les présidents et membres du comité représentant les associations de patients pour déterminer les principaux domaines sur le sujet. Puis une deuxième phase correspondait à l'envoi de questionnaires en ligne auprès de patients d'associations de 9 pays (Allemagne, Italie, Australie, Japon, Espagne, Suède, Pologne, Hongrie,

République Tchèque, Slovaquie) ainsi qu'aux professionnels de santé.

Résultats : 619 patients (527) et professionnels de santé (92) ont répondu aux questionnaires. Concernant la dimension physique, les patients indiquaient souffrir en priorité de fatigue, de dyspnée et de palpitations, avec un délai moyen de 35 mois après manifestation des premiers symptômes. Pour la dimension mentale, les patients et professionnels de santé ressentaient un stress émotionnel et une fatigue liés au diagnostic et à son annonce avec notamment un retentissement sur l'activité quotidienne et un manque de soutien psychologique mentionné par les médecins.

Pour les 2 catégories de personnes interrogées, les principales sources de sensibilisation sur l'existence d'association de patients étaient internet (40-47 %) et d'autres professionnels de santé (35-25 %). Les facteurs motivationnels les plus importants pour rejoindre une association de patients étaient majoritairement le besoin d'information sur la pathologie pour les patients et le besoin de support psychologique pour les professionnels. La gestion des traitements et les interactions

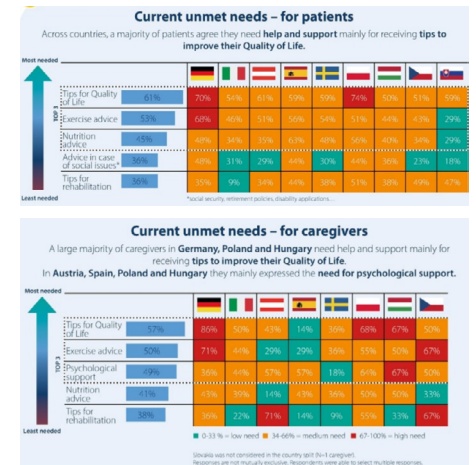
patients-médecins étaient également largement retrouvées.

Conclusion : Ces résultats démontrent que les associations de patients constituent un socle primordial dans l'accompagnement à la fois des patients et professionnels de santé dans un contexte pathologique complexe, mais surtout dans le cadre de l'hypertension pulmonaire.

Dans ce cadre, ces résultats mettent à jour une piste à explorer qui serait de proposer une offre d'aide aux patients et professionnels de santé déployant des supports éducationnels adaptés à leurs besoins et questionnements.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA3423, Reasons to join pulmonary hypertension patient associations – do not forget the caregivers!, Eva Otter (Austria)

Images :



REASONS TO JOIN PULMONARY HYPERTENSION PATIENT ASSOCIATIONS - DO NOT FORGET THE CAREGIVERS!

Background & demographics

Country	Patients (n)	Caregivers (n)
Germany	117	98
Italy	39	27
Spain	41	47
France	46	46
UK	46	47
Japan	46	47
Australia	46	47
Poland	46	47
Czechia	46	47
Slovakia	46	47
Austria	46	47

Objectives:

- Understand the typical patients with Pulmonary Hypertension (PH) seeking support of patient associations.
- Understand the role of caregivers and patient associations in supporting PH patients and their caregivers.
- Identify the unmet needs of PH patients, caregivers and patient associations in the way in which they need support.
- Investigate the information and educational support most needed by and helpful for patients and caregivers seeking support of caregivers.
- Clarify the most appropriate channels for distribution and/or access to information (e.g. specialist, mailing support website, etc.).

Methods:

Phase 1: Qualitative interviews

- 13 qualitative interviews with presidents and board members of PH patient associations in Europe.
- 60 in-depth interviews.

Phase 2: Quantitative online survey

- Feedback and answers directly from patients and caregivers.
- Compare data on actions and activities used in local associations.
- Highlight areas of interest for patients and caregivers at patient associations.

619 patients and caregivers responded to the survey!

Background & demographics

Symptoms & diagnosis

Main daily challenges related to the disease

Other impact of the disease on daily life

Awareness of patient associations

Current unmet needs – for patients

Current unmet needs – for caregivers

Conclusions:

Our results indicate that patient associations should offer tailored support programs for caregivers to address their specific needs to ensure the management of Pulmonary Hypertension.

Strengthen profile-specific initiatives and topics for a better impact on both patients and caregivers.

- Patients and caregivers will have different expectations when interacting with patient associations.
- Offering psychological support is expected from caregivers. Patients need patient associations to address their needs related to their disease.
- Initiatives to include key to ensure profile-specific initiatives to allow both patients and caregivers to participate in activities for patients looking for

INTRODUCTION

Par RespiFIL

L'ERN LUNG est un réseau européen de soin clinique pour l'ensemble des maladies rares du système respiratoire. Composé de prestataires de soins de santé et d'associations de patients, il vise à réduire la morbidité et la mortalité dues aux maladies pulmonaires rares à l'échelle européenne et mondiale. Le conseil d'administration des Réseaux Européens de Référence (ERN) a désigné en décembre 2016 l'ERN-LUNG comme l'un des 24 ERN pour les maladies rares, après une évaluation par la Commission européenne.

L'ERN-LUNG favorise la prise en charge médicale transfrontalière des maladies rares du système respiratoire et permet le partage de connaissances et d'expériences entre professionnels de santé.

L'objectif est ainsi d'améliorer l'accès au diagnostic, aux soins et aux traitements pour les patients, d'établir des bases de données communes, d'élaborer des protocoles de soins et, de faciliter la mobilité des experts plutôt que des patients eux-mêmes.

L'ERN-LUNG est actuellement composé de 79 centres experts de soins de santé dans 18 pays (+ Norvège), organisé en

neuf réseaux principaux, représentant la diversité des maladies, pathologies, syndromes affectant le système respiratoire.

Images :



PA3422 - PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION PULMONAIRE ASSOCIÉE À LA MALADIE PULMONAIRE CHRONIQUE : RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE PHAROS DE L'ERS CLINICAL RESEARCH COLLABORATION

Par Antoine Le Bozec

Contexte : L'hypertension pulmonaire (HTP) associée aux maladies respiratoires chroniques constitue un groupe hétérogène en termes de présentation clinique et de prise en charge. Ce type d'HTP appartient au groupe 3 des HTP et peut se manifester par une vasoconstriction hypoxique, une raréfaction pulmonaire vasculaire et un remodelage artériel veinulaire pulmonaire. L'intérêt est donc majeur de pouvoir **regrouper les données des patients des différents registres européens** afin de définir des phénotypes clairement identifiés permettant de mieux adapter les prises en charge thérapeutiques potentielles.

Objectif : Cette étude vise donc à comparer la méthodologie d'intégration des patients dans les registres selon qu'ils présentent bien un profil d'HTP associée à une maladie respiratoire chronique (bonne interprétation des patients HTAP à faible DLCO ou des phénotypes vasculaires des patients BPCO), le type de données collectées, les stratégies de prise en charge (notamment l'utilisation ou non de traitements spécifiques de l'HTP) à travers les différents pays européens.

PHAROS propose ainsi d'évaluer les potentielles variations entre les registres

pour éviter que des registres avec des données non comparables soient fusionnés. Ce travail a été réalisé en coordination avec le réseau européen de référence des maladies pulmonaires rares (ERN-LUNG).

Résultats : Parmi les 34 centres ayant participé à l'étude, 88 % ont indiqué prendre en charge des patients atteints d'HTP associée à une maladie respiratoire chronique (avec une moyenne de 75 patients par centre). 82 % des patients avaient été diagnostiqués par le cathétérisme cardiaque droit conformément aux dernières recommandations de 2022. Les 3 grandes étiologies associées étaient par ordre de fréquence, les pneumopathies interstitielles, le syndrome de fibrose pulmonaire et d'emphysème combinés (CPFE) et les BPCO. En moyenne, par centre, 26 patients avec HTP associée à une maladie respiratoire chronique recevaient des traitements spécifiques de l'HTP.

Une grande hétérogénéité entre les centres a été retrouvée sur la capacité à bien différencier des phénotypes de patients et à les classer dans le groupe 1 et/ou 3.

maladie pulmonaire chez les patients atteints de DAAT présentant un génotype Pi*SZ. Ces résultats demandent cependant à être confirmés dans des études prospectives ultérieures.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA365, Association between routine blood biomarkers, lung phenotypes and disease severity in patients with alpha-1 antitrypsin Pi*SZ deficiency from the EARCO Registry, C. Aljama Vizcarra (Barcelone, Espagne), A. Nuñez (Barcelone, Espagne), C. Esquinas (Barcelone, Espagne), H. Tanash (Lund, Suède), E. Bartošovská (Prague, République tchèque), G. Orriols (Barcelone, Espagne), G. Granados (Barcelone, Espagne), M. Miravittles (Barcelone, Espagne), M. Barrecheguren (Barcelone, Espagne)

Image :

Association between routine blood biomarkers, lung phenotypes and disease severity in patients with alpha-1 antitrypsin Pi*SZ deficiency from the EARCO Registry

Introduction and Aim: There is limited information on prognostic blood biomarkers in alpha-1-antitrypsin (AAT) deficiency. The objective of our study was to identify possible associations between serum biomarkers, lung phenotypes and the severity of lung disease in individuals with the Pi*SZ genotype.

Methods: Retrospective study of patients with AAT Pi*SZ from the database of the international EARCO (European Alpha-1 Research Collaboration) registry. Serum biomarkers, forced expiratory volume in the first second (FEV1%) and CO diffusion capacity (KCO%) were collected. Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), eosinophil/lymphocyte ratio (ELR), and platelet/lymphocyte ratio (PLR) were calculated. Correlations between biomarkers and lung function and associations with different clinical lung phenotypes were investigated.

Results: N= 373 patients with Pi*SZ AATD, 49.3% were men, mean age of 52.2 (SD:16.2) years and a mean FEV1% of 92.7% (25.3) (Table 1). Significant correlation between a lower FEV1% and higher levels of AAT, GGT, FIB-4, hemoglobin, leukocytes, neutrophils and NLR. For KCO%, there were only significant correlations with AAT, ALT and PLR. (Table 2). Regarding lung phenotypes, Pi*SZ patients with emphysema were older, with more comorbidities and exacerbations than those who had asthma or bronchiectasis. (Table 3). The association between serum biomarkers and the lung phenotypes can be seen in Fig 1.

Conclusions: Impaired FEV1% in Pi*SZ patients was associated with higher levels of inflammatory and liver biomarkers. Emphysema phenotype was also associated with increased inflammatory and liver biomarkers. This findings were not present in patients with asthma or bronchiectasis. The predictive value of these biomarkers must be confirmed in prospective studies.

OA1064 - COHORTE FRANÇAISE RaDiCo-ILD2 (FIFA) : MANIFESTATIONS ASYMPTOMATIQUES CHEZ LES APPARENTÉS DES PATIENTS PORTEURS DE GÈNES DE TÉLOMÉROPATHIES.

Par Katia Belozertseva et Camille Fletcher

Contexte : Les patients atteints des variantes familiales du gène lié aux télomères (TRG) peuvent être atteints de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) familiale, de maladies du foie et de maladies hématologiques. Leurs proches peuvent être porteurs asymptomatiques et ainsi faire partie du groupe à risque. Il leur est donc proposé de faire une analyse génétique pour connaître leur statut génétique lié aux télomères. Cependant, l'expression phénotypique de ce gène et les facteurs de risque du développement de pathologies liées à ce gène sont mal connus.

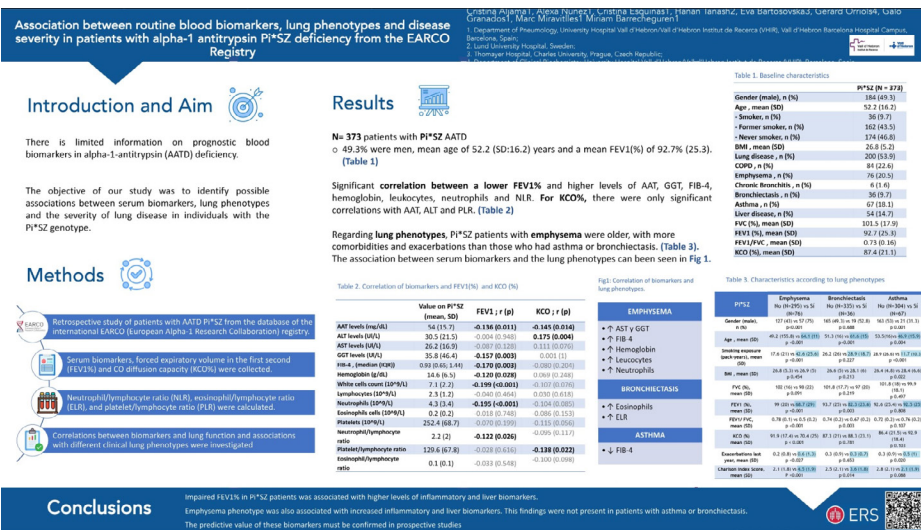
Objectifs : Cette étude a eu pour objectif d'évaluer la prévalence de la PID et les manifestations extra pulmonaires (hépatiques, hématologiques) chez les proches de patients atteints des variantes familiales du TRG, d'étudier la corrélation entre leur phénotype et génotype ainsi qu'améliorer leur diagnostic, les conseils à leur donner et leur prise en charge.

Méthodes : L'étude prospective nationale française FIFA (= Fibrose Familiale) a été menée sur les proches asymptomatiques de patients atteints des variantes familiales du TRG par la collecte des données génétiques, phénotypiques

et environnementales. Pour toutes les personnes incluses dans l'étude, le scanner thoracique, le bilan sanguin et les tests de la spirométrie ont été proposés.

Résultats : Au 11 juillet 2024, 153 personnes asymptomatiques ont été incluses (dont 59 % de femmes d'âge moyen de 45 ans, 2/3 étaient les enfants porteurs de variants génétiques). L'analyse génétique était disponible pour 110 personnes, donc 59 % porteurs et 41 % non porteurs. La distribution des variants génétiques était la suivante : le plus fréquent était *TERT* - 37 personnes (54 %), puis *RTEL1* - 18 personnes (26,5 %), *TERC* - 5 personnes (7,4 %), *PARN* - 3 personnes (4,4 %) et le moins fréquent *NHP2* - 2 personnes (2,9 %). L'analyse de la longueur des télomères était disponible pour 37 personnes parmi lesquelles 46 % avaient une longueur normale et 54 % anormale.

Le niveau du VEMS était identique pour les porteurs et non porteurs, mais la DLCO (capacité de diffusion du monoxyde de carbone) était plus basse chez les porteurs. L'analyse du scanner thoracique a montré qu'à peu près 20 % de porteurs et 20 % de non porteurs ont eu des symptômes de la PID en type de verre dépoli. Autrement dit, dans le cadre de ces travaux de recherche,



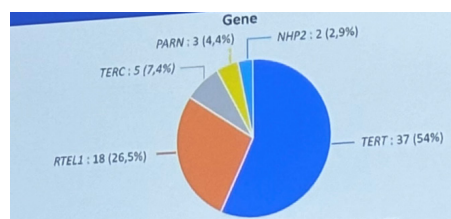
il est intéressant de noter que les analyses des scanners thoraciques montrent - pour 20% des apparentés porteurs de gènes de téloméropathies - des signes précoces de pneumopathie interstitielle diffuse. En revanche, les analyses biologiques (cytopénies, cytolyses) ne montraient pas de différences significatives.

Conclusion : À l'âge moyen de 45 ans, 20 % de proches de patients atteints des variantes familiales du TRG présentent les premiers signes de la pneumopathie interstitielle diffuse indépendamment de la présence d'une variante familiale. Les symptômes hématologiques (thrombocytopénie) et hépatiques (hépatomégalie) comme les évocateurs de troubles de la biologie télomérique étaient rares. Les données manquantes (la longueur de télomères, l'exposition environnementale, etc.) peuvent aider à identifier les facteurs de risque indépendants de la PID chez les proches. Il est nécessaire de disposer d'encore plus de données prospectives et longitudinales pour aider les proches à prendre soin d'eux et des membres de leur famille atteints de la PID.

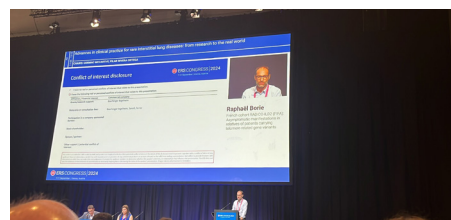
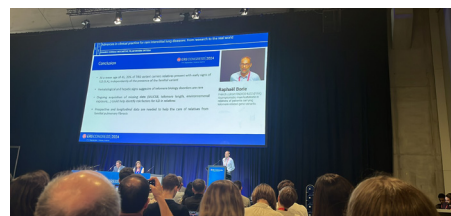
Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OA1064, French cohort RADICO-ILD2 (FIFA): Asymptomatic manifestations in relatives of patients carrying telomere-related gene variants, Raphaël Borie (Paris, France), Cécile GUERIN, Caroline Kannengiesser, Khalil Bramki, Stéphane Jouneau, Grégoire Prevot, Sylvain Marchand-Adam, Stéphane Dominique, Claire Andréjak, Elodie Blanchard, Lidwine Wemeau, Bruno Crestani, Elodie Lainey,

Flore Sicre De Fontbrune, Aurélie Plessier, Jean-Christophe Dubus, Annick Clément, Hilario Nunes, Dominique Valeyre, Nadia Nathan, Jacques Cadranet, Dominique Israel Biet, Martine Reynaud-Gaudebert, Philippe Bonniaud, Lucas Plouvier, Idhir Nasri, Albane Lassus, Ibrahima Ba, Vincent Cottin, Sonia Gueguen

Images :



Examens	Non-carrier (N=45)	Carrier (N=65)	P-value
Pulmonary evaluation			
FVC (l) (Mean, SD)	3.98 (1.33)	4.09 (1.09)	—
DLCO (%) (Mean, SD)	86.89 (14.59)	80.97 (11.49)	0.025
KCO (%) (Mean, SD)	94.92 (14.09)	85.56 (12.36)	0.001
Chest CT scan			
N	34	47	
ILD N (%)	2 (20.59)	10 (20.83)	—
Interstitial N (%)	1 (2.43)	3 (8.87)	—
Subcutaneous N (%)	8 (20.69)	5 (14.71)	—
Pericardial abnormalities N (%)	8 (11.03)	8 (22.86)	—
Emphysema N (%)	1 (2.45)	4 (12.12)	—
Blood tests			
MCV > 100 µm³ N (%)	0 (0)	0 (0)	—
Thrombocytopenia (<130x10³/l) N (%)	1 (2.44)	2 (4.00)	—
ASAT/ALAT >3N	2 (5.58)	1 (2.08)	—



PA3416 - DONNÉES DE VIE RÉELLE SUR LES CARACTÉRISTIQUES ET LA PRISE EN CHARGE DE PATIENTS ATTEINTS DE PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE DIFFUSE FIBROSANTE, À PARTIR DU REGISTRE INSIGHTS-ILD

Par Aurélie Negre

Contexte : Le registre INSIGHTS-ILD vise à collecter des données de vie réelle sur les caractéristiques et la prise en charge thérapeutique des patients atteints de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) fibrosante.

Méthodologie : Ce registre est une cohorte prospective qui recueille des données de 32 centres experts en Allemagne, sur des patients ayant une capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) inférieure à 80 % de la normale, une fibrose pulmonaire interstitielle supérieure à 10 % sur une tomodensitométrie à haute résolution (TDM-HR) et, qui suivent un traitement anti-inflammatoire et/ou antifibrotique. Les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) sont exclus de l'étude.

Résultats : Les résultats préliminaires sur 655 patients permettent de dresser un panorama des caractéristiques de PID les plus fréquentes et des traitements actuellement prescrits. Les formes de PID les plus fréquemment observées étaient les suivantes : pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) fibrosante pour 31,2 % des patients, PID idiopathique fibrosante pour 22 %, polyarthrite rhumatoïde et PID associées aux

connectivites pour 13 %, PID fibrosante inclassable pour 13 %. Les traitements prescrits étaient répartis en stéroïdes oraux pour 62,6 % des patients, traitement antifibrotique pour un peu plus de la moitié (50,5 %), azathioprine pour 14,4 %, MTX pour 10,2 % et MMF pour 11,1 %. Les patients sous traitement antifibrotique étaient plus âgés, plus souvent de sexe masculin, avaient une CVF et une DLCO plus faibles et une prévalence plus élevée des critères INBUILD de progression (72,7 % contre 40,1 %).

Conclusion : Ces résultats préliminaires mettent en évidence la similarité des caractéristiques des patients de ce registre avec celles des essais cliniques randomisés et des études non interventionnelles, avec des patients sous traitement antifibrotique présentant un profil de maladie plus sévère.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA3416, Real-life characteristics and management of patients with fibrosing interstitial lung disease: INSIGHTS-ILD registry, J. Behr (Munich, Allemagne), M. Kreuter (Mayence, Allemagne), A. Prasse (Hanovre, Allemagne), A. Guenther (Giessen, Allemagne), F. Bonella (Essen, Allemagne), C. Pausch (Dresde, Allemagne), D. Skowasch (Bonn, Allemagne), H. Wilkens (Bad Homburg, Allemagne), H. Kabitz (Constance, Allemagne), H. Wirtz (Leipzig, Allemagne), M. Claussen (Grosshansdorf,

Allemagne), C. Grohé (Berlin, Allemagne), L. Hagmeyer (Solingen, Allemagne), S. Budweiser (Rosenheim, Allemagne), I. Andreica (Herne, Allemagne), U. Neff (Nuremberg, Allemagne), D. Pittrow (Dresde, Allemagne), H. Biller (Grosshansdorf, Allemagne), S. Glaeser (Berlin-Neukölln, Allemagne), M. Schwaiblmair (Augsbourg, Allemagne), P. Schramm (Munich, Allemagne), F. Meyer (Munich, Allemagne), K. Thabaret (Munich, Allemagne), J. Klotsche (Berlin, Allemagne), T. Veit (Munich, Allemagne), M. Frankenberger (Munich, Allemagne), L. Drobbe (Berlin-Neukölln, Allemagne), W. Gesierich (Gauting, Allemagne), B. Seese (Münnerstadt, Allemagne), A. Grünwaldt (Francfort, Allemagne), P. Markart (Fulda, Allemagne), M. Westhoff (Hemer, Allemagne), M. Held (Wurtzbourg, Allemagne), J. Kirschner (Bamberg, Allemagne), J. Wälscher (Essen, Allemagne), S. Eisenmann (Halle, Allemagne), S. Walterspacher (Constance, Allemagne), C. Neurohr (Stuttgart, Allemagne), C. Kreuz (Gauting, Allemagne), D. Grund (Berlin, Allemagne), S. Haberl (Augsbourg, Allemagne), R. Ewert (Greifswald, Allemagne), M. Polke (Heidelberg, Allemagne), F. Reichenberger (Munich, Allemagne), W. Von Wulffen (Munich, Allemagne), E. Krauss (Giessen, Allemagne), M. Weber (Bad Berka, Allemagne), D. Koschel (Dresde, Allemagne)

Image :



PA4281 - 35 ANS DE LA COHORTE ITALIENNE SUR LA PROTÉINOSE ALVÉOLAIRE PULMONAIRE

Par Adam Dehili et Yohan Soreze

Introduction : La protéinose alvéolaire pulmonaire (PAP) est une forme de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) très rare. Elle se caractérise par une accumulation de surfactant à la surface alvéolaire, due à un défaut de recyclage de celui-ci. Par conséquent, les échanges gazeux sont altérés. La prise en charge des patients passe par la réalisation de lavages broncho-alvéolaires (LBA) itératifs.

Les macrophages alvéolaires, qui jouent un rôle clé dans le recyclage du surfactant, peuvent être dysfonctionnels, notamment dans certaines formes auto-immunes de protéinose alvéolaire. L'efficacité du traitement par inhalation de GM-CSF, une molécule favorisant la croissance et la différenciation des macrophages, fait actuellement l'objet d'études. Cette recherche vise à analyser une cohorte de patients atteints de protéinose alvéolaire en Italie.

Méthode : À partir d'un registre italien de données cliniques, les auteurs ont décrit ici les données de suivi sur 35 ans de patients atteints de protéinose alvéolaire.

Résultats : 157 patients ont été inclus dans cette étude descriptive allant de 1989 jusqu'à 2024. 90 % des patients étaient

atteints d'une forme auto-immune de protéinose alvéolaire.

Les patients de sexe masculins étaient prédominants (72,6 %), et seuls 37,2 % d'entre eux n'ont jamais été fumeurs. L'âge moyen au diagnostic était de 43 ans et 57,6 % des patients présentaient une hypercholestérolémie au moment du diagnostic. La durée moyenne entre le début des symptômes et le diagnostic de protéinose alvéolaire était de 13 mois.

87 patients ont bénéficié de LBA thérapeutiques, 47 d'entre eux n'ont eu besoin que d'un seul LBA thérapeutique et 37 patients en ont nécessité plusieurs (soit 23,5 % de la population totale de patients).

À partir de 2009, la thérapie par GM-CSF inhalée a été mise en place. 30 patients (19 %) ont pu en bénéficier. Malgré un nombre croissant de patients suivis pour PAP, la proportion de LBA thérapeutiques est passée de 15,6 % à 9 %. Enfin, 15 patients, soit environ 10 % ont développé des signes de fibrose pulmonaire.

Conclusion : L'analyse des données cliniques collectées dans ce registre a permis de décrire une cohorte de 157

temps de survie médian significativement plus court (7,3 ans, HR = 0,39, p < 0,001).

Conclusion : La progression de la maladie est fréquente dans les PID. Les facteurs de risque les plus importants sont une CV altérée au départ et un âge avancé, ainsi que les exacerbations et les hospitalisations pour des problèmes respiratoires.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA5148, Disease trajectories in interstitial lung diseases – Data from the EXCITING-ILD Registry, K. Buschulte (Heidelberg, Allemagne), H. Kabitz (Constance,

Allemagne), L. Hagmeyer (Solingen, Allemagne), P. Hammerl (Immenhausen, Allemagne), A. Esselmann (Warendorf, Allemagne), C. Wiederhold (Fulda, Allemagne), D. Skowasch (Bonn, Allemagne), C. Stolpe (Ibbenbüren, Allemagne), M. Joest (Bonn, Allemagne), S. Veitshans (Böblingen, Allemagne), M. Höffgen (Rheine, Allemagne), P. Maqhuza (Neuherberg, Allemagne), L. Schwarzkopf (Neuherberg, Allemagne), A. Hellmann (Augsbourg, Allemagne), M. Pfeifer (Donaustauf, Allemagne), J. Behr (Munich, Allemagne), A. Günther (Giessen, Allemagne), M. Polke (Heidelberg, Allemagne), P. Höger (Heidelberg, Allemagne), V. Somogyi (Mayence, Allemagne), C. Lederer (Heidelberg, Allemagne), P. Markart (Giessen, Allemagne), M. Kreuter (Mayence, Allemagne)

Image :

DISEASE TRAJECTORIES IN INTERSTITIAL LUNG DISEASES – DATA FROM THE EXCITING-ILD REGISTRY

5148

Katharina Buschulte¹, Hans-Joachim Kabitz², Lars Hagmeyer³, Peter Hammerl⁴, Abert Esselmann⁵, Conrad Wiederhold⁶, Dirk Skowasch⁷, Christoph Stolpe⁸, Marcus Joest⁹, Stefan Veitshans¹⁰, Marc Höffgen¹¹, Philipp Maqhuza¹², Larissa Schwarzkopf^{13,14}, Andreas Hellmann¹⁵, Michael Pfeifer¹⁶, Jürgen Behr¹⁷, Andreas Günther^{18,19}, Markus Polke²⁰, Philipp Höger²¹, Vivien Somogyi²², Christoph Lederer²³, Philipp Markart^{24,25} and Michael Kreuter²⁶

¹Center for Interstitial and Rare Lung Diseases, Thoraxklinik, University of Heidelberg, ²Medical Clinic II, Klinikum Konstanz, ³Clinic of Pneumology and Allergology, Hospital Bethanien Solingen, ⁴Chost Clinic Immenhausen, ⁵Outpatient center for pulmonology, Warendorf, ⁶Outpatient center for pulmonology, Fulda, ⁷Department of Medicine II, University Hospital Bonn, ⁸Outpatient center for pulmonology, Ibbenbüren, ⁹Outpatient center for pulmonology and allergology, Bonn, ¹⁰Outpatient center for pulmonology, Böblingen, ¹¹Outpatient center for pulmonology, Rheine, ¹²Institute of Health Economics and Healthcare Management, Heinrichs Center Munich GmbH, ¹³IFH Institut für Thoraxforschung, Munich, ¹⁴Outpatient center for pulmonology, Augsburg, ¹⁵Medical Clinic II, University of Regensburg and Klinikum Donaustauf, ¹⁶Department of Medicine V, LMU University Hospital Munich, ¹⁷Medical Clinic II, University Hospital Giessen, ¹⁸Pulmonary and Critical Care Medicine, Agaplesion Evangelisches Krankenhaus Mittelhessen, Giessen, ¹⁹Marx Center for Pulmonary Medicine, ²⁰Medical Clinic V (Pneumology), Carlsborner Center, Campus Fulda

RESEARCH QUESTION

Interstitial lung diseases (ILD) comprise a heterogeneous group of mainly chronic lung diseases with different disease trajectories. Progression (PF-ILD) occurs in up to 50% of patients and is associated with increased mortality.

OBJECTIVE

Aim of the current work was to assess the following three objectives: a) assessing progression in different ILD subtypes including IPF and other form of fibrotic and non-fibrotic ILD, b) assessing risk factors for ILD progression and c) analysing association between ILD progression and mortality.

METHODS

The EXCITING-ILD (Exploring Clinical and Epidemiological Characteristics of Interstitial Lung Diseases) registry was analysed for disease trajectories in different ILD. The course of disease was classified as significant (absolute forced vital capacity FVC decline $\geq 10\%$) or moderate progression (FVC decline 5% to $\geq 10\%$), stable disease (FVC decline or increase $\leq 5\%$) or improvement (FVC increase $\geq 5\%$) during time in registry. A second definition for PF-ILD included absolute decline in FVC $\geq 10\%$ within 24 months or ≥ 1 respiratory-related hospitalisation. Risk factors for progression were determined by Cox proportional-hazard models and by logistic regression with forward selection. Kaplan-Meier curves were utilised to estimate survival time and time to progression.

RESULTS

Within the EXCITING-ILD registry 28.5% of the patients died (n=171), mainly due to ILD (n=71, 41.5%). Median survival time from date of diagnosis on was 15.6 years (range 0.1 to 34.4 years). From 601 included patients, progression was detected in 50.6% of the patients (n=304) with heterogeneous individual disease trajectories (figure 1). The shortest median time to progression was found in idiopathic NSIP (NSIP; median 14.6 months) and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF; median 18.0 months, figure 2). Reasons for the determination as PF-ILD were mainly deterioration in lung function (PFT; 57.8%) and respiratory hospitalisations (40.8%). In multivariate analyses reduced baseline FVC together with age were significant predictors for progression (OR: 1.00, p<0.001). Higher GAP index were a significant risk factor for a shorter survival time (GAP stage II vs. I HR= 0.06, p<0.001). A significant shorter survival time was found in IPF compared to sarcoidosis (HR= 0.04, p<0.001), CT-ILD (HR= 0.33, p<0.001), and HP (HR= 0.30, p<0.001). Patients with at least one reported ILD exacerbation as a reason for hospitalisation had a median survival time of 7.3 years (range 0.1 to 34.4 years) compared to 19.6 years (range 0.3 to 19.6 years) in patients without exacerbations (HR= 0.28, p<0.001).

CONCLUSIONS

Disease progression is common in ILD. Most important risk factors are impaired baseline FVC and higher age, as well as AE and respiratory hospitalisations.

Katharina Buschulte
Thoraxklinik Heidelberg gGmbH
Röntgenstr. 1
69115 Heidelberg

Katharina.Buschulte@med.uni-heidelberg.de
https://www.thoraxklinik-heidelberg.de

TLRC
IDZL
HEIDELBERG

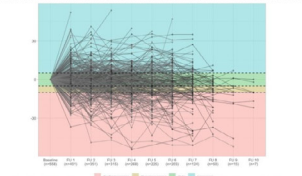



Fig. 1: Lineplot with individual changes from baseline FVC (% predicted)

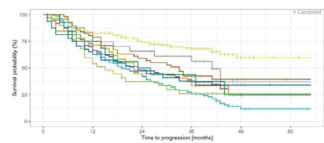


Fig. 2: Time to ILD progression in months – Kaplan Meier curve by ILD subtypes of special interest

PA3134 - CORRÉLATION ENTRE LES NIVEAUX DE VITAMINE D MATERNELLE AU DÉBUT DE LA GROSSESSE ET LA RÉSISTANCE SPÉCIFIQUE DES VOIES RESPIRATOIRES CHEZ DES ENFANTS ÂGÉS DE 5 À 6 ANS, À PARTIR DES DONNÉES DE LA COHORTE FEPED (RESPIFEPED)

Par Aurélie Negre

Introduction : Des résultats contradictoires ont été publiés concernant le lien éventuel entre une carence en vitamine D chez la mère au cours de la grossesse et le risque d'asthme chez l'enfant. Plusieurs essais contrôlés randomisés de supplémentation en vitamine D à partir du deuxième trimestre de la grossesse (T2 et T3) ont notamment échoué à démontrer un bénéfice sur la prévention de l'asthme chez les enfants. L'étude présentée ici cherche à évaluer l'association entre la concentration plasmatique de vitamine D au cours du premier trimestre (T1) de la grossesse et la valeur de la résistance spécifique effective des voies respiratoires (sReff) chez les enfants âgés de 5 à 6 ans.

Méthodologie : Cette étude multicentrique a permis d'inclure 140 enfants nés de femmes recensées dans la cohorte prospective FEPED. Différents paramètres ont été évalués au cours de l'étude : la corrélation entre la sReff et la concentration plasmatique maternelle de vitamine D mesurée pendant le T1 et le T3 de la grossesse et dans le sang du cordon ombilical ; l'impact de la concentration en vitamine D chez la mère sur la résistance par interruption du débit (Rint) ; la survenue d'un épisode de bronchiolite ;

l'asthme préscolaire et scolaire et la sensibilisation aux allergènes. La sReff a également été analysée en fonction de l'exposition in utero et postnatale à la fumée de tabac et de la survenue d'un épisode de bronchiolite avant l'âge de 6 mois. Pour l'analyse, deux groupes ont été constitués en fonction d'un statut de vitamine D considéré comme déficitaire (< 20 mg/mL) ou suffisant (> 20 mg/mL) pendant la grossesse.

Résultats : Aucune différence significative dans la valeur de la sReff au T1 et T3 n'a été établie entre les deux groupes. De même, aucune différence significative n'est apparue concernant la survenue de l'asthme ou d'une sensibilisation aux allergènes.

Conclusion : Dans une cohorte de jeunes enfants, la résistance des voies respiratoires et autres symptômes respiratoires n'étaient pas associés à une carence en vitamine D au cours de la grossesse. Ces résultats ne plaident donc pas en faveur d'une supplémentation précoce pour les femmes enceintes afin de réduire le risque d'altération de la fonction pulmonaire et d'asthme chez les enfants à naître.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA3134, Specific airway resistance according to early maternal Vitamin D status during pregnancy in children aged 5 to 6 years old from the FEPED cohort (RESPIFEPED), A. Gonsard (Paris, France), F. Marquant (Paris, France), C. Elie (Paris, France), M. Le Bourgeois (Paris, France), V. Houdouin (Paris, France), C. Delclaux (Paris, France), N. Beydon (Paris, France), A. Bellino (Paris, France), J. Souberbielle (Paris, France), I. Sermet Gaudelus (Paris, France), C. Delacourt (Clamart, France), A. Benachi (Clamart, France), A. Hadchouel (Clamart, France)



Image :

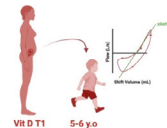
Specific airway resistance according to early maternal Vitamin D status during pregnancy in children aged 5 to 6 years old from the FEPED cohort (RESPIFEPED)

Apothine Gonsard¹, MD, Fabienne Marquant², PhD, Caroline Elie³, MD, PhD, Muriel Le Bourgeois⁴, MD, Véronique Houdouin⁵, MD, PhD, Christophe Delclaux⁶, MD, PhD, Nicolas Beydon⁷, MD, Aude Bellino⁸, Jean-Christophe Souberbielle⁹, MD, PhD, Isabelle Sermet Gaudelus¹⁰, MD, PhD, Christophe Delacourt¹¹, MD, PhD, Alexandra Benachi¹², MD, PhD, Aïme Hadchouel¹³, MD, PhD

Introduction

There are conflicting results on the association between maternal Vitamin D concentrations during pregnancy and respiratory outcomes for their offspring.

However, published studies have mainly focused on the second and third trimesters of pregnancy or on high-risk populations.



Main objective

Evaluate the association between vitamin D plasma concentrations in the first trimester (T1) of pregnancy and effective specific airway resistance (sReff) for children aged 5 to 6.

Material and Methods

- **Multicenter prospective cohort study**
- Children born from women enrolled in the FEPED cohort (a study on the association of vitamin D status during pregnancy and pre-eclampsia)
- **Age 5-6 years old**
- **Airway resistance assessed by sReff and interrupter resistance (Rint)**
- **Allergen sensitization assessed by Skin Prick Test (SPT)**
- **Vitamin D status was defined as:** deficient < 20 ng/mL and sufficient ≥ 20 ng/mL

Results

- Among the 1414 eligible children in the FEPED cohort **140 were included**
- Seventy-one were males (50.7%)
- Mean age at inclusion was 5.7 years (± 0.25), mean BMI z-score was 0.3 (± 1.3)
- Asthma and allergic sensitization were present in 18% and 19% of children respectively – **No difference between the children exposed to vitamin D deficiency during T1 and those who were not.**

No significant differences in sReff and Rint values at T1 and T3 between the groups
(sReff higher at cord blood (p = 0.049) but no correlation between this two parameters (Spearman's $\rho = -0.09$ p = 0.3))

Vitamin D status	< 20 ng/ml	≥ 20 ng/ml	All	p (Student)
First trimester (n)	64	74	138	
sReff	76.4 (16.1)	77.7 (20.0)	77.1 (18.2)	0.68
Rint	123.3 (22.1)	120.6 (20.6)	121.9 (21.3)	0.47
na	4	5	9	
FRC	97.3 (16.9)	99.1 (16.0)	98.3 (16.3)	0.53
na	5	1	6	
Third trimester (n)	16	122	138	
sReff	79.2 (23.6)	76.9 (17.5)	77.1 (18.2)	0.63
Rint	128.7 (18.3)	121.2 (21.5)	121.9 (21.3)	0.36
na	3	6	9	
FRC	95.1 (18.2)	98.7 (16.2)	98.3 (16.3)	0.44
na	2	4	6	
At cord blood (n)	90	48	138	
sReff	79.4 (17.1)	75.0 (19.6)	77.1 (18.2)	0.049
Rint	124.0 (22.0)	118.0 (19.5)	121.9 (21.3)	0.12
na	7	2	9	
FRC	98.2 (17.2)	98.6 (14.9)	98.3 (16.3)	0.91
na	5	1	6	

MAIN FINDING - In a prospective cohort of 5-6-year-old children, there was no significant difference in sReff or any other lung function measurements depending on maternal vitamin D status during the first trimester of pregnancy.

Figure created with Biorender

PA3292 - ÉTUDE OBSERVATIONNELLE FRANÇAISE SUR LES USAGES DES ANTIFONGIQUES TRIAZOLÉS ET DE LEUR EFFET SUR LES TAUX DE MORTALITÉ CHEZ LES PATIENTS HOSPITALISÉS ATTEINTS D'ASPERGILLOSE PULMONAIRE CHRONIQUE (APC)

Par Aurélie Negre

Introduction : Dans une étude précédente, la base de données administrative hospitalière française (PMSI) avait permis de rapporter l'émergence de l'aspergillose pulmonaire chronique (CPA) et la forte mortalité chez les patients atteints de CPA a diminué, passant de 40,4 % (2013-2015) à 32,6 % (p < 0,01) à partir de 2016, année d'approbation de l'utilisation du VCZ en France. En excluant les patients décédés pendant le séjour d'inclusion, la mortalité à 1 an était de 18,2 % chez les 3 320 patients recevant un antifongique triazolé, contre 26,2 % chez les 4 584 patients non traités (p < 0,01).

cours de cette période (p < 0,01). De plus, le VCZ a été administré à partir de 2016, avec une proportion croissante de 15 % à 23 % en 2018 (p < 0,01). Globalement, la mortalité à 1 an chez les patients atteints de CPA a diminué, passant de 40,4 % (2013-2015) à 32,6 % (p < 0,01) à partir de 2016, année d'approbation de l'utilisation du VCZ en France. En excluant les patients décédés pendant le séjour d'inclusion, la mortalité à 1 an était de 18,2 % chez les 3 320 patients recevant un antifongique triazolé, contre 26,2 % chez les 4 584 patients non traités (p < 0,01).

Conclusion : Les résultats suggèrent que les antifongiques triazolés pourraient avoir un impact positif sur la survie des patients atteints de CPA, sur la base des données de vie réelle collectées. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces conclusions et optimiser les stratégies de prise en charge de la CPA.

Cette étude vise à combler le manque de données en vie réelle en comparant la mortalité de la CPA chez les patients traités ou non par antifongiques triazolés.

Méthodologie : Les données ont été extraites du Système National des Données de Santé (SNDS) agrégeant les données du PMSI et de la base de données de l'assurance maladie nationale française.

Résultats : Entre 2013 et 2018, 9 544 patients atteints de CPA ont été hospitalisés en France. La proportion de patients recevant de l'ITC est passée de 16 % à 20 % au

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA3292, Trends in Triazole Therapy and Mortality Rates Among Hospitalized Chronic Pulmonary Aspergillosis Patients: A Nationwide Observational Study in France, T. Maitre (Paris, France), J. Cottenet (Paris, France), C. Godet (Paris, France), P. Bonniaud (Paris, France), C. Quantin (Paris, France), J. Cadranel (Paris, France)

Image :

ERS Trends in Triazole Therapy and Mortality Rates Among Hospitalized Chronic Pulmonary Aspergillosis Patients: A Nationwide Observational Study in France

Thomas Maitre^{1,2}, Jonathan Cottenet³, Cendrine Godet¹, Philippe Bonniaud⁴, Catherine Quantin³, Jacques Cadranet¹

¹ Department of Respiratory medicine and Thoracic oncology, Rare Lung Disease Reference center, APHP Tenon Hospital, Paris, France. ² Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses (CIMI Paris), INSERM U1135, Sorbonne Université, Paris, France. ³ Biostatistics and Bioinformatics Department (DIM), Dijon University Hospital, University of Bourgogne Franche-Comté, Dijon, France. ⁴ Department of Pneumology and Intensive Care Unit, Dijon University Hospital, Inserm, CIC 1432, Dijon, France

1 BACKGROUND

- Based on the French nationwide administrative hospital database (PMSI), we previously reported the emergence and high mortality of hospitalized Chronic Pulmonary Aspergillosis (CPA) in France.
- Data supporting itraconazole (ITC) efficacy are limited to one short controlled trial and uncontrolled study for voriconazole (VCZ).
- Real-life data are lacking to assess triazole efficacy in CPA.
- This study aims to compare CPA mortality in triazole treated or untreated patients.

2 METHODS

- Data were extracted from the French National Health Data System (SNDS), aggregating data from PMSI and the national health insurance database.

4 CONCLUSION

Our study suggests the potential benefits of triazole therapy in reducing global mortality among CPA patients, based on real-world data from France. Further research is warranted to validate these findings and optimize treatment strategies for CPA management.

3 RESULTS

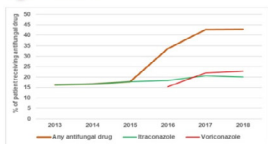


Figure 1: Proportion of CPA patient receiving triazole therapy

- A total of 9,544 CPA patients were hospitalized for CPA in France from 2013 to 2018.
- The proportion of patients receiving ITC increased from 16 to 20% during this period (p<0.01).
- Additionally, VCZ was delivered from 2016 with the increasing proportion from 15 to 23% in 2018 (p<0.01).

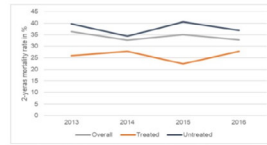


Figure 2: CPA patient 2-years mortality rate

- Globally, 2-year mortality in CPA patients tended to decrease from 46.3% (2013-2015) to 44.2% (p<0.07) from 2016, the year of VCZ's use approval in France.
- Excluding patients who died during the inclusion stay, 2-year mortality was 26.1% in 1,528 patients receiving triazole compared to 38.0% in the 3,205 untreated patients (p<0.01).

european respiratory society every breath counts

PA3298 - VigiBase : ÉTUDE DE PHARMACOVIGILANCE SUR LE LIEN POTENTIEL ENTRE LES INHIBITEURS DU POINT DE CONTRÔLE IMMUNITAIRE ET LES INFECTIONS RESPIRATOIRES

Par Aurélie Negre

Introduction : Les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (ICI) constituent une nouvelle modalité thérapeutique pour le traitement de divers cancers et leurs effets secondaires liés à l'immunité sont bien documentés. Aujourd'hui, un lien de cause à effet est suspecté entre les ICI et la survenue d'infections pulmonaires. L'étude vise à clarifier ce lien.

Méthodologie : Une analyse cas/non-cas des infections pulmonaires induites par les ICI a été pratiquée en utilisant VigiBase, la base de données de pharmacovigilance de l'OMS, sur la base du composant d'information (IC). Un IC0,25 > 0 a été considéré comme statistiquement significatif. Les données ont été extraites le 22/12/2021.

Résultats : Un total de 3 836 infections respiratoires a été inclus dans l'étude. La plupart des patients étaient des hommes (68 %), recevant des ICI (39 % de nivolumab, 28 % de pembrolizumab et 12 % d'atézolizumab) pour un cancer du poumon (51 %) ou un mélanome (12 %). Au moment de l'infection, les ICI étaient administrés seuls pour 72 % des patients, en association avec une chimiothérapie pour 18 %, et un traitement par corticoïdes pour 13 %.

Dans le cadre des épidémies de Covid-19 et de grippe, 136 (3 %) pneumocystose (PCP), 47 (1%) tuberculose pulmonaire (TB) et 70 (2 %) aspergillose pulmonaire (AP) ont été rapportées. Globalement, l'IC0,25 moyen pour la PCP, l'AP et la TB était respectivement de 2,2, 1,3 et 0,1 chez les patients recevant des ICI. L'étude a également constaté que certaines infections respiratoires, comme l'AP, étaient plus souvent associées à l'utilisation de traitements immunosuppresseurs comme les corticoïdes, les inhibiteurs du TNF et le rituximab. En revanche, les réactivations de la tuberculose étaient plus fréquentes chez les patients recevant des inhibiteurs anti-PD1/PD-L1 que chez ceux recevant des inhibiteurs anti-CTLA4.

Conclusion : Les infections respiratoires sous ICI ne sont pas rares et certaines d'entre elles peuvent justifier des mesures prophylactiques et un dépistage.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA3298, Respiratory infections in patients receiving Immune Checkpoint Inhibitors using the World Health Organization pharmacovigilance database - VigiBase, T. Maitre (Paris, France), V. Ferry (Paris, France), K. Bihan (Paris, France), A. Canellas (Paris, France), C. Godet (Paris, France), J. Cadranet (Paris, France)

Image :



Respiratory infections in patients receiving Immune Checkpoint Inhibitors using the World Health Organization pharmacovigilance database - VigiBase



Thomas Maitre^{1,2}, Virginie Ferry¹, Kevin Bihan³, Anthony Canellas^{1,4}, Cendrine Godet¹, Jacques Cadranel^{1,4}

¹ Département de Respiratory medicine and Thoracic oncology, Rare Lung Disease Reference center, APHP Tenon Hospital, Paris, France; ² Centre d'immunologie et des Maladies Infectieuses (CIMI Paris), INSERM U1135, Sorbonne Université, Paris, France; ³ Département de Pharmacologie, Régional Pharmacovigilance Center, Sorbonne Université, AP-HP, Sorbonne Université, Pitié-Salpêtrière Hospital, INSERM, Paris, France; ⁴ GRIC Theranoscan Sorbonne Université, Paris, France

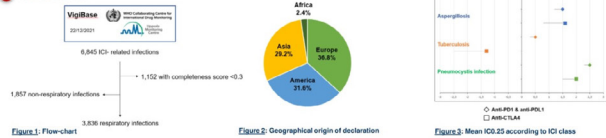
1 BACKGROUND

- Immune checkpoint inhibitors (ICI) have emerged as a novel therapeutic modality for the treatment of various cancers
- These agents, however, are accompanied by well-documented immune-mediated adverse effects
- Nonetheless, the putative role of ICI in pulmonary infection occurrence, as part of the one of cancer, chemotherapy and steroids, needs to be clarified

2 METHODS

- We performed a disproportionality analysis of ICI induced pulmonary infections using VigiBase, the World Health Organization pharmacovigilance database
- Using the Information component (IC), an IC0.25>0 was considered statistically significant
- Data were extracted on 22/12/2021
- Main characteristics of patients with respiratory infection under ICI were analyzed

3 RESULTS



- A total of 3,836 respiratory infections were included. Most of patients were male (68%), receiving ICI (39% Nivolumab, 28% Pembrolizumab and 12% Atezolizumab) for lung (51%) or melanoma (12%)
- At the time of infection, ICI were given alone (72%), with concomitant chemotherapy (18%) and steroid therapy (13%)
- As part of Covid-19 and influenza outbreaks, we reported 136 (3%) PCP, 47 (1%) lung tuberculosis (TB) and 70 (2%) pulmonary aspergillosis (PA)
- Mean IC0.25 for Pneumocystis pneumonia (PCP), pulmonary aspergillosis (PA) and lung tuberculosis (TB) were 2.2, 1.3, 0.1 respectively in ICI receiving patients
- Occurrence of PA was more frequently associated with the use of immunosuppressive therapies: steroids (p=0.02), TNF inhibitors (p<0.001), and rituximab (p<0.001)
- Occurrence of PCP was more frequently associated with the use of steroids (p<0.0001), but not with other immunosuppressive therapy
- TB reactivation were more frequently observed in patients receiving anti-PD1/PD-L1 than anti-CTLA4 inhibitors (notably Ipilimumab p<0.007)

4 CONCLUSION

Respiratory infections under ICI are not uncommon. Some of them may warrant prophylactic measures and screening

European Respiratory Society every breath counts

INTRODUCTION

Par Nathalie Aboufarah

Qu'est-ce que EMBARC ? Le réseau EMBARC (European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration) a été créé en 2012 pour faciliter la recherche collaborative multidisciplinaire sur les bronchiectasies non liées à la fibrose kystique.

Le réseau EMBARC est une collaboration ouverte. Toute personne intéressée par la bronchiectasie peut s'y inscrire et participer aux activités du réseau dont les objectifs sont les suivants :

- Créer le registre EMBARC, un registre européen des bronchiectasies pour faciliter la recherche et les initiatives d'amélioration de la qualité dans les systèmes de soins de santé ;
- Construire un réseau de chercheurs et d'experts cliniques dans le domaine de la bronchiectasie afin d'orienter la recherche future et les priorités cliniques ;
- Attirer de nouveaux chercheurs et cliniciens dans le domaine de la bronchiectasie ;
- Soutenir et encourager les chercheurs en début de carrière dans le domaine de la bronchiectasie en les faisant participer aux activités du réseau ;
- Faciliter les demandes de

financement auprès de l'industrie et de l'Union européenne afin de renforcer la capacité de recherche sur la bronchiectasie en Europe.

Pour quel besoin ? Il est reconnu que la bronchiectasie pèse de plus en plus lourd sur les systèmes de santé et qu'il existe un besoin urgent de meilleurs traitements, de meilleurs soins et d'une recherche clinique et translationnelle sur la pathologie.

EMBARC constitue un réseau sur la bronchiectasie, qui vise à rassembler des chercheurs du monde entier. L'élément central du projet est la création d'un registre multicentrique de patients atteints de bronchiectasie non liée à la fibrose kystique.

Le but est que cette cohorte épidémiologique permette aux chercheurs membres et expérimentés à travers l'Europe de répondre à des questions fondamentales sur l'épidémiologie, l'étiologie, la microbiologie, la pathophysiologie, la gestion clinique et le pronostic de la bronchiectasie.

Comment ? Le registre de données EMBARC est géré par un centre de coordination de données au Royaume-

Uni, à l'Université de Dundee, et a reçu l'approbation éthique au Royaume-Uni en janvier 2015 (14/SS/1101) sur la base d'un protocole scientifique décrit sur leur site web : www.bronchiectasis.eu.

De manière résumée, les critères d'inclusion sont :

- Histoire clinique compatible avec une bronchectasie (toux, production chronique d'expectorations et/ou infections respiratoires récurrentes) ;
- Tomodensitométrie du thorax démontrant une bronchectasie (ou dilatation des bronches) affectant un ou plusieurs lobes.

Les critères d'exclusion sont :

- Patients qui ne peuvent ou ne veulent pas donner leur consentement éclairé ;
- Bronchectasies dues à une mucoviscidose connue ;
- Âge inférieur à 18 ans.

Les patients sont suivis chaque année à l'aide d'un formulaire détaillé.

Source : Chalmers, James D., Megan Crichton, Pieter C. Goeminne, Michael R. Loebinger, Charles Haworth, Marta Almagro, Montse Vendrell, et al. « The European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC): Experiences from a Successful ERS Clinical Research Collaboration ». *Breathe* 13, n 3 (septembre 2017): 180-92. <https://doi.org/10.1183/20734735.005117>.

EMBARC. « EMBARC - What is EMBARC? », 25 avril 2023. <https://www.bronchiectasis.eu/embarc-what-is-embarc/>.

PA3320 – ENQUÊTE PAR QUESTIONNAIRE SUR L'UTILISATION D'ANTIBIOTIQUES NÉBULISÉS À DOMICILE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE BRONCHECTASIE (QUONAB)

Par Nathalie Aboufarah

Contexte : Ces chercheurs avaient précédemment étudié les données du registre EMBARC India. Ils y avaient observé que les antécédents de tuberculose pulmonaire de la population étaient souvent associés à des exacerbations plus fréquentes de la maladie ce qui suggérait que la tuberculose pourrait constituer un facteur important de la gravité élevée de la bronchectasie dans la population indienne. Néanmoins, le nombre d'exacerbations traitées par antibiotiques oraux était relativement faible en Inde, alors que l'admission à l'hôpital en raison d'exacerbations y était plus fréquente qu'en Europe ou aux États-Unis.

Les pratiques cliniques associées au traitement de la bronchectasie en Inde font donc figure d'une sous-utilisation conséquente d'antibiotiques nébulisés – en particulier lors d'épisodes d'exacerbations de bronchectasie liés à la tuberculose.

Les chercheurs ont alors mené une enquête basée sur un questionnaire destiné aux médecins dénommé QUONAB (Questionnaire survey on Use Of home Nebulized Antibiotics in patients with Bronchiectasis). Ce questionnaire a eu pour but d'aboutir à des données tangibles visant à comprendre le mode

d'utilisation des antibiotiques nébulisés et d'améliorer ainsi la prise en charge des patients atteints de bronchectasie.

Méthode : Ce questionnaire numérique se décompose en 19 questions et a été remis aux médecins de toute l'Inde pour qu'ils y participent.

Résultats : Dans le cadre de cette étude, 876 médecins hospitaliers ont accepté de participer à l'enquête en répondant au questionnaire.

Les résultats sont les suivants : des antibiotiques nébulisés ont été prescrits à domicile par 83,7 % des médecins, parmi lesquels 63,9 % prescrivent de la tobramycine, 7,3 % de la colistine et 24,6 % les deux traitements en cas de bronchectasie. La plupart des antibiotiques nébulisés n'ont pas été prescrits en raison de leur coût (39,1 %), de la crainte des effets secondaires ou du manque d'efficacité ou encore de leur accès limité.

Les principaux effets secondaires qui préoccupaient les médecins étaient le bronchospasme, la résistance aux antibiotiques et les effets indésirables systémiques. Les antibiotiques nébulisés

ont été prescrits en cas d'exacerbations récurrentes, de colonisation bactérienne persistante et d'exacerbation aiguë. Dans ces cas, 75 % des médecins ont prescrit des antibiotiques nébulisés à domicile pour une durée de 2 semaines à 3 mois.

Cependant, la raison d'un arrêt précoce (< 3 mois) était le coût (28,7 %), l'absence de besoin (11,3 %) ou une culture d'expectoration négative (8,4 %). Le nébuliseur à jet a été préféré par 53,2 % des médecins, suivi par le nébuliseur à mailles (34,5 %). Il est intéressant de noter que 96 % des médecins souhaitaient accroître l'utilisation des antibiotiques nébulisés pour les bonnes indications.

Conclusion : En premier lieu, cette étude révèle la réussite du registre EMBARC dans son objectif d'aider à la coordination de travaux de recherche sur la bronchectasie. Effectivement, l'ambition de ce registre repose sur deux axes : l'ouverture des données à tous les chercheurs et l'implication de l'ensemble de ses acteurs - dont les patients font partie intégrante - pour la création d'un registre large et homogène.

Et effectivement, c'est sur la base de ce registre que les chercheurs de cette étude sont parvenus à identifier un défaut dans la prise en charge clinique de patients atteints de bronchectasie en Inde - faille menant vraisemblablement à des épisodes d'exacerbations pénibles impliquant des

hospitalisations fréquentes.

Les chercheurs ont ainsi pu comparer les données mondiales de la prise en charge des patients - plus spécifiquement les données relatives aux admissions hospitalières et traitements associés - aux données indiennes afin de mener à une piste d'amélioration de la prise en charge de la pathologie dans leur pays.

Avec la création du questionnaire QUONAB, les chercheurs ont réussi à mettre en évidence la nécessité d'une sensibilisation des professionnels de santé à une nouvelle et meilleure prise en charge des patients - plus particulièrement dans le cas présent sur l'utilisation appropriée des antibiotiques nébulisés à domicile en Inde.

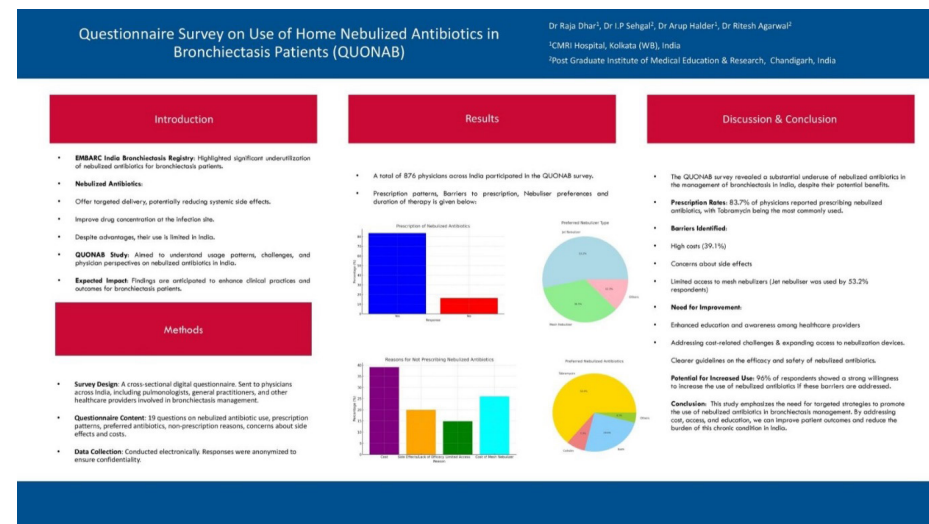
Dans ce cadre, il est intéressant de noter que les inquiétudes notables des professionnels de santé quant à l'amélioration de la prise en charge de la bronchectasie portent sur l'efficacité, les effets secondaires et l'accessibilité associés aux nouvelles mesures recommandées. Plus particulièrement, les médecins indiens s'inquiétaient surtout du coût associé aux nouvelles recommandations liées à la pathologie, sujet qui n'est pas à négliger dans le système de santé indien où les patients financent eux-mêmes leur prise en charge.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA3320, Questionnaire Survey on Use of Home Nebulized Antibiotics in Patients with Bronchiectasis

(QUONAB), R. Dhar (Kolkata (West Bengal), India), I. Sehgal (Chandigarh, India), A. Halder (Kolkata (West Bengal), India), R. Agarwal (Chandigarh, India)

Dhar, Raja, Sheetu Singh, Deepak Talwar, Murali Mohan, Surya Kant Tripathi, Rajesh Swarnakar, Sonali Trivedi, et al. « Bronchiectasis in India: results from the European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC) and Respiratory Research Network of India Registry ». *The Lancet Global Health* 7, n 9 (1 septembre 2019): e1269-79. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30327-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30327-4).

Image :



PA3322 - LA BRONCHECTASIE EN CROATIE : DONNÉES DU REGISTRE EMBARC

Par *Nathalie Aboufarah*

Contexte : Le BSI (*Bronchiectasis Severity Index* ou indice de sévérité de la bronchiectasie) correspond à une échelle qui évalue la sévérité et le pronostic de la maladie en analysant neuf variables : l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), le Volume d'Expiration Forcée FEV1% de prédiction, l'hospitalisation et les exacerbations avant l'étude, le degré de dyspnée, la colonisation chronique par *Pseudomonas aeruginosa* et d'autres micro-organismes, ainsi que l'extension radiologique de la maladie. Cet indice constitue un facteur prédictif important de morbidité et de mortalité associée à la pathologie.

Dans ce cadre, les chercheurs ont tenté d'enrichir le registre EMBARC en analysant et calculant le BSI associé à l'échantillon de patients inclus dans le registre et atteints de bronchiectasie non kystique en Croatie.

Méthode : Afin de mener cette étude, les chercheurs ont recueilli les données de tous les patients croates inclus dans le registre EMBARC. L'étiologie a été établie en analysant leurs antécédents médicaux et en recherchant l'étiologie de la pathologie. Ces données ont ensuite été utilisées pour décrire les caractéristiques

cliniques et calculer le BSI.

Résultats : L'échantillon de patients était composé de 137 patients dont 58 % de femmes avec un âge moyen de 61,1 ans. Les causes identifiées de la NCFB (*Non Cystic Fibrosis Bronchiectasis*) étaient :

- post-infectieuse (27 %) ;
- l'asthme (17,5 %) ;
- la BPCO (13,9 %) ;
- idiopathique (5,8 %).

La plupart des patients (63,5 %) présentaient un VEMS normal ou une obstruction légère (VEMS > 50 %). 62,8 % des patients n'ont pas eu besoin d'être hospitalisés avant l'inclusion dans l'étude, 27,7 % ont été hospitalisés une fois et 9,5 % ont été hospitalisés deux fois ou plus. 35 % des patients n'ont pas eu d'exacerbations au cours de l'année d'inclusion dans l'étude, tandis que 19 %, 25,5 % et 20,5 % ont eu 1, 2 et 3 exacerbations ou plus, respectivement. Chez 42 patients, *Pseudomonas aeruginosa* a été identifiée à un moment ou à un autre. Sur ces 42 patients, 30 patients présentent une contamination par *P. aeruginosa* de manière isolée.

Selon le BSI, 32,8 % des patients présentaient des bronchectasies sévères,

27 % des bronchectasies modérées et 40,2 % des bronchectasies légères.

Conclusion : À l'issue de l'étude, les résultats ont montré que la bronchectasie des patients croates du registre EMBARC semblait principalement due à des infections pulmonaires antérieures et à des maladies pulmonaires obstructives. Ce profil des patients va dans le sens des études publiées précédemment sur le sujet.

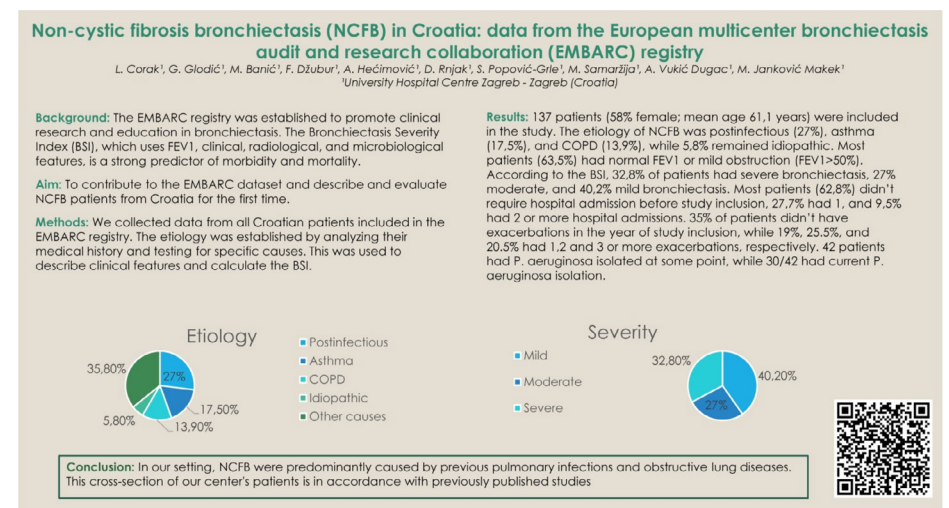
Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA3322, *Non-cystic fibrosis bronchiectasis (NCFB) in Croatia: data from the European multicenter bronchiectasis audit and research collaboration (EMBARC) registry*, L. Corak (Zagreb, Croatia), G. Glodić (Zagreb, Croatia), M. Banić (Zagreb, Croatia),

F. Džubur (Zagreb, Croatia), A. Hećimović (Zagreb, Croatia), D. Rnjak (Zagreb, Croatia), S. Popović-Grič (Zagreb, Croatia), A. Vukić Dugac (Zagreb, Croatia), M. Janković Makek (Zagreb, Croatia)

Chalmers, James D., Megan Crichton, Pieter C. Goeminne, Michael R. Loebinger, Charles Haworth, Marta Almagro, Montse Vendrell, et al. « The European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC): Experiences from a Successful ERS Clinical Research Collaboration ». *Breathe* 13, no 3 (septembre 2017): 180-92. <https://doi.org/10.1183/20734735.005117>.

Costa, J. C., J. N. Machado, C. Ferreira, J. Gama, et C. Rodrigues. « The Bronchiectasis Severity Index and FACED Score for Assessment of the Severity of Bronchiectasis ». *Pulmonology*, 3 janvier 2018, S2173-5115(17)30154-9. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.08.009>.

Image :



PA2374 - UTILISATION DES BRONCHODILATEURS DANS LA BRONCHECTASIE : DONNÉES DE VIE RÉELLE À PARTIR DU REGISTRE EUROPÉEN EMBARC

Par Aurélie Negre

Contexte : La Société Européenne de Pneumologie (ERS) recommande l'utilisation de bronchodilatateurs à action prolongée chez les patients atteints de bronchectasie souffrant d'essoufflement sévère, d'asthme ou de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Méthodologie : Afin de fournir des données en vie réelle sur la prescription de bronchodilatateurs dans le monde, une étude observationnelle prospective a été menée à partir du registre EMBARC sur des patients atteints de bronchectasie. À noter, les patients inclus prospectivement dans le registre EMBARC présentent tous des manifestations radiologiques et cliniques significatives de bronchectasie. Pour les besoins de l'étude, les patients ont été répartis dans trois groupes selon qu'ils utilisaient un bronchodilatateur, deux bronchodilatateurs, ou aucun.

Résultats : Sur 16 945 patients atteints de bronchectasie, au démarrage de l'étude, 8 632 (50,9 %) utilisaient des bêta-agonistes à longue durée d'action (BALA) et 4 707 (27,2 %) utilisaient des antagonistes muscariniques à longue durée d'action (AMLA). 9 677 (57 %) utilisaient au moins un bronchodilatateur et 3 764 (22,2 %)

utilisaient deux bronchodilatateurs, avec ou sans corticoïde inhalé (CSI).

En fonction de la gravité de l'essoufflement mesurée à l'aide de l'échelle mMRC ou de la fonction pulmonaire, l'étude a constaté une nette augmentation de l'utilisation de bronchodilatateurs par les patients souffrant d'essoufflement et de BPCO ($p < 0,0001$ pour les deux). Néanmoins, aucun traitement par bronchodilatateur n'était prescrit pour un quart des patients ayant obtenu un score mMRC de 4 (essoufflement sévère), ainsi que pour 1 patient sur 5 ayant un VEMS < 30 % de la valeur prévue. En outre, la plupart des patients souffrant d'essoufflement grave et d'une fonction pulmonaire faible ne recevaient pas de combinaison de deux bronchodilatateurs.

L'analyse géographique a quant à elle révélé une hétérogénéité dans l'utilisation d'un ou de deux bronchodilatateurs en fonction des pays d'Europe concernés.

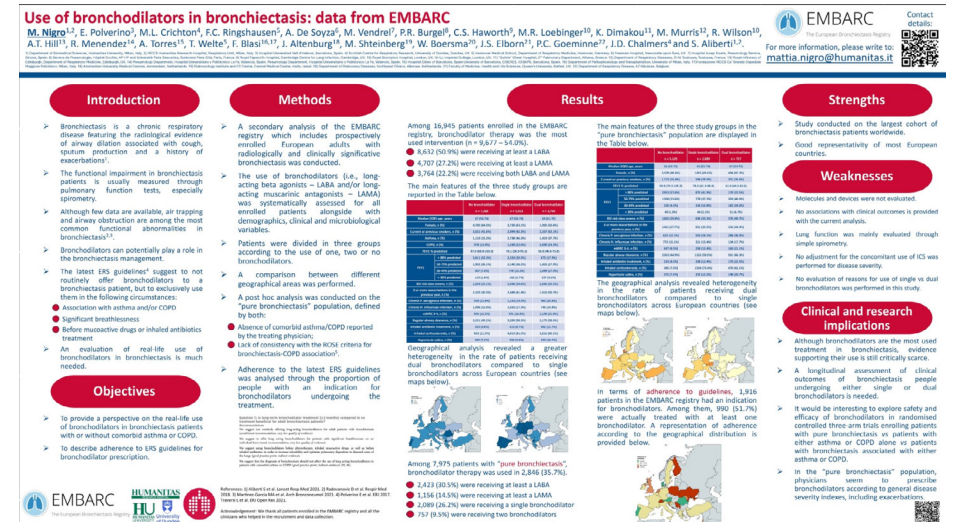
Conclusion : Les résultats révèlent des disparités importantes entre les recommandations de la Société Européenne de Pneumologie (ERS) et la pratique clinique concernant la prescription de bronchodilatateurs,

avec une hétérogénéité en fonction des différents pays d'Europe. Des données supplémentaires seraient nécessaires afin d'appuyer la prescription de bronchodilatateurs, seuls ou en combinaison, ainsi que d'affiner les différents cas d'usage, pour les patients atteints de bronchiectasie seule ou avec de l'asthme et/ou une BPCO.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA2374, Use of bronchodilators in bronchiectasis: data from EMBARC, M. Nigro (Milan, Italie), E. Polverino (Barcelone, Espagne), M. Crichton (Dundee, Royaume-Uni), F.

Ringshausen (Hanovre, Allemagne), A. De Soya (Newcastle, Royaume-Uni), M. Vendrell (Gérone, Espagne), P. Burgel (Paris, France), C. Haworth (Cambridge, Royaume-Uni), M. Loebinger (Londres, Royaume-Uni), K. Dimakou (Athènes, Grèce), M. Murriss (Toulouse, France), R. Wilson (Londres, Royaume-Uni), A. Hill (Édimbourg, Royaume-Uni), R. Menendez (Valence, Espagne), A. Torres (Barcelone, Espagne), T. Welte (Hanovre, Allemagne), F. Blasi (Milan, Italie), J. Altenburg (Amsterdam, Pays-Bas), M. Shteinberg (Haïfa, Israël), W. Boersma (Alkmaar, Pays-Bas), J. Elborn (Belfast, Royaume-Uni), P. Goeminne (AZ Nikolaas, Belgique), J. Chalmers (Dundee, Royaume-Uni), S. Aliberti (Milan, Italie)

Image :



PA2378 - MICROBIOLOGIE DE LA BRONCHECTASIE EN PHASE STABLE ET EN PHASE D'EXACERBATION : DONNÉES DU REGISTRE EUROPÉEN EMBARC

Par Aurélie Negre

Introduction : Cette étude présente une description des agents pathogènes identifiés chez des patients atteints de bronchectasie, en phase stable comme en phase d'exacerbation de la maladie. Les données sont issues du registre européen EMBARC.

Méthodologie : Une large cohorte de patients a été analysée à partir du registre européen des bronchectasies EMBARC, sur une période d'inclusion allant de 2015 à 2022. Les patients inclus avaient fourni des échantillons d'expectorations en phase stable et en phase d'exacerbation.

Résultats : Au total, 18 843 patients ont été inclus. 28 272 échantillons d'expectorations ont été envoyés au cours de la période d'étude, dont 17 237 (61 %) en phase stable et 11 035 (39 %) en phase d'exacerbation.

Les agents pathogènes les plus fréquemment identifiés chez l'ensemble des patients étaient :

- *Pseudomonas aeruginosa* (3 175, 16,8 %) ;
- *Haemophilus influenzae* (2 775, 14,7 %) ;
- *Staphylococcus aureus* (1 024, 5,4 %) ;
- *Streptococcus pneumoniae* (799, 4,2 %).

Les agents pathogènes les plus fréquents étaient similaires en phase stable et en phase d'exacerbation. Il n'y avait pas de

différence significative dans la distribution des agents pathogènes par étiologie, à l'exception d'un taux plus élevé de la plupart des agents pathogènes chez les patients atteints de dyskinésie ciliaire primitive (DCP). Plusieurs organismes étaient parfois présents dans les échantillons : chez 880 patients (4,7 %), au moins un échantillon présentait une culture microbienne polymorphe. Ce cas de figure s'observait pour 1 181 échantillons (4,2 %).

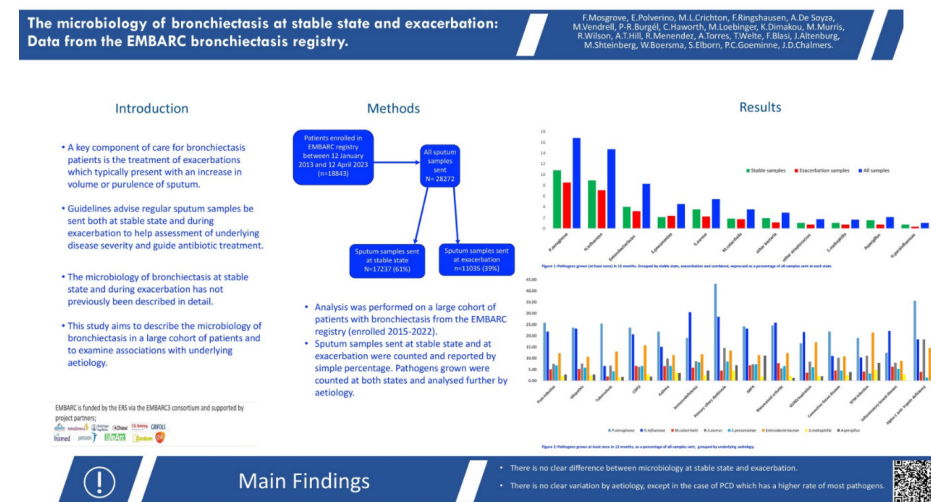
Conclusion : Aucune différence significative n'a été identifiée dans la microbiologie de la bronchectasie en phase stable et en phase d'exacerbation. L'étude ne relève pas non plus de différence claire dans la distribution par étiologie, excepté chez les patients atteints de DCP qui présentent alors une concentration plus élevée d'agents pathogènes. Enfin, une culture microbienne polymorphe se retrouve de façon récurrente dans les échantillons.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA2378, *Microbiology of Bronchiectasis in stable state and exacerbation: data from the EMBARC bronchiectasis registry*

F. Mosgrove (Aberdeen, Royaume-Uni), E. Polverino (Barcelone, Espagne), M. Crichton (Dundee, Royaume-Uni), F. Ringshausen (Hanovre,

Allemagne), A. De Soya (Newcastle, Royaume-Uni), M. Vendrell (Gérone, Espagne), P. Burgel (Paris, France), C. Haworth (Cambridge, Royaume-Uni), M. Loebinger (Londres, Royaume-Uni), K. Dimakou (Athènes, Grèce), M. Murris (Toulouse, France), R. Wilson (Londres, Royaume-Uni), A. Hill (Édimbourg, Royaume-Uni), R. Menendez (Valence, Espagne), A. Torres (Barcelone, Espagne), T. Welte (Hanovre, Allemagne), F. Blasi (Milan, Italie), J. Altenburg (Amsterdam, Pays-Bas), M. Shteinberg (Haïfa, Israël), W. Boersma (Alkmaar, Pays-Bas), S. Elborn (Belfast, Royaume-Uni), P. Goeminne (AZ Nikolaas, Belgique), S. Aliberti (Milan, Italie), J. Chalmers (Dundee, Royaume-Uni).

Image :



OA3740 - PERSPECTIVES ET ATTENTES DES PATIENTS TOUT AU LONG DE LEUR VIE AVEC LA BRONCHECTASIE

Par *Katia Belozertseva*

Contexte : La prévalence des bronchectasies augmente avec l'âge, surtout après 65 ans. Donc, les jeunes adultes atteints de bronchectasies d'apparition infantile sont en minorité dans les centres de référence de bronchectasies.

L'étiologie des bronchectasies peut être différente pour les patients atteints de bronchectasies à l'âge adulte (idiopathique, post-infectieuse, asthmatique, etc.) comparativement à celles d'apparition infantile (DCP, immunodéficience mais aussi fréquemment idiopathique et post-infectieuse). Les comorbidités sont aussi différentes : pour les patients atteints de bronchectasies d'apparition infantile ce sont plutôt les rhino-sinusites, les troubles d'audition, les malformations cardiaques congénitales et les handicaps neurologiques.

Chez l'enfant, la rareté de vivre avec cette maladie chronique qui entraîne un grand écart de capacités entre l'enfant et ses amis, sains, ainsi que la sévérité de la maladie nécessitent d'accorder davantage d'attention aux jeunes adultes atteints de bronchectasie d'apparition infantile. En grandissant, les attentes et responsabilités de la vie d'adulte peuvent impacter négativement la qualité de vie

des patients atteints de bronchectasie, d'autant plus que la pathologie était bien tolérée/gérée lors de leur vie d'enfants. Ainsi, la prise en charge de la transition enfant-adulte d'un jeune patient atteint de bronchectasie est essentielle.

Objectif : Cette étude vise à souligner :

- Les défis pour les patients atteints de bronchectasies du point de vue du patient ;
- Les besoins spécifiques des patients adultes atteints de bronchectasies depuis l'enfance ;
- Les défis pour la transition de patients atteints de bronchectasies.

Méthode : Il s'agit de l'étude européenne multicentrique EMBARC - suivis de 765 patients qui ont raconté leur parcours vers le diagnostic et leurs préférences en matière de dégagement des voies respiratoires. 76 questions ont été posées (y compris les mesures de gravité - échelle de dyspnée mMRC (Modified Medical Research Council), hospitalisations) pour permettre de construire le score de sévérité.

Résultats : 760 patients de 40 pays ont répondu aux questions posées (71 % de ces patients de Royaume-Uni). 82 % de tous les patients étaient des femmes, 36 %

avaient plus de 65 ans. Enfin, 82 % des patients ont eu de la toux productive.

La majorité de patients ont présenté le diagnostic tardif (plus de 10 ans entre l'apparition de premiers symptômes et le diagnostic clinique de bronchectasies) souvent erroné. 20,8 % de patients ont été traités dans des hôpitaux et seulement 4,7 % de patients ont été suivis par un spécialiste du centre de référence des bronchectasies. La majorité des patients ont été suivis par des généralistes ou pneumologues. Seulement 8,3 % des patients ont été traités immédiatement après le diagnostic pour le dégagement des voies respiratoires. 19,6 % ont été traités par rapport à l'échelle de dyspnée.

Les patients ont souligné le faible recours aux tests diagnostiques (les cultures d'ECBC), très peu d'accès aux services de kinésithérapie et réhabilitation respiratoire, le choix limité des dispositifs de nébulisation (le prix et leur disponibilité). Dans 23 % des cas, *Pseudomonas* était la cause principale de la maladie.

Au total l'étude compte 49 patients atteints de bronchectasies d'apparition infantile avec âge moyen de 31 ± 7 ans. Parmi eux, 15 étaient des enfants/adolescents et 34 - adultes. Seulement 19 % (4 patients sur 21) ont eu une transition enfant-adulte structurée dans leur centre de suivi.

Conclusion : Les patients atteints de bronchectasies sont toujours confrontés aux défis en matière d'accès aux soins et les patients atteints de bronchectasies d'apparition infantile ont des besoins spécifiques. À ce jour, très peu de programmes transitionnels existent, ce qui représente un besoin encore non satisfait.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OA3740, *Patient perspectives and expectations throughout life with bronchiectasis*, Michal Shteinberg.

OA3576 - BILAN DE L'ANNÉE DE LA BRONCHECTASIE : TRAITER L'INFLAMMATION

Par *Katia Belozertseva*

Contexte : Ces dernières 20-30 années, la prise en charge thérapeutique favorisée pour l'inflammation des bronches repose sur l'emploi d'antibiotiques. Néanmoins une nouvelle approche à explorer pourrait être centrée sur la considération de l'inflammation des bronchectasies plutôt comme la manifestation d'un problème immunologique, car fortement liée à la réponse d'organisme-hôte. Mais l'inflammation avec surproduction de la muqueuse bronchique demeure un symptôme crucial à prendre en compte. En effet, dans le cadre de la prise en charge de la bronchectasie, nous n'arrivons toujours pas à traiter efficacement par les antibiotiques ce qui mène fréquemment à ce que l'inflammation des bronches se transforme en forme chronique.

Objectifs : Discuter le rôle de l'inflammation dans les bronchectasies (stabilité et exacerbations), le ratio pour le traitement anti-inflammatoire et observer les dernières données sur les thérapies anti-inflammatoires.

Méthodes : Il s'agit d'une étude multicentrique européenne EMBARC, réalisée sur 335 patients avec bronchectasies (70 cas sévères et 265 modérés) et 52 contrôles sains inclus. Une

analyse génomique et protéomique a été effectuée sur les prélèvements sanguins de patients et de personnes saines.

Résultats : Au total, 5561 gènes ont été analysés (les gènes associés avec inflammation neutrophilique, les gènes responsables du contrôle du système immunitaire, etc.). La première observation à ce sujet a été qu'il existe une grande différence d'expression des gènes entre les patients sévères et ceux avec formes modérées. Chez les patients sévères, il y a une surexpression de tous les gènes associés avec inflammation neutrophilique, donc les neutrophiles ne sont pas seulement présents en majorité dans les bronches inflammées mais il existe aussi une dérégulation de leur taux dans le sang.

524 scanners thoraciques ont été effectués chez les patients inclus. Chez les patients sévères (jusqu'à 100 % des poumons endommagés), les signes radiologiques étaient plus exprimés que chez les patients avec formes modérées.

Les principaux symptômes tels que le nombre de bronchectasies, l'hyper-sécrétion de mucus et les signes inflammatoires étaient plus exprimés chez

les patients ayant une maladie chronique de longue durée (jusqu'à 15 ans).

Par ailleurs, les analyses d'ECBC présentaient une forte corrélation entre l'intensité de couleur verte et la sévérité des exacerbations. Mycobactéries non tuberculeuses associées avec *Pseudomonas* sont les germes les plus fréquents dans l'inflammation chronique des bronches, surtout chez les patients sévères. Rhinovirus, Parainfluenzavirus, VRS (Virus respiratoire syncytial), Coronavirus, Adénovirus et les virus d'Influenza A et B ont également été identifiés dans l'ECBC de patients. Les associations de deux virus et plus, donnaient les exacerbations les plus sévères.

Enfin, une analyse protéomique a été réalisée pour montrer la corrélation de différents facteurs avec la sévérité d'inflammation : l'inflammation neutrophilique associée avec l'infection par *Pseudomonas* et *Streptocoque* est le plus exprimé dans la muqueuse. Les sérines protéases neutrophiliques pro-inflammatoires (NSPs), notamment l'élastase, sont augmentées dans l'ECBC des patients avec bronchectasies. Le taux élevé de NSPs est associé avec des exacerbations plus fréquentes et avec une mauvaise qualité de vie.

Conclusions : Plusieurs conclusions sont à tirer de cette étude. Tout d'abord, les bronchectasies sont caractérisées par

les exacerbations fréquentes liées à l'inflammation neutrophilique incontrôlée. Dans ce cadre, le ciblage des neutrophiles est très important pas seulement pour l'inflammation des bronchectasies mais aussi dans les BPCO et la fibrose kystique. Un meilleur contrôle de l'inflammation neutrophilique permettrait ainsi de mieux contrôler la sévérité et la fréquence des exacerbations.

Enfin, la désactivation de certaines protéases neutrophiliques (protéinase 3, cathepsine G et élastase) permet d'inactiver l'action délétère de neutrophiles sur la paroi bronchique en préservant leur action antibactérienne. Le traitement par le brensocatib (10 et 25 mg), pendant 4 semaines, a montré la diminution importante des exacerbations pour les deux doses par rapport au placebo. La préservation de la fonction pulmonaire (évaluée par la mesure de VEMS) 52 semaines après le traitement est la meilleure après le traitement par 25 mg de brensocatib.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OA3776, *Bronchiectasis year in review: treating inflammation*, James D. Chalmers (Dundee (Angus), United Kingdom)

PA4068 - RECOMMANDATIONS FRANÇAISES SUR LE TRANSFERT DES ADOLESCENTS ATTEINTS DE MALADIES PŪLMONAIRES RARES DU SYSTÈME DE SANTÉ PÉDIATRIQUE VERS LE SYSTÈME DE SANTÉ POUR ADULTES

Par **Katia Belozertseva**

Contexte : Chez les adolescents, il existe un risque élevé de complications aiguës, d'hospitalisations en unité de soins intensifs ainsi que de risque d'être perdu de vue. La transition des adolescents vers un service d'adultes est une procédure complexe, plus ou moins longue, pendant laquelle les adolescents vont être transférés vers le système des soins pour les adultes.

Objectif : L'objectif principal est d'accompagner les patients vers l'autonomie, vers leur avenir personnel et professionnel en intégrant les contraintes de leur maladie. Cette procédure nécessite des directives principales validées en France

Méthodes : Dans cette étude française, la méthode Delphi a été utilisée pour synthétiser des opinions et obtenir un consensus d'experts. Un comité de 38 experts a été sélectionné sur la base de l'expérience clinique et académique dans l'accompagnement des patients des services pédiatriques aux services adultes. Ces experts représentent des disciplines multiples et des régions géographiques nationales différentes : 7 pneumologues adultes, 6 pneumopédiatres, 5 cardiologues (adultes et pédiatriques), 4 infirmiers, 4 patients ou parents de patients, 1 chirurgien pédiatre, 1 médecin

ORL, 2 médecins généralistes, 2 pédiatres généraux, 2 kinésithérapeutes, 1 psychologue et 1 assistant social et 1 attaché de recherche clinique.

Chaque proposition est alors mise aux votes par tous les experts jusqu'à l'obtention du consensus en utilisant Google Form® et l'échelle Likert de 1 à 9 avec commentaires libres. Le consensus est obtenu quant au minimum 80 % d'experts ont voté positivement pour une proposition (Likert 7 points ou plus).

Résultats : 77 propositions pour lesquelles le consensus est obtenu avec minimum 80 % de votes positifs (Likert ≥7) ont pu émerger :

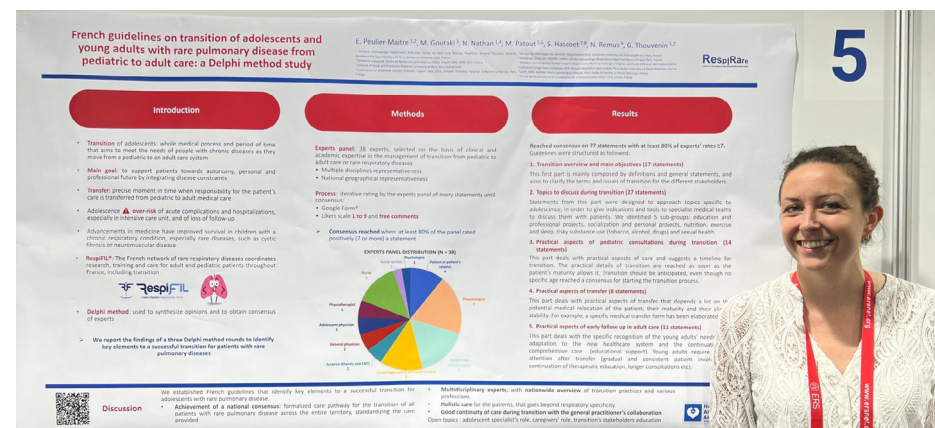
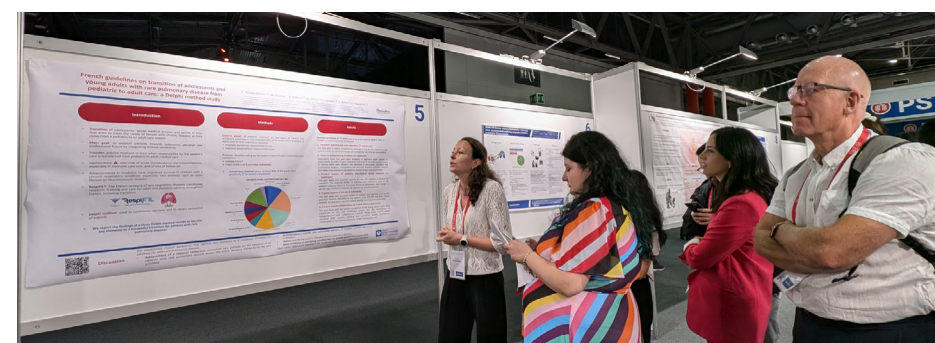
- La revue de la transition et les objectifs principaux (17 propositions) ;
- Les sujets à discuter pendant la transition (27 propositions) ;
- Les aspects pratiques de consultations pédiatriques pendant la transition (14 propositions) ;
- Les aspects pratiques du transfert (8 propositions) ;
- Les aspects pratiques du suivi initial chez les adultes (11 propositions).

Conclusion : Pour la première fois en France, cette étude a pu établir les

directives principales pour identifier les éléments clés pour une transition réussie de patients adolescents avec maladies respiratoires rares. La réalisation du consensus national a été obtenue pour formaliser la procédure de transition de tous les adolescents avec maladies respiratoires rares sur tout le territoire français avec la prise en charge et les soins standardisés. Cette étude propose également des soins holistiques qui vont au-delà de la spécificité respiratoire.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA4068, French Guidelines on transition of adolescents with rare lung disease from pediatric to adult healthcare, Elora Peulier-Maitre (Paris, France), Myrofora Goutaki, Nadia Nathan, Maxime Patout, Sebastien Hascot, Natacha Remus, Guillaume Thouvenin

Images :



OA4644 – COMPARAISON DE LAVAGES À L'AZOTE N₂ SIMPLES ET MULTIPLES POUR LE DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE BRONCHIOLITE OBLITÉRANTE APRÈS TRANSPLANTATION DE CELLULES SOUCHES ALLOGÉNIQUES

Par Adam Dehili

La bronchiolite oblitérante touche 5 à 15 % des patients ayant subi une allogreffe de moelle. Les principaux symptômes sont la dyspnée, la toux et les sifflements. Le mécanisme physiopathologique est une réaction allo-immunitaire pulmonaire induisant une inflammation du tissu pulmonaire ainsi qu'une fibrose. Sur le plan anatomopathologique, sont retrouvées une altération de l'épithélium bronchique, une inflammation et obstruction bronchiolaire et une fibrose pulmonaire.

Les critères diagnostiques sont un rapport VEMS/CVF < 70 %, un VEMS < 75 % de la valeur théorique, avec un déclin d'au moins 10 % sur au moins 2 ans, une absence d'infection respiratoire et enfin la mise en évidence, au scanner, d'un piégeage aérien ou de bronchiolite. L'aspect radiologique est celui d'une mosaïque témoin d'un piégeage aérien et de broncheectasies.

Une étude observationnelle et prospective est réalisée. Les patients inclus entre janvier 2016 et décembre 2018 étaient des adultes ayant subi une allogreffe de moelle. Le suivi a duré 2 ans avec un total de 17 visites par patient inclus. Des tests cliniques, une évaluation radiologique et fonctionnelle

respiratoire, ont été réalisés. Les tests de lavage à l'azote sont utilisés pour évaluer l'homogénéité de la ventilation à différents niveaux des voies respiratoires.

Au total, 166 patients ont été évalués. Selon les critères NIH 2014, le z-score SIII du N₂ (azote) était significativement différent ($p = 0,0028$) chez les patients ayant développé une bronchiolite oblitérante pendant le suivi. Le risque de développer une bronchiolite oblitérante a augmenté significativement avec des z-scores LCI 2,5 plus élevés (OR : 1,0695, $p = 0,0214$) pendant le suivi de deux ans.

La mesure de l'azote N₂ expiré peut servir de test pronostique pour identifier les patients à risque ou présentant un syndrome de bronchiolite oblitérante incident après une greffe de cellules souches allogéniques.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OA4644, Late Breaking Abstract - Single and multiple N₂-washout tests for the diagnosis of bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic stem cell transplantation - a longitudinal study, Vera Deborah Sollberger (Switzerland)

PA4990 - COMPLICATIONS VASCULAIRES PULMONAIRES APRÈS TRANSPLANTATION PULMONAIRE : CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES, INCIDENCE, SURVIE

Par Adam Dehili

La transplantation pulmonaire est le seul traitement curatif de l'insuffisance respiratoire chronique terminale. Les complications les plus fréquentes de la transplantation sont, pour la plupart d'entre elles, secondaires à l'utilisation des immunosuppresseurs (infections, insuffisance rénale, néoplasies, dysfonction chronique du greffon, sténoses bronchiques). D'autres complications, moins fréquentes, telles que les complications vasculaires pulmonaires sont relativement peu décrites dans la littérature. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'incidence, les caractéristiques cliniques ainsi que l'impact sur la survie des complications vasculaires pulmonaires symptomatiques survenant dans les suites des transplantations pulmonaires.

Il s'agit ici d'une étude de cohorte, rétrospective, incluant 550 patients transplantés pulmonaires ou cardiopulmonaires aux Hospices Civils de Lyon et au Centre Hospitalo-Universitaire de Nantes, entre janvier 2012 et décembre 2022, toutes indications confondues.

Parmi les 550 patients de la cohorte, sont dénombrées 65 (11,8 %) complications vasculaires pulmonaires parmi lesquelles 20 (3,6 %) sténose des veines pulmonaires,

4 (0,7 %) sténose des artères pulmonaires, 33 (6 %) embolies pulmonaires et 8 (1,5 %) hypertensions pulmonaires pré-capillaires. Les sténoses vasculaires étaient diagnostiquées après un temps médian de 4 jours [1-9] post-chirurgie. Le taux de survie à 1 an après transplantation était de 83,2 % pour les patients n'ayant pas présenté de complication vasculaire pulmonaire, 58,3 % pour les patients ayant présenté une sténose des veines pulmonaires ($p = 0,01$), 25 % pour les patients ayant présenté une sténose des artères pulmonaires ($p < 0,001$), 86,9 % pour les patients ayant présenté une embolie pulmonaire ($p = 0,6$) et 100 % pour les patients ayant présenté une hypertension pulmonaire pré-capillaire ($p = 0,4$). Les associations des différentes caractéristiques cliniques avec la survie ont fait l'objet d'une analyse multivariée et une différence statistiquement significative en terme de survie a été observée en cas de complications vasculaires pulmonaires chirurgicales (sténoses des veines ou des artères pulmonaires) avec un risque relatif de 3,44 (IC à 95 % [1.8-6.34] ; $p < 0,001$).

Les sténoses des veines et des artères pulmonaires sont des complications vasculaires pulmonaires rares mais graves qui augmentent la mortalité dans les

suites de la transplantation. L'embolie pulmonaire et l'hypertension pulmonaire pré-capillaires sont également des complications rares mais qui ne semblent pas avoir d'impact sur la survie globale.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA4990, *Pulmonary vascular complications following lung transplantation: characteristics, incidence and survival, Adam Dehili (France)*

Image :

Pulmonary vascular complications following lung transplantation : characteristics, incidence, and survival
 A. Dehili¹, J. Haro², M. Penhouet¹, M. Lamkhoued¹, E. Chatron¹, J. Danne-Boucher¹, E. Eschappasse¹, P. Lacoste¹, T. Le Pouvre¹, C. Merveilleux-du-Vignaux¹, J.F. Mormen¹, A. Petat¹, A. Tissot¹, V. Cottin¹, F. Tronc¹, S. Turquier¹
 1. National Reference Centre for Rare Pulmonary Diseases and Centre for Pulmonary Hypertension, Louis Pradel Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France.
 2. Department of Pulmonary and Lung Transplantation care, Laennec Hospital, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Nantes, France.

Introduction & Methods
 Lung transplantation remains the only curative treatment for patients with chronic, end-stage respiratory failure. The objective of the present study was to assess the incidence, clinical characteristics and impact on survival of asymptomatic pulmonary vascular complications following lung transplantation.
 In this retrospective biometric study, 550 patients who underwent lung transplantation between January 2012 and December 2022 were included.
 We report the results obtained for the 65 patients who experienced symptomatic pulmonary vascular complications comprising pulmonary vein stenosis (n=20, 3.6%), pulmonary artery stenosis (n=4, 0.7%), pulmonary embolism (n=33, 6%) and pulmonary hypertension (n=6, 1.3%).

Results

1. Baseline characteristics

Characteristic	n (%)
Sex	
Male	30 (46.2)
Female	35 (53.8)
Age at transplantation (years)	58.2 (±11.5)
Pre-transplant respiratory failure	
Chronic obstructive pulmonary disease	18 (27.7)
Idiopathic pulmonary fibrosis	12 (18.5)
Connective tissue disease	10 (15.4)
Other	25 (38.5)
Pre-transplant pulmonary hypertension	10 (15.4)
Pre-transplant pulmonary embolism	10 (15.4)
Pre-transplant pulmonary artery stenosis	4 (6.2)
Pre-transplant pulmonary vein stenosis	2 (3.1)
Pre-transplant other pulmonary vascular complications	1 (1.5)
Pre-transplant other	1 (1.5)

HR: Hazard Ratio; CI: Confidence Interval; *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001.

2. Pulmonary vascular complications

Complication	n (%)	HR (95% CI)
Pulmonary vein stenosis	20 (30.8)	1.0
Pulmonary artery stenosis	4 (6.2)	0.5 (0.1-2.1)
Pulmonary embolism	33 (50.8)	1.5 (1.1-2.0)
Pulmonary hypertension	6 (9.2)	1.2 (0.5-2.8)
Other	2 (3.1)	1.1 (0.2-5.5)

3. Survivals

4. Mortality risk factors

Mortality analysis	HR (95% CI)	p-value
PMS (Log-rank p=0.03)	1.5 (1.1-2.0)	0.003
PVS (Log-rank p=0.03)	1.5 (0.5-4.5)	0.003
PA (Log-rank p=0.6)	1.0	
PH (Log-rank p=0.8)	1.0	

HR: Hazard Ratio; CI: Confidence Interval; *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001.

References

1. Charyk SC, Lavigne AJ, Mehan A, Hiron C, Firth J, Dark JH. Vascular complications of lung transplantation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1996;61(4):579-82.
2. Kumar N, Essandoh M, Bhat A, Wilson BK, Sanyal TS, Thore A, et al. Pulmonary cuff dysfunction after lung transplant surgery: A systematic review of the evidence and analysis of its clinical implications. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2019;38(1):50-64.
3. Kumar N, Hussain N, Kumar J, Essandoh MG, Bhatt AM, Awad H, et al. Evaluating the Impact of Pulmonary Artery Obstruction After Lung Transplant Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transplantation*. 2021;105(6):1112-22.
4. Zarambello T, Sella M, Petruccioli S, Andreola G, Lucifora A, Girault C, et al. Bidirectional Detection and Follow-Up of Pulmonary Artery Stenosis after Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(9):1180-2.
5. Schreiber AB, Abramson S, Brod NMS. Pulmonary thromboembolism as a complication of lung transplantation. *Clinical transplantation*. 2011;31(10):e1292.

HR: Hazard Ratio; CI: Confidence Interval; *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001.

BMJ: Body Mass Index; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; ILD: Interstitial lung disease; PVC: Pulmonary Vascular Complications; PMS: Pulmonary artery Stenosis; PVS: Pulmonary vein Stenosis; PE: Pulmonary Embolism; PH: Pulmonary Hypertension; HR: Hazard Ratio.

Auteurs declare no particular conflict of interest related to this work

SESSION 436 – CAS CLINIQUES SUR LE SOMMEIL ET LES SOINS INTENSIFS

Par Benjamin Dudoignon

Le professeur Claudia Crimi a rapporté le cas d'une femme de 34 ans qui présente une altération de l'état général, dyspnée, cauchemars et somnolence. Comme principal antécédent, on note une maladie de Pompe traitée. La patiente consulte en raison de ces symptômes et le premier bilan met en évidence un gaz du sang pathologique et une capacité vitale réduite ainsi qu'un débit expiratoire de pointe bas avec un syndrome d'apnée du sommeil sévère avec IAH à 143 par heure composé d'évènements désaturants. La patiente a bénéficié d'une initiation de ventilation non invasive au masque à deux niveaux de pression avec volume garanti et de la mise en place d'un appareillage d'aide à la toux. 4 ans plus tard, la patiente se présente avec un œdème au niveau du cou (emphysème sous-cutané) révélant un pneumomédiastin. La patiente avait majoré les pressions inspiratoires sur la machine d'aide à la toux. La conclusion de ce cas clinique est qu'il faut être vigilant sur les réglages des appareillages à domicile chez les patients atteints de maladie respiratoire chronique.

Le deuxième cas est présenté par Christoph Fisser et aborde le cas d'un homme de 70 ans, ancien fumeur 40 paquets années, hypertendu, avec une arythmie. Dans ses

antécédents, sont notés un goitre et une hyperthyroïdie ainsi qu'un cancer colique. Il a également un asthme sévère avec hyperéosinophilie traité par mépolizumab sans exacerbation sur la dernière année de traitement. Il consulte aux urgences en situation aiguë pour des douleurs cervico-brachiales, une orthopnée et une faiblesse du membre supérieur. Une ventilation non invasive a été instaurée. Il s'agissait d'un syndrome de Parsonage-Turner.

Source : Congrès ERS 2024 Session 436, *Lungs on fire: respiratory critical care/sleep and breathing disorders*, Claudia Crimi (Italy), Christoph Fisser (Germany)

SESSION 188 - CAS CLINIQUES SUR LES PNEUMONIES INTERSTITIELLES

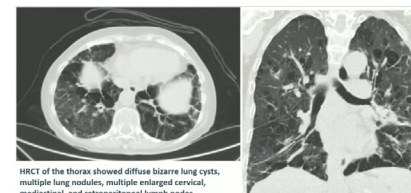
Par Nicolas Marc

Une femme d'origine chinoise de 69 ans non fumeuse avec comme seul antécédent une hypertension artérielle consulte pour une toux chronique.

Le **scanner thoracique** révèle la présence de nodules bilatéraux. Elle a bénéficié d'une **biopsie transbronchique** de l'un des nodules, révélant une hyperplasie lymphoïde nodulaire puis elle a été perdue de vue 15 ans avant de pouvoir bénéficier d'un diagnostic formel.

Elle consulte alors en urgence pour toux et essoufflement :

- le **scanner cervico-thoracique** révèle une masse glotique droite comprimant les voies aériennes au niveau de la trachée ;
- la **fibroscopie** bronchique révèle une corde vocale droite immobile avec une infiltration muqueuse granuleuse ; le **PET scanner** révèle un hypermétabolisme de cette masse et de ganglions médiastinaux ;
- le scanner thoracique révèle des kystes diffus et des nodules bilatéraux.



- la **biologie** trouve une anémie inflammatoire, une CRP = 73 mg/L, une élévation des gamma globulines et des IgA à 2 fois la norme. Un dosage d'interleukine 6 élevé, dosage VEGF-D positif, un bilan auto-immun négatif.
- la **biopsie** d'une adénopathie cervicale révèle la présence de plasmocytes extrafolliculaire sans argument pour une maladie à igG4. Pas de granulome.

La discussion multi disciplinaire retiendra le diagnostic de **maladie de Castleman idiopathique multicentrique**.

Un traitement par **tocilizumab** associé à une corticothérapie systémique a été proposé permettant une amélioration des anomalies radiologiques visibles à 3 mois. **La maladie de Castleman idiopathique multicentrique** est un trouble lymphoprolifératif rare incluant l'apparition de ganglions diffus associé à un syndrome inflammatoire. La moitié des cas est déclenchée par une infection à **HHV8**, l'autre moitié est idiopathique. Le diagnostic se pose grâce à la **biopsie ganglionnaire**.

Une atteinte respiratoire par la présence de condensations diffuses associée à des

kystes et une masse trachéale doivent intéresser le pneumologue et faire évoquer ce diagnostic.

Les inhibiteurs de la voie IL-6 sont la clé du traitement des patients atteints par cette pathologie.

Source : Congrès ERS 2024 Session 188, *Lungs on fire: interstitial lung diseases?*, Vincent Cottin, *Clinical case from Dr S. Ng (Singapore)*

SESSION 355 – CAS CLINIQUES SUR LES MALADIES VASCULO-PULMONAIRES

Par Laura Stourm

1^{er} cas : Ce cas clinique est l'histoire d'une patiente, d'origine chinoise de 69 ans, née à terme, souvent soignée pour des infections respiratoires hautes et des épistaxis récurrentes. Elle est adressée aux urgences pour un tableau d'insuffisance respiratoire hypoxique sans signes de défaillance respiratoire. Devant une radiographie thoracique anormale, un angiogramme thoracique a mis en évidence une malformation artério-veineuse pulmonaire.

Toute malformation artério-veineuse (MAV) avec une artère nourricière > 3mm doit être embolisée. Le diagnostic de maladie de Rendu-Osler également appelée télangiectasie hémorragique familiale (HHT) est finalement confirmé devant l'association des épistaxis, de la malformation artério-veineuse et la réalisation d'un test génétique.

La maladie de Rendu-Osler est une maladie à transmission autosomique dominante, avec un pronostic réservé comparé à la population générale. Pour établir un diagnostic certain, les critères de Curaçao sont essentiels, 3 critères sur 4 doivent être réunis.

Environ 95 % des patients suivis pour une

HHT ont des épistaxis et 50 % des MAV pulmonaires.

Tableau 1
Critères de Curaçao pour le diagnostic clinique de la maladie de Rendu-Osler (MRO)

1. Epistaxis: spontanées, récurrentes
2. Télangiectasies cutanéomuqueuses multiples: langue, lèvres, doigts, nez
3. Malformations artério-veineuses viscérales: pulmonaires, hépatiques, cérébrales, digestives
4. Histoire familiale: MRO chez un parent au premier degré, diagnostiquée selon les mêmes critères

Interprétation

Diagnostic certain: 3 critères ou plus
Diagnostic possible: 2 critères
Diagnostic improbable: 1 critère

2^e cas : Le deuxième cas clinique décrit un patient âgé de 57 ans, diagnostiqué avec un cancer du côlon de type adénocarcinome, métastatique au niveau du lobe moyen pulmonaire. Ce patient a bénéficié d'une lobectomie moyenne sans complications postopératoires immédiates, suivie d'une surveillance par scanner tous les six mois. Lors du premier scanner, une thrombose de l'artère pulmonaire droite a été mise en évidence, persistante six mois après le début d'une anticoagulation correctement menée. Le patient a donc été placé sous anticoagulation orale (coumadine) à vie.

La « thrombose du moignon » ou « stump thrombosis » est une complication rare survenant après une chirurgie

thoracique, telle qu'une lobectomie ou une pneumonectomie (12 % des cas), plus fréquente au cours de l'année suivant l'opération.

Dans la majorité des cas, le patient est totalement asymptomatique et la thrombose découverte de façon fortuite à l'occasion de scanners de surveillance.

La physiopathologie n'est pas claire pour le moment et plusieurs hypothèses sont d'actualités mais des facteurs de risques sont identifiés : personnes âgées, tumeurs de stade avancées et administration d'une chimiothérapie néo-adjuvante.

3^e cas : Le troisième cas concernait un patient sud-africain de 35 ans, traité

par corticothérapie orale en raison d'une suspicion de sarcoïdose. Plusieurs examens complémentaires ont été réalisés durant son hospitalisation :

- Scanner thoracique : adénopathies médiastinales bilatérales non compressives, des micronodules, ainsi qu'une augmentation du calibre des artères pulmonaires, avec un rapport VD/VG supérieur à 1 ;
- Échoendoscopie bronchique : confirmation du diagnostic de sarcoïdose après biopsie ganglionnaire.

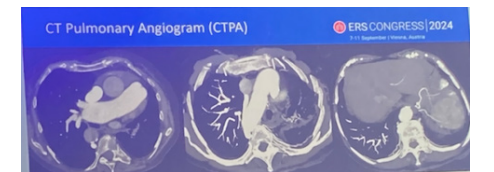
Dans le cas de ce patient, la sarcoïdose était d'emblée associée à une hypertension pulmonaire dont les étiologies possibles étaient multiples (groupes 1, 2, 4, 5). Malgré l'initiation d'une triple thérapie pour

l'hypertension pulmonaire, l'état clinique du patient s'est dégradé, entraînant son inscription sur la liste de transplantation cardiopulmonaire.

Ce cas clinique souligne les défis auxquels sont confrontés les praticiens pour traiter l'hypertension pulmonaire dans le cadre de la sarcoïdose, allant de la classification à l'élaboration d'un traitement approprié. Cela nécessite des examens complémentaires ainsi que des réunions pluridisciplinaires. Il convient de noter que l'hypertension pulmonaire associée à une sarcoïdose est souvent classée en groupe 5, en raison de sa nature plurifactorielle.

4^e cas : Le quatrième cas concerne une femme de 83 ans, présentée aux urgences pour dyspnée et toux persistante depuis une semaine, accompagnées d'œdèmes aux membres inférieurs. La patiente n'a jamais fumé et ses antécédents médicaux notables incluent une hypertension artérielle, un fibrothorax gauche, ainsi qu'une hypertension pulmonaire diagnostiquée en 2016.

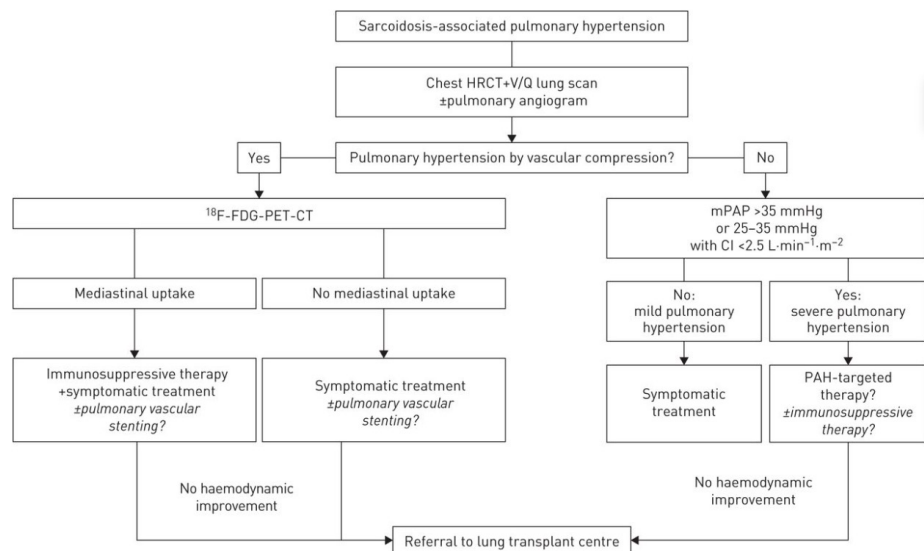
thromboemboliques associées. Après une relecture des images antérieures et en considérant l'hypothèse d'une maladie vasculaire, un angioscanner thoracique a été effectué, confirmant le diagnostic définitif d'une interruption proximale de l'artère pulmonaire gauche, avec une ectasie de l'artère pulmonaire droite et un réseau de suppléance du système artériel systémique. Un avis a été sollicité auprès des radiologues interventionnels pour envisager un éventuel geste endovasculaire, mais celui-ci n'a pas été jugé indiqué en raison de l'absence d'hémoptysie. Compte tenu de l'âge avancé de la patiente et de ses comorbidités, aucun examen complémentaire n'a été réalisé, et la patiente est sortie d'hospitalisation avec une prescription d'oxygénothérapie à long



terme.

Source : Congrès ERS 2024 Session 355, Lung on fire: Vascular pulmonary disease, Marion Delcroix (Belgium), Gabor Kovacs (Austria)

Elle a bénéficié d'une prise en charge initiale par déplétion hydrosodée, antibiothérapie et aérosols de bronchodilatateurs, n'ayant permis qu'une amélioration partielle. Devant l'évolution défavorable, une scintigraphie de ventilation/perfusion a été réalisée, mettant en évidence une exclusion totale de perfusion du poumon gauche, sans pathologies



OA2899 - EMBOLIE PULMONAIRE CHEZ L'ENFANT : RÉSULTAT D'UNE ÉTUDE DE COHORTE FRANÇAISE MULTICENTRIQUE ET RÉTROSPECTIVE

Par Apolline Gonsard

Introduction : L'embolie pulmonaire (EP) chez l'enfant est une pathologie qui peut mettre en jeu le pronostic vital et pour laquelle un diagnostic précis et rapide est crucial. Bien que la survenue du nombre de cas soit en augmentation, l'EP reste une maladie rare chez l'enfant et donc peu étudiée.

Méthode : L'étude a analysé les données de 220 enfants diagnostiqués avec une EP entre 2010 et 2020 dans 13 centres français du centre de référence des maladies respiratoires rares pédiatriques RespiRare®.

Résultats : L'âge médian des patients inclus dans la cohorte était de 15 ans. Le délai médian de diagnostic de l'EP était de 3 jours. Les symptômes les plus fréquemment observés étaient la tachycardie (39 % des cas), la dyspnée (38 %) et la douleur thoracique (35 %).

La prévalence des facteurs de risque et des pathologies sous-jacentes était élevée. En effet, 94% des patients présentaient au moins un facteur de risque ou une pathologie sous-jacente. Parmi ces pathologies, le cancer était le plus fréquent (20 % des cas), suivi par les infections systémiques (11 %) et les cardiopathies congénitales (10,5 %).

En ce qui concerne la gravité, 13 % des patients ont présenté une EP massive et 20 patients (10 %) sont décédés suite à leur EP. La mortalité était associée à la sévérité de l'EP (OR 10,2, $p = 0,023$) et à l'impact cumulatif des pathologies sous-jacentes (OR 98, $p = 0,029$).

La découverte d'une pathologie sous-jacente inaugurale, la présence d'une thrombophilie et l'utilisation d'une contraception orale étaient les facteurs associés à un délai de diagnostic plus court.

Conclusion : Cette étude, l'une des plus importantes cohortes décrites en pédiatrie, souligne la nécessité d'une recherche étiologique exhaustive chez tout enfant présentant une EP.

Source : *Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OA2899, Pulmonary embolism in children: a French national multicentric retrospective cohort study, Pierre Gourdan (France)*

OA1053 - LES JUMEUX NUMÉRIQUES DU PATIENT : UNE INTRODUCTION BASÉE SUR UNE ÉTUDE EXPLORATOIRE

Par Apolline Gonsard et Julien Grynblat

Introduction : Le concept de « jumeau numérique » a été introduit en 2002 par Michael Grieves comme un système d'échange de données consistant en un produit physique et son équivalent virtuel, échangeant des données tous les deux.

Cependant, le terme de jumeau virtuel a été utilisé pour la première fois en 2010 par les ingénieurs de la NASA. Ce concept étant très récent, la définition et l'utilité des jumeaux virtuels ne sont pas connues. Ici, l'objectif des auteurs était de définir les caractéristiques des jumeaux virtuels proposées par les équipes de recherche développant des jumeaux virtuels pour des applications cliniques.

Méthode : Les auteurs ont réalisé une méta-analyse et inclus les études en français, anglais ou allemand dans lesquelles les auteurs stipulaient qu'ils développaient des jumeaux virtuels dans le soin. Les critères d'exclusion étaient :

- Les études animales ;
- Les études ne montrant que des abstracts ;
- Les revues ;
- Les éditoriaux ou correspondances ;
- Les articles de conférence ;
- Les articles non relus encore par des pairs ;

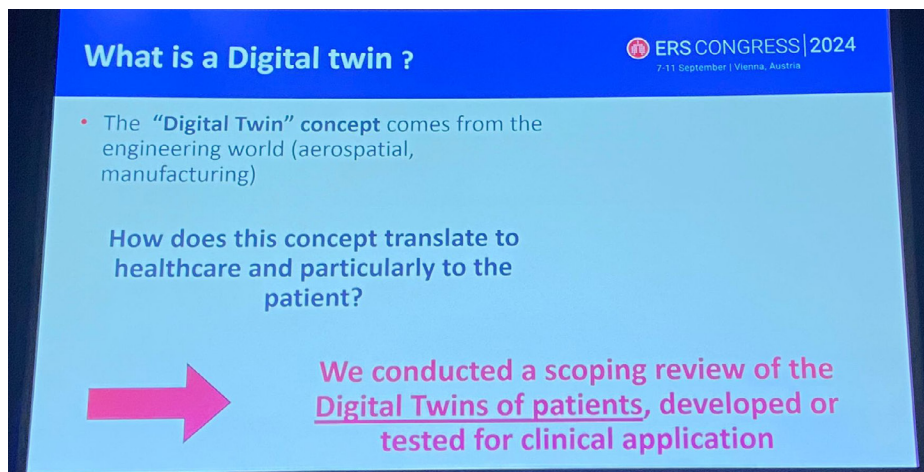
- Les études dans une autre langue que l'allemand, le français ou l'anglais ;
- Les études ne portant pas sur la santé ;
- Les études où les jumeaux virtuels ne représentent pas des patients et les études dont le seul propos était de définir un cadre pour jumeaux virtuels, sans étude de cas.

Résultats : Un total de 7224 articles a été identifié et après affinage, 154 articles ont été étudiés entièrement et 68 ont été exclus avec un chiffre final de 86 articles inclus. La définition des jumeaux numériques était donnée dans 55 articles de la manière suivante : **un jumeau numérique était défini comme une réplique digitale d'un objet réel** dans 42 publications, avec une mise à jour en temps réel dans 23 publications, une approche spécifique à chaque patient dans 13, et une communication dans les 2 sens entre l'original et l'objet digital dans 8 articles. Les disciplines médicales les plus représentées étaient la cardiologie, l'oncologie et l'orthopédie.

Conclusion : Les auteurs proposent de définir un jumeau numérique comme une réplique visible digitale d'un patient, d'un organe ou d'un système

biologique contenant des informations multidimensionnelles spécifiques aux patients. Les auteurs identifient deux catégories de jumeaux numériques : les jumeaux numériques de simulation et les jumeaux numériques pour la surveillance des patients.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OA1053, *Patient digital twins : an introduction based on a scoping review*, Apolline Gonsard (Paris, France)



OA1061 - COMPARAISON DES CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES DES ATTEINTES PULMONAIRES DU SYNDROME IGG4 ET DE LA MALADIE DE CASTLEMAN MULTICENTRIQUE IDIOPATHIQUE

Par *Christophe Marie-Sainte*

Contexte et objectif : Le syndrome hyper IgG4 (IgG4-RD) et la maladie de Castleman multicentrique idiopathique (PC-iMCD) sont deux maladies présentant de nombreuses caractéristiques communes à la fois sur le plan clinique, biologique (élévation des marqueurs de l'inflammation, hypergammaglobulinémie, élévation des IgG4), histologique (infiltration lymphocytaire des tissus atteints) et radiologique (adénopathies médiastinales, atteintes pulmonaires). Le pronostic et le traitement de ces deux maladies sont néanmoins très différents. Le but de cette étude était de clarifier les différences cliniques et radiologiques des atteintes pulmonaires de ces deux pathologies.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective incluant les patients présentant des atteintes pulmonaires au cours du suivi du syndrome hyper IgG4 (IgG4-ILD) et de la maladie de Castleman (PC-iMCD-ILD).

Résultats : 178 patients atteints d'IgG4-ILD et 61 patients atteints de PC-iMCD-ILD ont été inclus. Les patients du groupe IgG4-ILD étaient plus âgés, autour de 60 ans, avec un ratio homme/femme plus élevé (2H/1F) que les patients du groupe PC-iMCD-ILD. Sur le plan clinique, les patients

atteints d'IgG4-ILD étaient plus souvent sujets à des manifestations allergiques, tandis que la PC-iMCD-ILD était plutôt associée à des signes généraux et des symptômes respiratoires plus importants. Sur le plan biologique, les patients atteints de PC-iMCD-ILD présentaient des taux d'IgG, IgA, IgM, CRP, IL-6 plus élevés que les patients du groupe IgG4-ILD. Le taux d'IgG4 était en revanche plus élevé dans le groupe IgG4-ILD.

Sur le plan radiologique, les deux pathologies étaient associées à des lésions nodulaires et à des épaissements des septas. La présence de nodules était inconstante dans la IgG4-ILD mais quasi systématique dans la PC-iMCD-ILD. La IgG4-ILD était également associée à la présence de rayons de miel, à des épaissements péri-bronchovasculaires, à une infiltration trachéale, à des épaissements tissulaires paravertébraux thoraciques et ces lésions n'étaient pas retrouvées dans la PC-iMCD-ILD. La PC-iMCD-ILD était associée à la présence de lésions kystiques, non présentes dans la IgG4-ILD. L'atteinte pulmonaire était également plus étendue dans la PC-iMCD-ILD.

Conclusion : La PC-iMCD et la IgG4-RD sont des pathologies proches sur le plan clinique, biologique, histologique et radiologique. La PC-iMCD-ILD est associée à des symptômes respiratoires et généraux plus intenses, à des marqueurs inflammatoires généralement plus élevés à l'exception du taux d'IgG4. Sur le plan radiologique, la présence de rayon de miel, d'épaississement des septas interlobulaires, épaississement trachéal et tissulaires paravertébraux thoraciques orientent vers la IgG4-ILD tandis que la présence de kyste oriente plutôt vers la PC-iMCD-ILD.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION OA1061, Comparison of clinical and radiological features of lung involvement between IgG4-related disease and idiopathic multicentric Castleman disease, J. Zhou (Beijing, China), X. Liu (Beijing, China), W. Zhang (Beijing, China)

PA3106 - LA SANTÉ MENTALE DES PNEUMOLOGUES FRANÇAIS ET LEUR QUALITÉ DE VIE EN LIEN AVEC LEUR TRAVAIL

Par *Christophe Marie-Sainte*

Plusieurs études se sont penchées sur les risques psychosociaux, tels que l'anxiété et le burnout, chez les médecins, mais les données spécifiques concernant les pneumologues sont inexistantes.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude nationale réalisée entre le 12 juillet 2023 et le 15 février 2024. Les participants ont été sollicités par courriels et réseaux sociaux, pour remplir un questionnaire anonymement. Ce dernier portait sur la satisfaction professionnelle, les déterminants de choix de carrière ainsi que l'impact du travail sur la santé.

Résultats : Sur les 2803 pneumologues en activité, 583 (20,8 %) ont répondu à l'enquête, dont 333 femmes (57 %). Parmi eux, 238 (41 %) étaient des praticiens hospitaliers, 132 (23 %) exerçaient en libéral, 95 (16 %) étaient des internes, et 60 (10 %) faisaient partie du personnel hospitalo-universitaire. Un total de 302 (52,8 %) ont rapporté des troubles anxieux, 129 (22,1 %) un syndrome d'épuisement professionnel, 99 (17,0 %) des signes dépressifs, et 40 (6,9 %) ont déclaré des pensées suicidaires. Les femmes étaient plus affectées que les hommes. Aucune différence significative n'a été observée selon l'âge (≤ 40 ans vs $>$

40 ans). Parmi les répondants, 111 (19,0 %) utilisaient des anxiolytiques et 60 (10,3 %) des hypnotiques. Concernant les troubles du sommeil, 376 (64,6 %) déclaraient une dette de sommeil, plus fréquente chez les plus jeunes, et 270 (46,3 %) mentionnaient un sommeil perturbé. Enfin, 370 (66,4 %) considéraient la préservation de leur santé comme un facteur majeur dans leur choix de carrière, surtout parmi les jeunes.

Conclusion : Cette étude met en évidence une altération significative de la santé chez les pneumologues français, particulièrement chez les plus jeunes, avec une prévalence notable de troubles professionnels, tels que la dépression, le burnout et les troubles du sommeil.

Source : Congrès ERS 2024 PRÉSENTATION PA3106, French pulmonologists suffered from impaired health and quality of life due to their work, Claire Leloup (France)

Image :



APPELS À PROJETS | ÉCHÉANCES

- **Appel à projets de soutien à la formation en Éducation Thérapeutique du Patient (ETP)**

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

Date limite : en fonction de la session choisie

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

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

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

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

- **Appel à projets de la fondation Alcimed**

En 2024, la Fondation Alcimed a accompagné trois familles de patients et une association de patients, atteints de maladies ultra-rares. Elle lance un nouvel appel à candidatures pour continuer son action en 2025. Alcimed a acquis une expertise reconnue dans le domaine des maladies rares et souhaite, à travers la Fondation mettre ses équipes et ses compétences de manière gratuite à disposition des patients, familles de patients et associations de patients atteints des maladies les plus rares.

Date limite : 17 janvier 2025

Plus d'information : <https://www.alcimed.com/fr/fondation-alcimed-maladies-rares/>

En savoir +

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

LEXIQUE DE LA RECHERCHE CLINIQUE

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

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

- **Effet indésirable ou secondaire**

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

- **Étude ancillaire**

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

- **Étude clinique (phase 2 ou 3)**

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

- **Étude contrôlée**

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

- **Étude descriptive**

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

- **Étude d'extension**

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

- **Étude multicentrique**

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

- **Étude ouverte**

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

- **Étude prospective**

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

- **Étude rétrospective**

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

- **Inclusion**

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

- **Ouvert**

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

- **Placebo**

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

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

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

SAVE THE DATE 2025

- **21 au 24 janvier** : ISCA 2025 – conférence sur l'albinisme
[En savoir +](#)



- **24 au 26 Janvier** : Retrouvez-nous sur le stand K
Congrès de Pneumologie de Langue Française (CPLF)
Parc Chanot, Marseille
[En savoir +](#)



- **Février** : JIMR - Journée Internationale des maladies rares
[En savoir +](#)



- **27 - 29 mars** : 17^e Congrès de Médecine Générale -
Symphonie médicale, France
Palais des congrès, Paris
[En savoir +](#)

- **16 - 21 mai** : Congrès de l'American Thoracic Society
San Francisco, États-Unis
[En savoir +](#)



- **4 - 6 juin** : Congrès des Urgences
Palais des congrès, Paris
[En savoir +](#)



- **18 - 20 juin** : 18^e Congrès de la société française de pédiatrie
Cité centre des congrès, Lyon
[En savoir +](#)

- **16 septembre** : 10^e Journée annuelle RespiFIL
Cordeliers, Paris 6^e

- **27 septembre au 1^{er} octobre** : Congrès de l'ERS
Amsterdam, Pays-Bas
[En savoir +](#)



- **16 au 17 octobre** : Journées du réseau français
de l'hypertension pulmonaire
Faculté de médecine, Kremlin-Bicêtre

Retrouvez l'actualité de la Filière sur :



Suivez - nous sur les réseaux sociaux :



Contactez - nous :

respifil.france@aphp.fr

