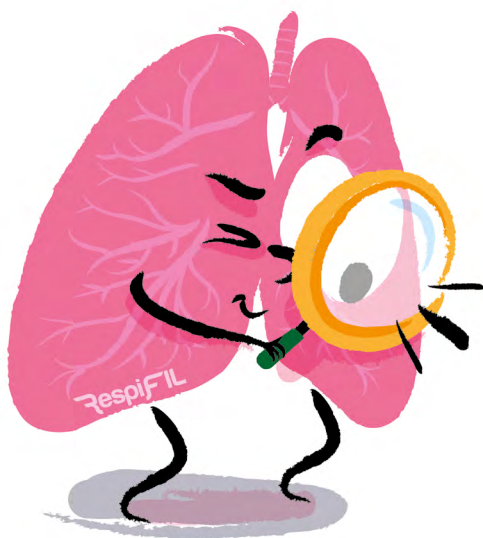


Bulletin de Recherche

Filière RespiFIL



N°5 // Mars 2023



ÉDITO

L'équipe projet de la filière de santé RespiFIL a le plaisir de vous présenter son cinquième bulletin de recherche semestriel. Dans ce numéro, nous faisons un focus sur les nouvelles indications et contre indications de la transplantation pulmonaire en France, à travers l'interview du Dr Jérôme LE PAVEC qui est membre du centre de référence constitutif de l'hypertension pulmonaire.

Nous revenons également sur le Congrès de Pneumologie de Langue Française (CPLF) 2023, qui a fait place à plusieurs sessions consacrées aux maladies respiratoires rares.

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

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

Très bonne lecture !

SOMMAIRE

1-4

Focus sur...

5-27

Retour sur le 27^e CPLF

28-42

Où en est la recherche ?

43-47

Études cliniques en cours

48

Cohortes et registres

49-64

Publications scientifiques

65-67

Appels à projets | Échéances

67

Save the date

LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE DANS LES MALADIES RESPIRATOIRES RARES : LES NOUVELLES INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

Chiffres clés (en France)

- 400 transplantations pulmonaires (TP) réalisées/an
- 183 centres de prélèvement d'organes
- 11 centres de TP

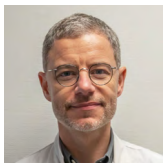
La transplantation pulmonaire (TP) voit son activité en permanente expansion.

Elle constitue le traitement de référence de l'insuffisance respiratoire terminale dont les objectifs sont l'allongement de l'espérance de vie et l'amélioration de la qualité de vie des patients.

Les principales indications chez l'adulte incluent la BPCO/l'emphysème, les pathologies interstitielles/la fibrose pulmonaire, la mucoviscidose et l'hypertension artérielle pulmonaire.

Interview | Dr Jérôme LE PAVEC

©Hôpitaux Paris
Saint-Joseph et
Marie-Lannelongue



Chef de service de pneumologie - oncologie thoracique
Centre de référence constitutif de l'hypertension pulmonaire (PulmoTension)
Hôpital Marie Lannelongue, Le Plessis-Robinson

Quel est l'objectif du présent article portant sur la transplantation pulmonaire (TP) en France, paru en décembre 2022 ?

L'objectif de ce travail a été de proposer un document actualisé par les membres du groupe de travail de la *Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF)*, de la *Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (SFCTCV)* et de la *Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR)*, permettant de **guider les pneumologues dans la prise en charge de l'insuffisance respiratoire terminale et de les aider à identifier les patients potentiellement éligibles à la TP et selon quels délais.** Ce document constitue une mise à jour

des données connues de la littérature et analyse les facteurs de risques qui limitent les chances de survie après la TP. Les objectifs idéaux de la TP demeurent l'allongement de l'espérance de vie et l'amélioration de la qualité de vie. Les propositions faites portent sur une ressource limitée et restent guidées par des principes éthiques décrits dans le document.

Comment est organisée la TP pour les patients atteints de maladies respiratoires rares en France ? Quels sont les centres concernés ?

En France, il existe 183 centres de prélèvements d'organes et 8 centres de TP adulte, 2 centres de TP exclusivement

pédiatriques et 1 centre de TP adulte et pédiatrique. L'inscription sur liste de tous candidats à la TP est articulée par l'Agence de la biomédecine (ABM) et constitue un préalable nécessaire à l'attribution d'un greffon. L'inscription d'un receveur potentiel est faite par une équipe médico-chirurgicale de TP autorisée. Elle est confirmée par l'ABM après examen du dossier administratif. L'ABM est chargée d'appliquer les règles de répartition suivantes :

- 1) Le premier mode est celui de la **super-urgence (SU) nationale**, qui alloue après accord d'un expert, un greffon pulmonaire à un patient en situation d'urgence vitale, sans dysfonction d'un autre organe.
- 2) Le second mode de répartition est **géographique et comprend, depuis septembre 2020, une répartition à l'équipe** (et non pas à un candidat) locale puis une répartition nationale (avec un tour d'équipes).

À ces 2 modes de répartition séquentiels s'ajoutent 3 particularités supplémentaires :

- 1) La priorité pédiatrique, qui fait qu'un greffon issu d'un donneur de < 55 ans et < 50 kg est proposé aux candidats pédiatriques avant la répartition géographique (et après la super-urgence).
- 2) Les candidats à une transplantation combinée (transplantation simultanée de plusieurs organes) bénéficient d'une proposition avant le début de la répartition géographique.
- 3) Les greffons issus de donneurs Maastricht III*, où la répartition actuelle est fondée sur des conventions entre le centre de greffe et des centres de prélèvement.

À quels facteurs tient la compatibilité entre donneur et receveur ?

L'équipe de TP porte une attention particulière au choix du greffon afin qu'il soit le plus adapté possible au receveur. Les facteurs dits de « compatibilité » sont de plusieurs ordres :

- 1) Le premier facteur est **anatomique** et consiste à choisir un **greffon dont la taille est compatible** avec celle du receveur, tout en priorisant le choix qui permettra d'apporter le volume maximal de poumon et fournir ainsi le maximum de réserve pour assurer la fonction respiratoire. Ce choix est parfois difficile chez les sujets de petite taille (enfants, pathologies congénitales) ou ceux chez qui la maladie respiratoire sous-jacente « rétracte » le volume pulmonaire (exemple de la fibrose pulmonaire).
- 2) Le second facteur est **immunologique** et consiste à choisir un greffon pour lequel le receveur ne présente pas **d'anticorps dirigés contre le système HLA du donneur** (DSA pour *donor specific antibodies*). Chez certains patients, ces DSA sont présents en large quantité et les équipes n'ont d'autres choix que d'accepter de pratiquer la TP lorsque ces DSA ont fait l'objet de traitement d'élimination préalable ou ne sont présents qu'en faible concentration.
- 3) Enfin, certaines équipes choisissent parfois des **greffons en tenant compte du risque d'infection à certains microorganismes** tels que le virus CMV ou EBV et en écartant les greffons contaminés par ces virus chez les receveurs non immunisés. Ces choix ne sont pas uniformes à travers les différents programmes de TP.

* Le prélèvement d'organes de type Maastricht III est essentiellement réalisé chez des patients décédés par arrêt circulatoire après une décision de limitation ou d'arrêt programmé de traitement.

Quels sont les différents types de TP ?

Il existe plusieurs modalités de TP. Historiquement, c'est la transplantation cœur-poumon qui a été la plus pratiquée dans le début des années 80, quelle que soit l'indication. Cette technique de réalisation complexe, a été progressivement remplacée par la **transplantation bi-pulmonaire** qui est de loin, maintenant, la plus répandue à travers le monde. Enfin, la **transplantation mono-pulmonaire**, par sa relative simplicité et sa bonne tolérance reste une option chirurgicale pratiquée pour les patients les plus fragiles.

Quelles sont les principales indications de la TP dans les maladies respiratoires rares ?

La thématique de la «maladie rare» recouvre un certain nombre de pathologies respiratoires relativement hétérogènes dans leurs atteintes. On pourrait découper ce thème selon les 3 grands groupes suivants :

- 1) Le groupe des **pathologies où l'atteinte vasculaire pulmonaire** prédomine, ce qui est le cas principalement pour l'hypertension pulmonaire pré-capillaire. Pour cette indication, la technique la plus adaptée est la transplantation bi-pulmonaire qui offre l'avantage de traiter la composante vasculaire de la maladie par le remplacement des 2 poumons malades. La composante de dysfonction ventriculaire droite se corrige dans les jours qui suivent la transplantation, à la faveur de la baisse de la post-charge ventriculaire droite, induite par la disparition de l'hypertension pulmonaire.
- 2) Le groupe des **hypertensions artérielles pulmonaires associées à la présence d'une cardiopathie congénitale et d'un shunt**. La procédure habituelle pour cette

indication est la transplantation cœur-poumons qui permet ainsi le traitement des 2 pathologies pulmonaire et cardiaque, dans le même temps opératoire. Un sous-groupe de ces pathologies en lien avec la présence d'une communication intra-auriculaire (CIA) peut faire l'objet d'une transplantation bi-pulmonaire et d'une correction secondaire de la CIA par voie per cutanée 3 à 6 mois après la transplantation.

- 3) Le groupe des **maladies rares où prédomine l'atteinte parenchymateuse ou bronchiolaire**, pour lesquelles la procédure de référence reste la transplantation bi-pulmonaire.

Quelles sont les contre-indications ?

La dernière conférence de consensus de l'*International Society of Heart and Lung Transplantation* a sensiblement fait évoluer les concepts. Certaines contre-indications restent considérées comme absolues car non modifiables ou associées à un risque accru de décès et incluent notamment le **cancer à haut risque évolutif**, ou **l'atteinte sévère d'organe vital non pulmonaire**. D'autres comorbidités qui, dans le consensus international de 2014 étaient des contre-indications absolues à la transplantation, font partie maintenant d'une catégorie « à haut risque », que certains centres ne refusent plus systématiquement, tel que **l'âge avancé**. Enfin, d'autres situations sont plus subjectives ; les centres peuvent alors faire reposer leurs décisions sur leur propre expérience portant sur les items concernés. **Le but de la sélection des candidats à la transplantation est de considérer l'ensemble des comorbidités et d'évaluer ce qui est améliorable ou pas selon chaque cas.**

Quelle est le timing de l'orientation, de l'évaluation et de l'inscription sur liste d'attente en vue d'une TP ?

Le moment à partir duquel les patients doivent être adressés en centre de TP est parfois complexe à identifier et doit idéalement intervenir avant que l'inscription sur la liste de TP ne soit urgente. **Un délai suffisant doit être proposé afin que le futur candidat à la TP puisse bénéficier d'une évaluation approfondie et qu'il soit informé des modalités de la TP, de ses risques et des bénéfices attendus.** D'une part, pouvoir être orienté suffisamment tôt permet aussi l'identification de facteurs de risque qui pourront être corrigés par la prise en charge ultérieure telles que l'obésité, la dénutrition ou toute autre comorbidité potentiellement améliorable par la prise en charge médicale. D'autre part, il convient d'évaluer précocement le statut vaccinal des candidats à la TP afin de leur permettre une mise à jour, nécessitant parfois de multiples injections et dont la réponse vaccinale sera compromise par l'immunosuppression introduite dans les suites immédiates de la TP.

Qu'en est-il de la TP chez les enfants en France ?

La TP chez l'enfant reste une situation difficile. Parmi les principales indications : la mucoviscidose, qui est en forte décroissance, en raison de l'amélioration récente des traitements pour cette maladie. Les autres indications recouvrent les formes familiales ou congénitales d'hypertension pulmonaire, de fibrose ou les conséquences respiratoires de la prématurité.

Les difficultés rencontrées pour la TP chez l'enfant tiennent prioritairement, à la faible disponibilité de greffons. Cela entraîne un temps prolongé sur liste d'attente avec un risque accru de décès ou un besoin de transplantation en SU. D'autre part, en raison de la faible disponibilité des greffons de petite taille, les équipes ont recours à un nombre plus important de transplantation lobaire, exposant à des complications supplémentaires. Enfin, ces enfants ayant recours à la TP tôt dans leur parcours de vie, ont un risque de survenue d'une dysfonction chronique du greffon au bout de plusieurs années (après la transplantation), ce qui peut amener à poser l'indication d'une deuxième TP.

[2022 Update of indications and contraindications for lung transplantation in France.](#)

Le Pavec J, Pison C, Hirschi S, Bunel V, Mordant P, Brugière O, Guen ML, Olland A, Coiffard B, Renaud-Picard B, Tissot A, Brioude G, Borie R, Crestani B, Deslée G, Stelianides S, Mal H, Schuller A, Falque L, Lorillon G, Tazi A, Burgel PR, Grenet D, De Miranda S, Bergeron A, Launay D, Cottin V, Nunes H, Valeyre D, Uzunhan Y, Prévot G, Sitbon O, Montani D, Savale L, Humbert M, Fadel E, Mercier O, Mornex JF, Dauriat G, Reynaud-Gaubert M. *Respir Med Res.* 2022 Nov 28;83:100981.

LE 27^E CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE (CPLF) FAIT AVANCER LA RECHERCHE PAR LES ÉCHANGES

Le CPLF est le 3^e congrès mondial, après celui de l'ATS (*American Thoracic Society*) et de l'ERS (*European Respiratory Society*). Organisé cette année du 27 au 29 janvier 2023 dans la cité phocéenne, cette 27^e édition a pu rassembler en présentiel tous les professionnels francophones de la pneumologie. Il était patent que tous étaient heureux de pouvoir enfin se retrouver et échanger de l'essentiel de l'actualité en pneumologie !

L'équipe de la filière au complet était présente et a eu le plaisir d'accueillir sur son stand institutionnel de nombreux professionnels venus de la France entière et de l'international, ainsi que des représentants d'association de patients partenaires de la filière, notamment Mme Maggy Surace, présidente de l'association [HTaPFrance](#) et M. Jean-Michel Fourier, président de l'association fibroses pulmonaires France ([AFPF](#)). Le congrès fut un moment privilégié pour présenter nos missions et les outils mis en place au profit des patients et de la communauté médicale.



De gauche à droite : Sabrina ABERBACHE, Géraldine FRAINAIS, Pr Marc HUMBERT, Sabrina BOUATIA, Meryem SARI HASSOUN



De gauche à droite : Maggy SURACE, Sabrina BOUATIA, David MONTANI, Céline LUSTREMAN, Marianne RIOU, Olivier SITBON, Xavier JAÏS, Athénaïs BOUCLY, Sabrina ABERBACHE

Les explorations et les imageries thoraciques étaient les principaux thèmes de ce congrès qui ont été largement discutées dans le diagnostic des maladies respiratoires rares. En effet, un diagnostic plus précis et plus précoce est la clé de la prise en charge de ces pathologies. La publication des nouvelles recommandations conjointes des sociétés européennes de cardiologie et de pneumologie (ESC/ERS) met en lumière les progrès réalisés dans le diagnostic et le traitement de l'hypertension pulmonaire, en insistant sur le repérage précoce et la prise en charge de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC). De surcroît, très attendues, les recommandations françaises sur la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), qui actualisent les précédentes, datant de 2017, ont été conçues pour faciliter la prise en charge des patients par les cliniciens et font la part belle aux fibroses pulmonaires progressives (FPP).

Vous trouverez ci-dessous une sélection des principales communications présentées par les membres de la filière.

L'EXPLORATION DE LA DYSFONCTION CARDIAQUE DROITE DANS L'HYPERTENSION PULMONAIRE

La dysfonction cardiaque droite peut survenir dans deux cas de figure : l'embolie pulmonaire ou dans l'hypertension pulmonaire. Étant un facteur de pronostic, il est nécessaire d'explorer cette dysfonction cardiaque droite qui reste la pierre angulaire du suivi des malades.

• Le dosage des biomarqueurs

Une [méta-analyse](#) a démontré que des taux élevés du BNP et NT-proBNP sont associés à de hauts risques d'embolie pulmonaire. La [troponine](#) est un biomarqueur pronostique (des niveaux élevés de troponine signifient un risque plus élevé de décès). Et en dernier lieu, l'[eGFR](#) (le débit de filtration glomérulaire estimé), est un marqueur de retentissement de la dysfonction ventriculaire droite. En effet, la baisse du débit cardiaque entraîne une altération de la fonction rénale.

• L'imagerie

L'échocardiographie dans l'embolie ou l'hypertension pulmonaire doit évaluer plusieurs paramètres (selon [recommandations HTP 2022](#)). L'IRM, permet de quantifier le volume téléstolique du ventricule droit (VD) afin d'évaluer la dilatation du VD et le débit cardiaque via la fraction d'éjection du VD (téléstolique ↑ mortalité ↑) (fraction d'éjection ↓ mortalité ↑)

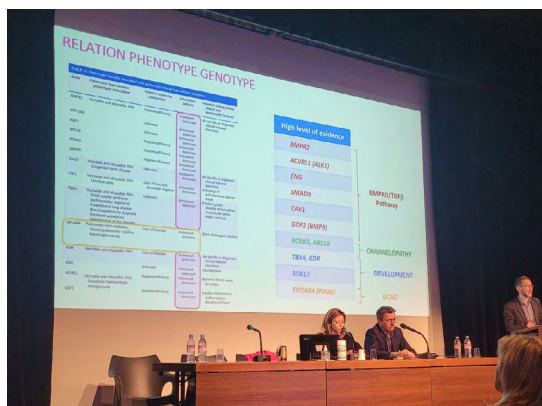
• L'exploration hémodynamique

Le cathétérisme cardiaque droit est l'examen indispensable pour confirmer le diagnostic de l'hypertension pulmonaire. Il permet de mesurer les différentes pressions cardiaques, le débit cardiaque, les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) et la saturation veineuse en oxygène.

GÉNÉTIQUE : UN OUTIL INDISPENSABLE DANS LE BILAN DE L'HTP EN 2023

Après un bref rappel de la classification clinique de l'HTP, le Pr David Montani (centre de référence coordonnateur de l'hypertension pulmonaire, PulmoTension, hôpital Bicêtre — AP-HP) décrit les gènes impliqués dans le développement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et de la maladie veino-occlusive ou d'hémangiomatose capillaire pulmonaire (MVO/HCP) actuellement connus et à analyser, ainsi que la relation entre les mutations génétiques/génotypes et leurs effets sur les phénotypes. Le gène *BMPR2* code pour un récepteur de type 2 de la voie des Bone Morphogenetic Proteins (BMPs) qui fait partie de la super-famille du TGF- β et fut le premier gène à être identifié comme responsable des formes héritables d'HTAP (estimées à 20 %).

D'autres gènes ont été identifiés à l'origine de prédisposition à l'HTAP mais les mutations sur ces gènes sont plus rares. Des mutations faux-sens du gène *KCNK3*, qui code pour un canal potassium sensible au voltage, dont le déficit fonctionnel peut conduire à une réduction du courant du canal potassique. « *Elles demeurent corrigeables par manipulation pharmacologique* » rapporte l'expert. Les patients atteints de maladies veino-occlusives pulmonaires (MVO) héritables et dans 10 à 15 % des cas sporadiques, ont une mutation bi-allélique sur le gène *EIF2AK*. Cette mutation est davantage présente dans les familles consanguines. Parmi les gènes impliqués dans le développement : *TBX4* connu pour être responsable du syndrome coxo-podo-patellaire, caractérisé par une dysplasie osseuse. 15 % des porteurs de cette mutation présentent des cardiopathies congénitales. Par ailleurs, l'HTAP due à des variants pathogènes de *SOX17* est un phénotype sévère, fréquemment associé à des cardiopathies congénitales, des hémoptysies et des anomalies radiologiques.



Pr David Montani — Génétique : un outil indispensable dans le bilan de l'HTP en 2023

Dépistage et conseil génétique

L'étude [DELPHI-2](#) a démontré l'intérêt du dépistage précoce de l'HTAP chez les sujets asymptomatiques, porteurs de mutation du gène *BMPR2*. En effet, selon l'expert, 9,1 % des porteurs asymptomatiques de cette mutation ont développé une HTAP durant le suivi. Actuellement plus de 100 apparentés sont suivis annuellement dans le centre de référence des hôpitaux de Bicêtre et Necker-Enfants Malades (AP-HP).

RespiFIL organise des réunions de concertation pluridisciplinaires ([RCP](#)) nationales dédiées à l'HTP d'origine génétique, coordonnées par le Pr David Montani et le Dr. Sc. Mélanie Eyries (hôpital Pitié Salpêtrière — AP-HP). *« Dans le cadre du conseil génétique, pour les formes inexpliquées d'HTAP de l'enfant et de l'adulte et pour lesquelles les analyses génétiques réalisées ne sont pas contributives, il est opportun de présenter le dossier au cours de cette RCP afin de définir si le séquençage du génome peut être proposé »* précise le pneumologue.

UNE HYPERTENSION PULMONAIRE THROMBOEMBOLIQUE CHRONIQUE (HTP-TEC) AVEC ANTÉCÉDENTS D'EMBOLE PULMONAIRE? OUI, MAIS PAS SEULEMENT

Dans les récentes [recommandations](#) (2022) sur le diagnostic et le traitement de l'hypertension pulmonaire, le terme maladie pulmonaire thromboembolique chronique (MP-TEC) a été introduit. Il fait référence aux patients ayant des symptômes et des défauts de perfusion et d'obstructions fibreuses compatibles avec une atteinte vasculaire post-embolique mais sans hypertension pulmonaire. Le terme hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) reste celui à utiliser en présence d'une hypertension pulmonaire.

Concernant le dépistage de l'HTP-TEC, le Pr Oliver Sanchez (responsable du centre de compétence de l'hypertension pulmonaire, hôpital Européen Georges-Pompidou — AP-HP) insiste sur le suivi clinique de l'embolie pulmonaire (EP), qui doit être prolongé tant que le traitement anticoagulant est poursuivi.

L'HTP-TEC doit être envisagée en particulier, si :

- EP proximale, non provoquée, récidivante ;
- Essoufflement ou limitation à l'effort persistant dans l'évolution post-EP ;
- Pression artérielle pulmonaire (PAP) supérieure à 60 mmHg à la phase aiguë ;
- Patients asymptomatiques présentant des facteurs de risque d'HTP-TEC (pacemaker, maladies inflammatoires de l'intestin, thrombocytemie essentielle, polyglobulie essentielle, splénectomie, syndrome des antiphospholipides, etc.).

L'expert souligne la nécessité de combiner l'échocardiographie et l'imagerie de perfusion en cas de suspicion clinique d'une HTP-TEC, dont le diagnostic doit être confirmé dans un centre de référence par la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit.

« Concernant la prise en charge de cette maladie rare, elle a beaucoup évolué ces dernières années », précise le Dr Xavier Jaïs (centre de référence coordonnateur de l'hypertension pulmonaire, hôpital Bicêtre — AP-HP). En plus du traitement anticoagulant à vie, trois approches thérapeutiques sont désormais disponibles : l'endartériectomie pulmonaire chirurgicale, l'angioplastie par ballon et le traitement médical ciblant la dysfonction endothéliale, qui peuvent être combinés (approche multimodale) selon les cas.

L'optimisation de la prise en charge ne cesse d'évoluer, ainsi, l'étude française IMPACT-CTEPH ([NCT04780932](#)) en est un exemple. Elle a pour objectif de comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une bithérapie orale d'emblée par deux vasodilatateurs (riociguat, macitentan) à celles d'une monothérapie orale standard (riociguat, placebo) avant angioplastie pulmonaire chez des patients atteints d'une hypertension pulmonaire thromboembolique chronique inopérable nouvellement diagnostiquée et n'ayant reçu aucun traitement. Cette étude multicentrique, randomisée, contrôlée, en double aveugle contre placebo a débuté et inclura 96 patients qui seront recrutés au sein du réseau français de l'hypertension pulmonaire.

2022 : LES PROGRÈS DANS LA FPI

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la forme la plus fréquente de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) idiopathique fibrosante chronique de l'adulte. Cette maladie rare touche entre 5 000 à 6 000 personnes en France. Les principaux facteurs de risque sont l'âge supérieur à 60 ans, le sexe masculin, des antécédents de tabagisme (chez 70 % à 75 % des patients) et un antécédent familial de fibrose pulmonaire (FPI ou autre PID fibrosante).

Malgré les progrès effectués ces deux dernières décennies, le diagnostic de cette maladie reste complexe et assez souvent porté (trop) tardivement. Après une première édition en 2013, actualisée en 2017, le centre de référence coordonnateur des maladies pulmonaires rares de l'adulte (OrphaLung), sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF), a mis à jour les recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de cette maladie, publiées fin 2021.

La session des recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la FPI a suscité un vif intérêt comme a pu le témoigner la salle comble. Dans son introduction, le Pr Vincent Cottin, premier auteur de ces recommandations, coordonnateur du centre de référence des maladies pulmonaires rares, OrphaLung, HCL, précise que *« des mises à jour étaient nécessaires sur des aspects multiples de la maladie, concernant les modalités diagnostiques, notamment radiologiques, les modalités et indications de l'enquête familiale et de l'analyse génétique, le diagnostic et prise en charge des exacerbations aiguës de fibrose, ainsi que le traitement par les antifibrosants, et les critères pour l'utilisation de l'oxygénothérapie de déambulation. Les directives anticipées ont également été introduites, une volonté des patients. De même pour la notion de fibroses pulmonaires progressives, non FPI, liées à des causes connues telles que l'hypersensibilité et les connectivites »*.

Les progrès diagnostiques

Plus le diagnostic est précoce, plus vite le traitement est débuté pour ralentir la progression de la maladie. Dans sa présentation, le Pr Sylvain Marchand-Adam (responsable du centre de compétence des maladies pulmonaires rares, OrphaLung, CHU Tours) met en exergue l'algorithme diagnostique actualisé de FPI. Il permet d'orienter le spécialiste selon l'existence d'une pneumopathie interstitielle diffuse idiopathique (sans manifestation extra-respiratoire associée, ni contexte étiologique), selon l'aspect de la pneumopathie interstitielle commune (PIC) au scanner thoracique de haute résolution, suivant le recours ou pas à la biopsie pulmonaire. Il insiste sur la nécessité d'une **discussion multidisciplinaire (DMD)** (en coordination avec un centre de compétence ou de référence) à tous les niveaux de prise en charge de la FPI, notamment, si une confirmation histologique est nécessaire chez un patient pour lequel, il persiste une incertitude importante dans le diagnostic de FPI. Outre la biopsie pulmonaire vidéo chirurgicale, il est maintenant possible de réaliser une cryobiopsie transbronchique dans certains centres. Les contre-indications et les conditions techniques ont été indiquées dans ces nouvelles recommandations.

Enfin, l'enquête génétique est une autre nouveauté, dans un contexte familial ou s'il y a des arguments cliniques ou biologiques évoquant une cause génétique. L'analyse génétique moléculaire concerne à l'heure actuelle essentiellement les gènes liés aux télomères et aux protéines du surfactant.

Prise en charge globale, complications et comorbidité

• **Les traitements symptomatiques et les mesures générales**

Le Dr Élodie Blanchard (responsable du centre de compétence des maladies pulmonaire rares, OrphaLung, CHU Bordeaux) présente d'abord les traitements symptomatiques, qui ont pour objectif de réduire les symptômes et d'améliorer la tolérance à l'effort. La toux au cours de la FPI est le plus souvent liée à la maladie elle-même. Parmi les causes à dépister : la distorsion ou l'hyperréactivité bronchique, l'inflammation des voies aériennes, une hypersensibilité bronchique, le reflux gastro-œsophagien (RGO), les infections virales des poumons, ou la progression de la maladie. Différents traitements peuvent être utilisés selon les mécanismes mais ils sont globalement peu efficaces.

L'essoufflement est très fréquent chez les patients souffrant de FPI et est une composante majeure de l'altération de la qualité de vie et de limitation à l'effort. *« Différentes armes parfois combinées peuvent être proposées : la réhabilitation respiratoire, l'oxygénothérapie au repos ou à l'effort, ou les dérivés morphiniques à faible dose selon les cas ».*

« L'anxiété, la dépression, l'asthénie, l'angoisse doivent être pris en charge avec un soutien psychologique, la réhabilitation respiratoire et les programmes d'éducation thérapeutique favorisant l'adhésion aux traitements » rapporte l'experte.

La place de l'oxygénothérapie a été reprécisée, notamment l'utilisation en déambulation chez un patient ayant un diagnostic confirmé de FPI et présentant une désaturation d'exercice < 80 %, ou < 85 - 89 % associée à un essoufflement d'effort important ou une limitation à l'exercice s'améliorant sous oxygène.

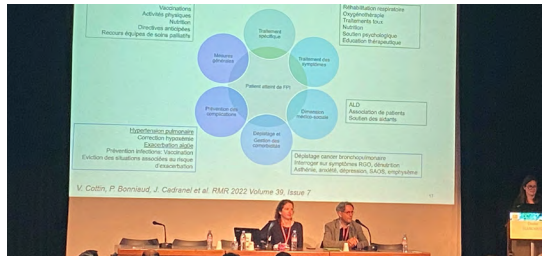
Par ailleurs, les mesures générales de prise en charge comportent le maintien d'une activité physique régulière, un suivi nutritionnel, l'accompagnement dans le sevrage tabagique, et la vaccination contre la grippe, le pneumocoque, et le SARS-CoV-2.

Enfin, les recommandations 2021 expliquent qu'il faut proposer au patient, le moment venu, de recueillir ses directives anticipées et d'échanger de la possibilité de soins palliatifs.

• **Le dépistage des comorbidités et prise en charge des complications**

Le Dr Élodie Blanchard rappelle que les comorbidités associées à la FPI peuvent être nombreuses (maladies cardiovasculaires, maladie veineuse thromboembolique, syndrome d'apnées obstructives du sommeil [SAOS], RGO, emphysème, cancer broncho-pulmonaire, diabète, dépression), et qu'il est important d'organiser leur prise en charge.

Parmi les complications redoutables, l'exacerbation aiguë de la FPI survenant de façon imprévisible. Il est maintenant connu que le cyclophosphamide n'est pas utile dans le traitement de cette complication, au vu des résultats de l'étude française [EXAFIP](#), pilotée par le Dr Jean-Marc Naccache (hôpital Paris Saint Joseph). Ainsi, il est proposé de traiter les exacerbations aiguës de la FPI par les corticoïdes. Les mesures de prévention sont essentielles pour prévenir la survenue des complications.



Dr Élodie Blanchard — recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la FPI

Quand prescrire le traitement antifibrosant de la FPI ?

Deux antifibrosants sont à disposition : le nintédanib et la pirfénidone. Les messages clés à retenir par le Pr Stéphane Jouneau (responsable du centre de compétence des maladies pulmonaires rares, OrphaLung, CHU Rennes) sont :

- La prescription du traitement antifibrosant doit se faire **dès le diagnostic** de la FPI, discuté en DMD ;
- Les deux médicaments antifibrosants **ralentissent la progression de la maladie, mais ne l'améliorent pas**. En effet, l'objectif du traitement est de retarder l'aggravation de la maladie et la mise en place de l'oxygénothérapie ;
- Leur tolérance étant imparfaite, il est important que ces médicaments soient administrés au milieu des repas. L'objectif est de favoriser leur adhérence et l'observance. Néanmoins, il est possible d'arrêter transitoirement le traitement ou de diminuer les doses en cas d'effets indésirables significatifs (diarrhée chronique, etc.).

Les fibroses pulmonaires progressives (FPP)

Enfin, ces nouvelles recommandations FPI comportent un chapitre dédié aux PID fibrosantes, autres que la FPI, ayant un phénotype de fibrose progressive, en raison de caractéristiques cliniques et biologiques communes avec la FPI. Les recommandations internationales de la FPI, publiées en mai 2022 (à la suite des recommandations françaises) dans *l'American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, traitent également cette entité en apportant une nouvelle définition et des critères pour évaluer la progression de la maladie. « *Surveiller la progression des fibroses pulmonaires progressives (FPP) est essentielle pour envisager une prise en charge rapide* » souligne le Pr Vincent Cottin. La FPP a été définie comme ayant au moins deux des trois critères (aggravation des symptômes respiratoires, progression radiologique et progression physiologique) survenus au cours de l'année écoulée, sans autre explication, chez un patient atteint d'une PID autre que la FPI.

Le traitement des FPP dépend d'abord de la cause : éviction de l'antigène responsable dans les pneumopathies d'hypersensibilité (PHS), immunosuppresseur ou corticoïdes dans les PINS ou les connectivites et antifibrosant si la fibrose continue d'évoluer : le nintédanib (qui a reçu une AMM européenne le 15 juillet 2020 pour une utilisation dans les PID avec phénotype de fibrose progressive), à défaut, s'il est mal toléré ou contre-indiqué, la pirfénidone hors AMM.

Pour + d'infos : [Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique — Actualisation 2021.](#)

Session Recommandations 2. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique. CPLF 2023, RD03.

DES RÉSULTATS ENCOURAGEANTS AVEC UN INHIBITEUR SÉLECTIF DE LA PHOSPHODIESTÉRASE 4B DANS LA FPI

L'inhibition de la phosphodiesterase 4B (PDE4B) est associée à des effets anti-inflammatoires et antifibrotiques qui peuvent être bénéfiques chez les patients atteints de FPI. Une étude de phase 2, multicentrique, en double aveugle ([NCT04419506](#)) a évalué l'efficacité et la sécurité d'emploi du BI 1015550, un inhibiteur sélectif oral de la PDE4B, dont les résultats ont été publiés dans le prestigieux *The New England Journal of Medicine* ([NEJM](#)), en mai 2022.

Au total 147 patients ont été répartis au hasard pour recevoir le BI 1015550 à une dose de 18 mg deux fois par jour ou un placebo. Le critère d'évaluation principal était la variation (par rapport au début de l'étude) de la capacité vitale forcée (CVF) — soit la quantité maximum d'air (mesurée en mL) pouvant être expirée — après 12 semaines de traitement. Les analyses démontrent que chez les patients traités par BI 1015550, qu'ils soient initialement sous antifibrosant ou non, la CVF est stable à 12 semaines alors qu'elle décline chez les patients recevant le placebo quel que soit leur statut de traitement initial. En plus de préserver la fonction pulmonaire chez les patients atteints de FPI, seul ou en association avec un traitement antifibrosant, BI 1015550 présente un profil de tolérance adéquat, ce qui justifie, de mener d'autres études sur ce candidat-médicament dans les PID fibrosantes.

Les patients, leurs proches et la communauté médicale, cherchent ensemble à ouvrir de nouvelles perspectives dans le traitement de cette maladie grave, en France et dans le monde, afin de contribuer à son meilleur contrôle.

L. Richeldi, A. Azuma, V. Cottin, C. Hesslinger, S. Stowasser, C. Valenzuela, M. Wijsenbeek, F. Zoz D., F. Voss, T.M. Maher. Sécurité d'emploi et efficacité de BI 1015550, un inhibiteur préférentiel de la phosphodiesterase 4B (PDE4Bi), chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique : essai de phase II. CPLF 2023, AD02.

IMPACT DE LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE SUR LA SURVIE DE LA FPI SELON LE POLYMORPHISME *MUC5B*

La pollution atmosphérique a un rôle négatif sur l'histoire naturelle de la FPI, comme au cours d'autres maladies respiratoires chroniques. Dans cette population, la mortalité a été associée à l'exposition aux particules de petite taille, ou « *particulate matter* » (PM) de diamètre inférieur à 10 µm ou à 2,5 µm. Les effets néfastes de la pollution peuvent être modulés par le terrain génétique. Le polymorphisme touchant le gène *MUC5B* est identifié de longue date comme facteur favorisant le développement de la FPI.

Dans l'étude portée par le Dr Lucile Sesé (centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares, OrphaLung, hôpital Avicenne — AP-HP) et le réseau OrphaLung, l'objectif était de déterminer l'impact de la pollution sur la survie des patients FPI selon le statut *MUC5B*.

Parmi les 236 patients inclus dans COFI (COhorte Fibrose), 117 avaient une analyse du polymorphisme *MUC5B* et des données d'exposition à la pollution disponibles. 33 % de patients avaient un statut allélique GG, 54 % GT et 1 % TT. Les niveaux d'exposition moyens aux polluants atmosphériques étaient comparables quel que soit le statut allélique. Les patients ayant au moins un allèle T avaient une meilleure fonction respiratoire initiale et un taux de mortalité moindre par rapport aux patients GG. L'incidence d'une exacerbation aiguë était identique quel que soit le statut allélique. Dans la population globale, seules les PM2.5 avaient un impact négatif sur la survie (indépendamment de l'âge, de la fonction respiratoire et du statut *MUC5B*). Enfin au sein des patients porteurs d'un allèle T, l'exposition aux PM2.5 avait également un impact négatif sur la survie.

L'étude confirme donc le lien entre polymorphisme *MUC5B* et survie de la FPI, mais celui-ci ne semble pas influencer les effets délétères des particules fines.

LES FIBROSES PULMONAIRES FAMILIALES (FPF) : QUOI DE NEUF ?

Le CPLF a reflété les avancées continues de la génétique dans les maladies respiratoires, notamment dans les pneumopathies interstitielles diffuses (PID), en raison de la forte prévalence des fibroses pulmonaires dites familiales. « Environ 8 à 10 % des patients atteints de PID ont au moins un apparenté lui aussi atteint de PID, ce qui suggère une prédisposition génétique », explique le Pr Raphaël Borie (centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares, OrphaLung, hôpital Bichat — AP-HP). Selon les travaux récents de [Cutting et al.](#) (publiés dans *Chest*, 2021), la FPF a été rapportée chez 25 % de patients FPI, et 12,5 % de patients atteints de PID hors FPI (dont 7,7 % avec connectivité associée, 13,7 % de pneumopathies d'hypersensibilité et 15,2 % de PID inclassables).

Une définition consensuelle de FPF

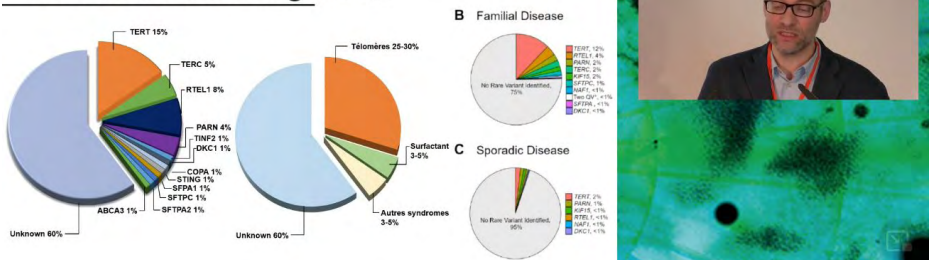
En 2022, une définition consensuelle de FPF a été proposée : c'est la présence d'au moins deux cas de PID, idiopathique ou non, dans une même famille, chez des individus apparentés au premier ou second degré. La transmission semble suivre un mode autosomique dominant.

Parmi les facteurs de risque de PID chez les apparentés : l'âge, le sexe masculin, le tabac, les expositions (aluminium, moisissures), la longueur des télomères, le polymorphisme (variation entre individus dans la séquence de gènes) dans le promoteur de *MUC5B* (présent chez 10 % de la population caucasienne, plus rare dans la population asiatique [$< 2\%$], multiplie le risque de FPI par 6 chez les porteurs hétérozygotes).

Les analyses génétiques des formes familiales de PID ont conduit à la découverte de variations pathogènes dans :

1. Les gènes liés aux télomères (ou Telomere-related genes, *TRG*) qui représentent la majeure partie des gènes identifiés dans les fibroses familiales. Ils correspondent à plus de 25 % des cas identifiés ;
2. Les gènes du surfactant alvéolaire (Surfactant-related genes, *SRG*), qui sont essentiellement mis en évidence chez l'enfant, mais aussi présents chez l'adulte ;
3. Les gènes associés à des syndromes plus rares.

De très nombreux gènes...



Pr Raphaël Borie — Prédisposition génétique des pneumopathies interstitielles diffuses (PID)

Quels patients pouvant bénéficier d'une analyse génétique et de conseil clinique ?

Le Pr Raphaël Borie rappelle qu'une analyse génétique est proposée chez tout patient :

- atteint de PID fibrosante et un ou plusieurs membres de sa famille au premier ou deuxième degré atteints de PID fibrosante ;
- dont un parent est porteur d'un variant pathogène ou probablement pathogène, connu pour provoquer une PID ;
- avec une suspicion d'une téloméropathie. Parmi les signes personnels ou familiaux évocateurs : anomalies hématologiques (macrocytose, thrombopénie), hépatiques, canitie avant l'âge de 30 ans, etc. ;
- ayant une PID fibrosante idiopathique diagnostiquée avant l'âge de 50 ans ;
- indication motivée par d'autres critères et validée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) à laquelle participe un généticien (ou un conseiller en génétique).

Quels sont les gènes testés ?

- Les gènes liés aux télomères (*TERT*, *TR* pour les gènes associés aux télomères) et au surfactant (*SFTPC*, dont la transmission est autosomique dominante ou *SFTPA1*, *SFTPA2*, *ABCA3*).
- Une analyse spécifique (*MARS*, *STING*, etc.) peut être discutée au cas par cas.
- En l'absence de mutation identifiée, un séquençage d'exome ou un séquençage de génome des patients et de leurs apparentés, actuellement dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025 ([PFMG 2025](#)), peut être discuté collégalement en RCP.

Quel est le traitement optimal ?

À l'heure actuelle, le traitement médicamenteux préconisé pour les patients ayant une FPI associée à une mutation portant sur un gène associé aux télomères est identique à celui des patients exempts de mutations. Des études suggèrent que les médicaments anti-fibrosants actuellement disponibles auraient la même efficacité et la même tolérance chez les patients présentant un variant rare de *TERT* ou *TERC* par rapport aux patients atteints de FPI sporadique.

Récemment, un androgène de synthèse, a montré des résultats encourageants pour le traitement des fibroses pulmonaires associées à un variant pathogène d'un TRG. Une étude de phase II ([NCT03710356](#)) en France vient d'être complétée. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du Danazol chez les patients ayant une atteinte hématologique ou pulmonaire sévère liée à une téloméropathie ([ANDROTELO](#)). Les analyses sont en cours et pourraient peut-être donner lieu à un traitement ciblé pour les patients porteurs d'une mutation d'un TRG.

Le traitement de la PID de l'enfant associée aux variants pathogènes dans la voie du surfactant repose essentiellement sur l'avis d'expert. En effet, les études sont très limitées à ce jour, d'où l'intérêt d'inclure les patients dans les essais thérapeutiques.

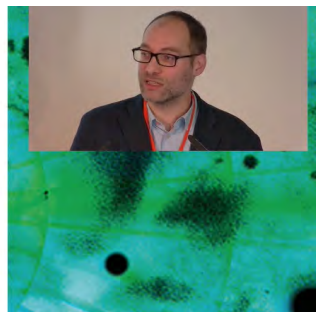
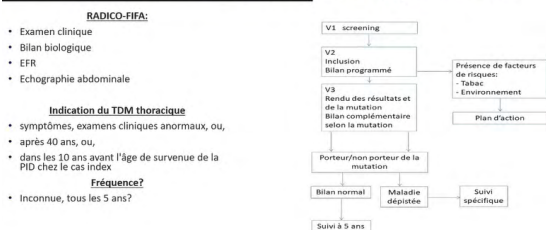
La transplantation pulmonaire peut être discutée au besoin. Chez les patients porteurs de mutations de *TRG*, un ajustement du traitement immunosuppresseur est requis, en raison de toxicités hématologiques.

Quels paramètres de dépistage et de suivi peuvent être pris en compte chez les apparentés ?

Lorsqu'un variant pathogène est identifié chez un patient, le risque génétique pour les apparentés peut être évalué selon le mode de transmission et le degré de parenté. Une analyse génétique peut être proposée aux apparentés asymptomatiques qui le souhaitent. Une évaluation clinique périodique est également proposée, ainsi que des analyses (scanner thoracique et des EFR, en cas de toux ou un essoufflement). « *La réalisation de ces examens doit être accompagnée d'une prise en charge psychologique. En effet la mise en évidence d'anomalie asymptomatique peut faire regretter aux apparentés d'avoir réalisé un bilan* » appuie le Pr Raphaël Borie.

Dans tous les cas, les apparentés sont encouragés à éviter tous les facteurs de risque de fibrose pulmonaire, notamment la fumée de tabac, les expositions toxiques environnementales en particulier professionnelles, l'alcool ou les médicaments cytotoxiques.

Diagramme de suivi des apparentés



Pr Raphaël Borie — Fibroses pulmonaires d'origine génétique : actualités

Les outils à disposition des professionnels de santé et des patients

« L'année 2022 a été riche essentiellement pour confirmer les indications consensuelles des analyses génétiques dans les FPF. Toutes les informations sont disponibles sur le protocole de diagnostic et de soins (PNDS) de fibroses pulmonaires génétiques de l'adulte publié en juin 2022. Des livrets d'information sur le [test génétique](#), et les [maladies du surfactant](#), sont également à disposition des patients et leurs proches, accessibles sur le site de la filière des maladies respiratoires rares ([RespiFIL](#)) » conclut le Pr Raphaël Borie.

LE RISQUE DE CANCER DU POUMON DANS LES MALADIES PULMONAIRES HÉRÉDITAIRES

Les PID familiales de l'adulte peuvent être dues à des mutations de gènes codant pour les protéines du surfactant, le gène le plus souvent concerné étant *SFTPC*, dont la transmission est autosomique dominante ou *SFTPA1*, *SFTPA2* (risque de cancer associé), *ABCA3* et *NKX2.1*. Elles représentent la deuxième cause de PID familiales, après les mutations des gènes des télomérases. Il a été suggéré que ces mutations pourraient être associées à une plus grande prévalence de cancers du poumon.

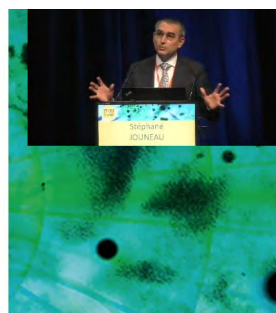
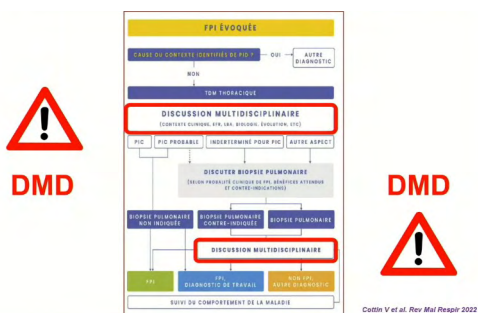
L'étude menée par le réseau OrphaLung a démontré que la survenue du cancer du poumon parmi les patients adultes porteurs d'une mutation d'un gène lié au surfactant était de 19 %. Le cancer du poumon survenait chez des sujets plus jeunes que dans la population générale, mais fréquemment fumeurs. Tous les cancers étaient des adénocarcinomes (le type le plus courant de cancer du poumon « non à petites cellules ») pouvant potentiellement être diagnostiqués précocement et traités chirurgicalement. La stratégie de dépistage chez ces patients doit être discutée ce qui permettra une prise en charge précoce en cas de cancer.

A. Brudon, M. Legendre, A. Mageau, N. Nathan, J. Bermudez, D. Bouvry, J. Cadranel, A. Cazes, B. Crestani, T. Dégot, C. Delestrain, R. Diesler, R. Epaud, MP. Debray, P. Fanen, A. Gaubert, E. Manali, A. Gondouin, A. Guillaumot, S. Hirschi, S. Leroy, S. Marchand-Adam, H. Nunes, S. Amselem, C. Picard, G. Prevot, M. Reynaud, P. De Vuyst, L. Wémeau-Stervinou, G. Zalcman, V. Cottin, R. Borie. Prévalence du cancer du poumon dans une cohorte de patients porteurs d'une mutation d'un gène lié au surfactant. CPLF 2023, CO07-38.

LE PRÉSENT ET L'AVENIR EN PATHOLOGIES INTERSTITIELLES PULMONAIRES

La discussion multidisciplinaire : une étape indispensable pour le choix des explorations

Dans cette session organisée par OrphaLung, le Pr Stéphane Jouneau (responsable du centre de compétence des maladies pulmonaires rares, OrphaLung, CHU Rennes) dresse une représentation des éléments à aborder lors de la discussion multidisciplinaire (DMD). En effet, celle-ci intervient précocement dans l'algorithme diagnostique de la FPI (figure ci-dessous), selon les récentes [recommandations](#) françaises. Elle repose sur un accord inter-observateurs sur la base des éléments cliniques, biologiques, de l'analyse systématique du scanner thoracique à haute résolution, et parfois histologiques, dans une démarche interactive entre pneumologues, radiologues, pathologistes pulmonaires et parfois immunologues, rhumatologues, internistes, chirurgiens thoraciques, etc., experts dans le domaine des PID. La prise en charge thérapeutique est également discutée en DMD telle que la transplantation pulmonaire.



Pr Stéphane Jouneau — Discussion multidisciplinaire : une étape indispensable pour le choix des explorations

Le Pr Stéphane Jouneau rappelle particulièrement que la filière RespiFIL organise des DMD nationales dédiées aux PID telles que la DMD « cancer du poumon au cours des PID (CAPID) », « expositions professionnelles — environnementales et PID », « en cas d'urgence : PID des maladies systémiques », et « PID d'origine génétique », qui sont considérées, non seulement comme le lieu de la discussion diagnostique et thérapeutique, mais aussi comme un vecteur d'échange pédagogique entre spécialistes de plusieurs disciplines. Pour soumettre un dossier, il suffit de compléter la fiche correspondant à la séance choisie et de la transmettre au médecin coordonnateur. Le planning des séances et toutes les informations relatives à ces DMD sont disponibles sur ce lien : <https://respifil.fr/professionnels/rcp-nationales/>

« Pourquoi ne pas intégrer dans les DMD du futur, les objets connectés (qui peuvent fournir davantage d'informations sur le profil évolutif des maladies), les biomarqueurs pronostiques (biologiques ou moléculaires) et prédictifs de réponse thérapeutique, ou l'intelligence artificielle » conclut l'expert.

Cryobiopsies transbronchiques : la fin des biopsies chirurgicales ?

C'est à cette question qu'a tenté de répondre le Dr Lidwine Wemeau (centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares, OrphaLung, CHU Lille).

Les PID sont considérées depuis longtemps comme des entités anatomo-radio-cliniques, c'est-à-dire que leur diagnostic intègre les données cliniques, biologiques, radiologiques et si possible histologiques. L'arrivée de nouvelles options thérapeutiques médicamenteuses spécifiques rend capital le diagnostic précis de la PID. Comme mentionnée précédemment, la discussion multidisciplinaire (DMD) joue un rôle pivot dans le diagnostic de ces pathologies. La place de l'histologie a été parfaitement précisée dans les nouvelles recommandations françaises de diagnostic de la FPI. Selon elle : « *on estime que près de 30 % de diagnostics de PID sont faits sans preuve histologique* ».

Lorsqu'une analyse histologique est nécessaire, deux techniques peuvent être réalisées : la biopsie pulmonaire chirurgicale ou la cryobiopsie transbronchique.

La biopsie pulmonaire chirurgicale est l'étalon d'or pour l'exploration histologique des PID dont le rendement diagnostique est de l'ordre de 90 %. La taille du prélèvement est un facteur important (environ 4 cm). Malgré l'implémentation de chirurgie minimalement invasive par thoracoscopie vidéo assistée, les biopsies chirurgicales sont associées à un risque de complications non négligeable et une mortalité peropératoire de 2,3 % à 30 jours, en raison des exacerbations de fibrose qui peuvent survenir après la chirurgie.

Alternativement, la cryobiopsie transbronchique est faite sous bronchoscopie et les biopsies s'effectuent au moyen d'une cryosonde. La taille de prélèvement est de seulement de 0,5 cm et la mortalité à 30 jours de 0,3 %, en dépit des complications (pneumothorax et hémorragie modérée, avec des taux très variables rapportés dans la littérature). Concernant le rendement diagnostique, les études sont très hétérogènes. Une [méta-analyse](#) comparant les cryobiopsies aux biopsies chirurgicales arrive à la conclusion que le rendement diagnostique des cryobiopsies transbronchiques est à 82,8 %, mais qu'il reste inférieur au rendement des biopsies chirurgicales, évalué lui à plus de 90 %. « *Cette technique a été validée comme une alternative acceptable selon les récentes [recommandations](#) internationales de diagnostic et de prise en charge de la FPI, sous réserve qu'elle soit réalisée et interprétée dans un centre expert. Au CHU de Lille, 62 cryobiopsies pulmonaires ont été réalisées depuis 2016; la rentabilité diagnostique était estimée à 79 %, ce qui est cohérent avec les données rapportées dans la littérature* » rapporte la pneumologue.

« *Ne pas opposer biopsie pulmonaire chirurgicale et cryobiopsie. Aujourd'hui, le recours à l'histologie est diminué en raison de : l'essor des DMD, la prévention de l'iatrogénie, l'augmentation de la rentabilité des autres examens diagnostiques (interrogatoire standardisé, score clinique, scanner à comptage photonique, génétique), le concept de diagnostic de travail et de confiance dans le diagnostic* » conclut l'experte.

Le scanner spectral à comptage photonique : une innovation dans les pathologies interstitielles ?

Le scanner est une « pierre angulaire » de la prise en charge des maladies pulmonaires. Sans aucun doute, l'imagerie conventionnelle est efficace et apporte une sensibilité élevée. Néanmoins, lors de la phase précoce de la maladie, les lésions peuvent être de faible importance ou de faible atténuation rendant le diagnostic plus difficile. Il existe des limites au scanner conventionnel qui concernent la résolution spatiale (la taille du pixel), le bruit dans l'image (apparition de multiples grains réduisant la netteté et le contraste des images) et les doses de rayon X.

Le Dr Salim Si-Mohammed, radiologue aux HCL souligne que « *le scanner spectral à comptage photonique (SPCCT) bénéficie d'une nouvelle génération de détecteurs de faible taille, capables de compter chaque photon et d'en mesurer leur énergie. Cela donne lieu à une augmentation significative de la résolution spatiale pour une imagerie dite UHR (ultra-haute-résolution), une amélioration de l'imagerie en contraste (pour une meilleure détection des lésions de bas contraste) et une réduction significative de la dose de rayonnement reçue par les patients (lors du diagnostic initial et pendant les suivis)* ».

Selon l'expert, l'impact escompté en imagerie interstitielle est :

1. Une amélioration de la qualité d'images pour une meilleure détection et visualisation des lésions, et une meilleure quantification de l'atteinte pulmonaire.
2. Une amélioration de la confiance diagnostique radiologique.
3. Une amélioration de la concordance inter-observateur.
4. Une imagerie de la PID à basse dose et des agents de contraste pour le suivi.

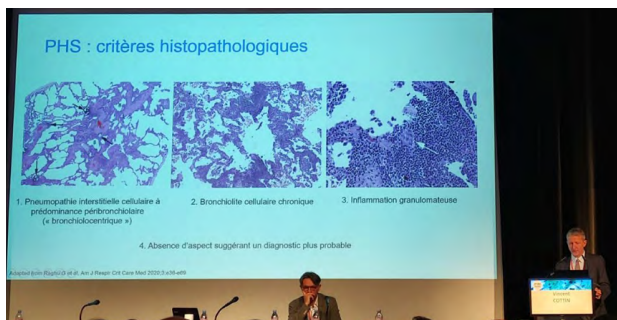
« *Ce n'est que récemment qu'à l'échelle mondiale le premier prototype clinique de scanner spectral à comptage photonique pour l'imagerie a vu le jour. Il promet de repousser les limites de l'imagerie haute résolution actuelle* » appuie le radiologue.

LES PNEUMOPATHIES D'HYPERSENSIBILITÉ (PHS) : LES NOUVEAUTÉS ESSENTIELLES

Les PHS désignent un groupe de maladies pulmonaires rares qui concerne 2 à 47 % des PID (selon les pays) et jusqu'à 50 % des PID de l'enfant. Elles résultent d'une réponse immunitaire excessive suite à l'exposition répétée à un antigène inhalé chez des individus prédisposés (le plus souvent professionnelle mais également domestique telles que l'humidité, les moisissures, etc.).

Les PHS connaissent des développements récents selon les nouvelles recommandations de l'*American Thoracic Society (ATS)* / *Japanese Respiratory Society (JRS)* / *Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT)* [2020](#) et de l'*American College of Chest Physicians (ACCP)* [2021](#) :

1. L'ancienne classification (aiguë, subaiguë ou chronique) a été abandonnée. La nouvelle classification repose sur l'aspect fibrosant ou non-fibrosant de la pneumopathie interstitielle qui est plus pertinente car la fibrose conditionne le pronostic de la maladie. La recherche de l'antigène constitue un élément clé dans la démarche diagnostique. Une liste des antigènes incriminés est établie et un questionnaire est notamment disponible pour déceler l'information auprès du patient.
2. Les critères radiologiques : l'aspect des 3 densités (opacités en verre dépoli, lobules piégés de faible atténuation et parenchyme pulmonaire normal) est très évocateur de PHS fibrosante. Des aspects radiologiques « typique », « compatible » et « indéterminé » de PHS sont désormais décrits.
3. Les critères histopathologiques : l'algorithme de diagnostic de l'ATS/JRS/ALAT 2020 attribue une grande confiance dans le diagnostic aux résultats histologiques. Toutefois, l'approche suivie dans les 2 nouvelles recommandations vise à établir le diagnostic de PHS, avec le niveau de confiance le plus élevé, en recommandant l'intégration de tous les résultats disponibles (bilan d'exposition, scanner, LBA, biopsie, etc.), au cours d'une discussion multidisciplinaire (DMD) en présence d'experts de différentes disciplines.
4. Concernant la prise en charge, au-delà de l'éviction de l'antigène et des traitements non pharmacologiques (arrêt de tabac, réhabilitation, etc.), des traitements médicamenteux sont envisagés (corticoïdes, immunosuppresseurs, antifibrosants en cas de fibrose pulmonaire progressive).
5. Le suivi doit être régulier concernant la progression de la fibrose (fonction respiratoire, symptômes, etc.).



Pr Vincent Cottin — Les pneumopathies d'hypersensibilité

FIBROÉLASTOSE PLEUROPARENCHYMATEUSE ET GÉNÉTIQUE ?

La fibroélastose pleuroparenchymateuse (FEPP) est une cause rare de pneumopathies interstitielles diffuses (PID). Elle peut être idiopathique (plus de la moitié des cas) ou secondaire et en lien avec certains antécédents : transplantation de cellules souches hématopoïétiques, transplantation pulmonaire, causes médicamenteuses, formes familiales ou génétiques (notamment liées à une mutation d'un gène associé aux télomères), pathologies auto-immunes, pneumopathie d'hypersensibilité, exposition à l'amiante ainsi qu'aux fumées de soudure, aux aluminosilicates et aux métaux lourds et de possibles causes infectieuses (aspergillose, tuberculose).

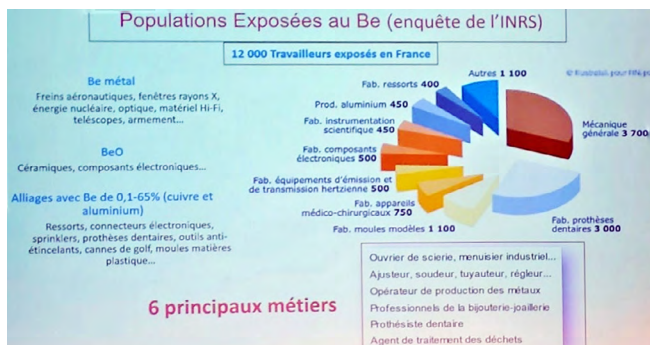
La littérature suggère que la proportion de patients ayant une forme familiale de fibrose pulmonaire et/ou une mutation des gènes associés aux télomères serait particulièrement importante. L'objectif de l'étude menée par le centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares (OrphaLung), au CHU d'Avicenne, était donc d'évaluer l'impact de ce caractère familial et/ou muté chez les patients ayant une FEPP.

62 patients ont été inclus, 26 (42 %) avaient une forme familiale et/ou une mutation délétère. L'étude démontre que la FEPP est une maladie avec une prévalence élevée de sujets ayant une forme familiale et/ou une mutation des gènes des télomères et associée à une progression et une mortalité importante, suggérant de réaliser systématiquement une analyse génétique.

A. Camboulive, R. Borie, M. Latrasse, MP. Debray, D. Bouvry, B. Crestani, N. Nathan, PY. Brillet, C. Kannengiesser, H. Nunes. Impact du caractère familial et/ou de l'existence d'une mutation des gènes associés aux télomères chez les patients ayant une fibro-élastose pleuroparenchymateuse. CPLF 2023, CO01.

LA BÉRYLLIOSE PULMONAIRE CHRONIQUE : SEMBLABLE À LA SARCOÏDOSE?

La bérylliose pulmonaire est décrite comme une pneumopathie due à l'exposition à des particules de béryllium (Be). On distingue deux types : les béryllioses aiguës (BA) et les béryllioses pulmonaires chroniques (BPC). Selon l'enquête de l'INRS (Institut national de recherche et de sécurité), 12 000 travailleurs y sont exposés en France dont 6 principaux métiers concernés (ouvrier de scierie, menuisier industriel, ajusteur, soudeur, opérateur de production des métaux, professionnels de la bijouterie, prothésiste dentaire et les agents de traitement des déchets).



Pr Sylvain Marchand-Adam — Bérylliose pulmonaire chronique

La BPC serait le résultat à la fois d'exposition au Be et à une prédisposition génétique (Glu69). D'autres études (1, 2) rapportent également des cas de BPC d'origine non-professionnelle, liée à une exposition indirecte, par contamination environnementale ou familiale (ex. : vêtements de travail rapportés à la maison).

La BPC est caractérisée fréquemment par une atteinte pulmonaire mais d'autres organes peuvent être infiltrés par les granulomes comme ce qui est observé au cours de la sarcoïdose. Elle demeure sous diagnostiquée en France. Son diagnostic est confirmé par la présence d'une granulomatose (prouvée par histologie ou fortement suspectée sur un scanner thoracique) associée à un test de prolifération lymphocytaire au béryllium (sang ou LBA) positif. La prise en charge consiste en l'arrêt de l'exposition et l'administration de corticoïdes ou CSI. La BPC est reconnue comme maladie professionnelle ([tableau n° 33](#)) et doit être déclarée.

Références :

1. www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2007-1012616
2. www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200607-1042OC

Session « Des sarcoïdoses qui n'en sont pas ». Sylvain Marchand-Adam : Bérylliose pulmonaire chronique. CPLF 2023, A11.

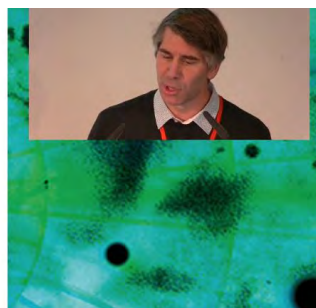
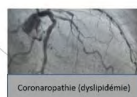
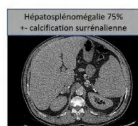
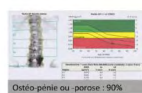
L'ASMD : RECONNAÎTRE CETTE MALADIE RARE LYSOSOMALE

À travers un cas clinique, le Dr Grégoire Prévot (centre de compétence des maladies pulmonaires rares, OrphaLung, CHU Toulouse), évoque le déficit en sphingomyélinase acide (ASMD) de type B également connu sous le nom de maladie de Niemann-Pick de type B, devant un patient présentant un essoufflement et une toux chroniques. Son scanner démontre une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) en verre dépoli et septale, des macrophages spumeux au lavage broncho alvéolaire (LBA) et une hépato-splénomégalie.

L'ASMD de type B est maladie de surcharge lysosomale due à un déficit de l'activité de l'enzyme sphingomyélinase acide (SMA). Cette maladie ultra rare d'origine génétique (autosomique récessive), est due à des mutations du gène *SMPD* codant pour l'enzyme lysosomale sphingomyélinase acide (SMA). Lorsque l'activité de la SMA est déficiente, la sphingomyéline s'accumule de manière progressive dans les cellules, principalement des monocytes et macrophages dans les différents tissus, entraînant un dysfonctionnement des organes avec des symptômes variables.

En effet, les caractéristiques des sous-types diffèrent. L'ASMD de type B (forme viscérale chronique), qui est la forme la plus fréquente, peut apparaître entre la petite enfance et l'âge adulte. Elle est caractérisée par une atteinte respiratoire fréquente, liée à l'infiltration broncho-pulmonaire par des macrophages de surcharge, responsable d'un essoufflement de gravité progressive et variable, avec une moindre ou une absence d'atteinte neurologique. Parmi les atteintes extra-respiratoires : une hépatosplénomégalie, une ostéopénie, une coronaropathie, une perturbation du bilan lipidique, une thrombocytopénie légère à modérée.

Les atteintes extra-respiratoires de l'ASMD-B chronique viscérale



Dr Grégoire Prévot — L'ASMD : cas clinique

« Quand cette maladie est suspectée ou évoquée par le pneumologue face à l'atteinte respiratoire, la confirmation de son diagnostic est simple. Elle consiste en un dosage de l'activité de l'enzyme ASM. S'il est diminué, une analyse génétique confirme le diagnostic » rapporte l'expert.

La principale cause de mortalité précoce de l'ASMD de type B à l'âge adulte est l'insuffisance respiratoire. « Le traitement par olipudase, un médicament substitutif de l'enzyme lysosomale endogène, l'ASM chez les patients pédiatriques et adultes, peut être efficace sur la PID » conclut il.

Session « PID et maladies rares ». CPLF 2023, SI21.

L'IMPORTANCE DU DÉPISTAGE DES ATTEINTES RESPIRATOIRES BASSES DANS LA PRR

La papillomatose respiratoire récurrente (PRR) est une maladie respiratoire rare causée par le virus du papillome humain (HPV) et principalement par les génotypes HPV 6 et HPV 11. Elle est caractérisée par le développement de tumeurs appelées papillomes (petites masses de tissu mou ressemblant à de petits choux fleurs) dans les voies aériennes. Les papillomes peuvent se former surtout dans le larynx (l'organe abritant les cordes vocales), appelé papillomatose laryngée, mais aussi dans le nez, la bouche et jusqu'à dans les poumons.

Cette maladie peut toucher les enfants (de moins de 12 ans, avec un pic entre 5 et 9 ans), elle sera appelée PRR juvénile mais également les jeunes adultes avec un début des symptômes entre 20 et 40 ans (PRR adulte). La prévalence de la PRR juvénile est estimée à 4 pour 100 000. Seulement un très faible pourcentage d'enfants exposés à l'HPV développe la maladie. La prévalence de la forme adulte est d'environ 1,8 pour 100 000 ; les hommes sont plus touchés que les femmes.

Les atteintes respiratoires basses de la PRR sont très peu documentées. L'étude portée par le centre de référence constitutif des maladies pulmonaire rares — Orphalung (hôpital Tenon — AP-HP, coordonné par le Pr Jacques Cadranel) **a décrit pour la première fois, les caractéristiques cliniques, thérapeutiques et pronostiques, à partir de la plus large cohorte de patients adultes présentant une atteinte trachéale, bronchique ou pulmonaire de la PRR. Elle démontre la surmortalité dans cette population liée aux atteintes pulmonaires et à leur principale complication, la transformation maligne.**

Pour parvenir à ces conclusions, les auteurs ont recruté 53 patients : 14 avec une forme juvénile et 39 ayant une forme adulte. À noter que, tous les PRR juvéniles ont une atteinte ORL et 11 (79 %) une atteinte pulmonaire. Parmi les 39 PRR adultes, 17 (44 %) ont une atteinte ORL et seulement un a une atteinte pulmonaire. Le délai moyen de latence entre l'atteinte ORL et pulmonaire est de 28 ans chez les PRR juvéniles, et 5 ans chez les PRR adultes. Les facteurs associés aux atteintes pulmonaires sont : le sexe féminin, la forme juvénile, l'HPV de type 11, la présence d'une atteinte ORL, les antécédents de traitements endoscopiques à répétition ≥ 3 /an et de trachéotomie. 11 patients (21 %) ont eu une transformation maligne au cours de la maladie : 2 cancers de la trachée et 9 carcinomes épidermoïdes pulmonaires. Les facteurs associés à la transformation maligne sont : la forme juvénile, la présence d'une atteinte ORL et pulmonaire. Ces résultats relèvent l'importance des mesures de dépistage des atteintes respiratoires basses de PRR et de cancer pulmonaire.

R. Ratsihorimanana, T. Maitre, G. Mangiapan, M.T. Ngo, N. Guibert, C. Fournier, R. Kessler, A. Jouneau S. Bourdin, T. Egenod, D. Wermert, N. Farvrot, H. Nunes, V. Gounant, R. Borie, R. Caliendo, J. F. Boitiaux, J. Mankikian, J. Camuset, V. Cottin, J. M. Vergnon, J. Cadranel. Atteintes respiratoires basses de la papillomatose respiratoire récurrente. CPLF 2023, CO07-41.

L'HOSPITALISATION EN URGENCE POUR SARCOÏDOSE : LA PRINCIPALE CAUSE EST RESPIRATOIRE

La sarcoïdose est une maladie systémique, c'est-à-dire susceptible de toucher plusieurs organes, dont l'origine est inconnue. Elle est caractérisée par la formation d'amas de cellules, appelés « granulomes », jouant un rôle dans l'inflammation. Son pronostic est très hétérogène. Alors qu'environ la moitié des patients ont une amélioration voire une résolution spontanée de la maladie, certains vont développer une forme « dangereuse » engageant le pronostic vital ou fonctionnel immédiat ou à plus long terme. La littérature comporte peu d'informations sur les motifs d'hospitalisation en urgence des patients atteints de sarcoïdose.

L'étude menée par le centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares (OrphaLung), au CHU d'Avicenne (AP-HP), coordonné par le Pr Hilario Nunes, s'est intéressée à décrire les causes d'hospitalisation non programmée dans la sarcoïdose, qui concerne près d'un tiers des patients. Les principaux motifs étaient les suivants : détérioration respiratoire non infectieuse, infection respiratoire, infection extra-respiratoire, suspicion d'atteinte cardiaque, atteinte rénale avec ou sans hypercalcémie, une poussée d'hypertension pulmonaire, hémoptysie compliquant une aspergillose pulmonaire chronique, atteinte du système nerveux central, atteinte oculaire sévère, atteinte laryngée et autres. Ainsi, la principale cause est respiratoire et la mortalité est non négligeable (pouvant atteindre 6 %). Une meilleure connaissance de l'impact de la maladie sur le risque d'hospitalisations, programmées ou non et des facteurs de risque d'hospitalisations permet de mieux anticiper des situations souvent délétères et parfois évitables.

Où en est la recherche ?

PER ASPERA AD ASTRA POUR LES MALADIES PULMONAIRES RARES !

« Dans les maladies respiratoires rares, les collaborations transfrontalières, tels que l'ERN-LUNG, l'European Respiratory Society (ERS) ainsi que les associations de patients, sont cruciales pour améliorer le diagnostic et la prise en charge de ces maladies » tel est le message de cette [revue](#) co-signée par Marlies Wijsenbeek, Marc Humbert, Thomas Wagner et Michael Kreuter.

La compréhension et le traitement des maladies rares n'ont pas fait de progrès substantiels jusqu'à la fin du XXe siècle. En 1997, l'Organisation européenne pour les maladies rares ([EURORDIS](#)) a été créée pour défendre les intérêts des patients atteints de maladies rares et leurs familles au niveau européen. Avec l'adoption du règlement sur les médicaments orphelins, un système d'incitation au développement de médicaments orphelins a été mis en place dans l'Union européenne (UE) en 2000. Le développement et l'approbation de médicaments orphelins en Europe ont considérablement augmenté depuis la mise en place de ces réglementations. Cependant, selon l'Agence européenne des médicaments, seuls 8 % des médicaments désignés orphelins sont finalement parvenus sur le marché et donc aux patients. Cela laisse un besoin majeur, non satisfait, de traitements pour les 30 millions de personnes en Europe souffrant d'une maladie rare, dont plus de 1,5 à 3 millions de personnes atteintes de maladies respiratoires rares. Ainsi, alors qu'à elle seule, une maladie rare (selon la définition européenne) survient chez moins d'une personne sur 2000, ensemble, elles ont un impact sur de nombreuses vies.

Les réseaux européens de référence (ERN)

En 2017, les réseaux européens de référence maladies rares ([ERN](#)) ont été créés dans le cadre du programme de recherche et d'innovation Horizon 2020 de l'union européenne (UE). Les ERN rassemblent des centres d'expertise médicale et des spécialistes de toute l'Europe pour améliorer le diagnostic et la prise en charge des maladies rares ainsi que pour stimuler la formation et la recherche dans ce domaine. L'ERN-LUNG s'est développé depuis 2017 et compte actuellement plus de 100 centres dans 24 États membres européens. Neuf réseaux représentent les principaux groupes de maladies respiratoires rares (<https://ern-lung.eu/mission/>), y compris les maladies pulmonaires interstitielles, la mucoviscidose, l'hypertension pulmonaire, la dyskinésie ciliaire primitive, la bronchectasie (non CF), le déficit en α 1-antitrypsine, etc. Au cours des 5 dernières années, l'ERN-LUNG a rassemblé les patients et les professionnels pour améliorer la prise en charge. Des collaborations étroites avec des sociétés savantes, en particulier l'European Respiratory Society (ERS), ont abouti à des événements éducatifs partagés, des publications et des recommandations à la fois pour les patients et les professionnels de santé.

Les mises à jour dans le diagnostic et la prise en charge des maladies respiratoires rares

Dans cette revue, les auteurs reviennent sur les mises à jour phares, élaborées par quatre des neuf principaux réseaux, dans leurs domaines respectifs. Cela concerne : les récentes [recommandations européennes](#) pour le diagnostic et le traitement de l'hypertension pulmonaire, qui ont également été appuyées par l'ERN-LUNG. [Simonneau et al.](#) mettent à disposition une revue de l'état de l'art sur l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC). C'est une complication rare de l'embolie pulmonaire, une situation très répandue dans toutes les pratiques pulmonaires.

Où en est la recherche ?

Leur revue apporte des conseils pratiques aux cliniciens pour reconnaître et gérer l'HTP-TEC (suspectée).

Les PID comprennent un large éventail de maladies rares et ultra-rares qui posent souvent des difficultés de diagnostic et de prise en charge. [Buschulte et al.](#) présentent une sélection de ces maladies dont la protéinose alvéolaire pulmonaire, la microlithiase pulmonaire, la fibroélastose pleuroparenchymateuse, les PID rares d'origine génétique et les différentes PID kystiques.

De surcroît, *Nathan et al. (en cours de publication)* dressent la liste des critères de suspicion de PID pédiatriques et sur l'approche systématique qui s'ensuit pour le bilan diagnostique, le rôle croissant pour les diagnostics moléculaires et le rôle décroissant pour les biopsies pulmonaires.

Alors que le chemin vers une prise en charge complète des maladies (pulmonaires) rares reste long, unir les forces par de solides collaborations entre l'ERN-LUNG, l'ERS, les associations de patients, ainsi que d'autres acteurs du domaine respiratoire a déjà mis le feu à la « flambée des soins pour les maladies rares » et aboutira, à terme, à une prise en charge optimale — *per aspera ad astra (par des voies ardues jusqu'aux étoiles) pour les maladies pulmonaires rares !*

Pour + d'info : [The flare of care for rare: per aspera ad astra for rare lung diseases!](#)

Wijsenbeek M, Humbert M, Wagner T, Kreuter M. Eur Respir Rev. 2023 Feb 7;32(167):230006.

PRÉDISPOSITION AUX CANCERS DANS LES MALFORMATIONS PULMONAIRES CONGÉNITALES : QUELLES CONSÉQUENCES ?

Des mutations associées au cancer sont identifiées dans certaines malformations pulmonaires congénitales (MPC), dont notamment les mutations du gène *KRAS*, impliquées, dans la majorité des cancers du poumon — entre autres. Le risque théorique d'un lien entre les MPC et le cancer alimente le débat sur la question de savoir si la chirurgie préventive doit être effectuée pour les MPC asymptomatiques.

À partir de la cohorte française prospective multicentrique MALFPULM, qui a inclus 436 femmes dont le fœtus avait un diagnostic de MPC, et suivi pendant 2 ans en post-natal, le Pr Christophe Delacourt (coordonnateur du centre de référence constitutif des maladies respiratoires rares — RespiRare à l'hôpital Necker-Enfants Malades — AP-HP) et son équipe, démontrent que les mutations des gènes associées au cancer, ont été identifiées dans 15 % de malformations kystiques. Parmi les 22 gènes testés, seuls *KRAS* et *FGFR2* ont été identifiés avec des mutations. Comme un tiers des tissus avec mutation ont été obtenus chez des nouveau-nés, les résultats suggèrent que ces mutations sont acquises avant la naissance.

« Le risque tumoral étant possible sur des malformations kystiques non opérées, cela justifie une chirurgie d'exérèse quelle que soit la taille des kystes. Cependant, il n'est pas nécessaire de faire des recherches systématiques de ces mutations dans les pièces opératoires et un suivi à long terme chez les enfants porteurs de mutations », rapportent les auteurs.

Pour + d'info : [Cancer-associated Mutations in Congenital Pulmonary Malformations: A Prospective Cohort.](#) Garinet S, Rahshenas M, Galmiche-Rolland L, Abbo O, Bonnard A, Hameury F, Khen-Dunlop N, Khoshnood B, Blons H, Delacourt C; MALFPULM study group. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 Oct 26.

LA DYSKINÉSIE CILIAIRE PRIMAIRE EST SOUS-DIAGNOSTIQUÉE COMME CAUSE DE DDB

La DDB ou bronchectasie peut résulter de causes infectieuses, génétiques, immunologiques et allergiques. 60 à 80 % des cas sont dits idiopathiques, alors qu'une cause génétique bien connue est la dyskinésie ciliaire primaire (DCP). Le diagnostic de la DCP a des implications sur la prise en charge, notamment le traitement des comorbidités et la mise en place de conseil génétique.

Une étude observationnelle publiée récemment dans l'*European Respiratory Journal* révèle que la DCP est sous-diagnostiquée comme cause de DDB. L'analyse a porté sur des données génétiques provenant de patients atteints de DDBs sévères, recrutés dans le cadre du projet britannique 100 000 Génomes*. Des variants pathogènes ou probablement pathogènes ont été identifiés dans les gènes de DCP chez 17/142 (12 %) individus par séquençage du génome entier. De même, dans le seul centre ayant accès à des tests de diagnostic pathologique, 5 à 10 % des patients ont reçu un diagnostic de DCP suite à l'analyse d'un panel de gènes, souvent lié à des résultats de tests fonctionnels et de cils non concluants. Chez 4 898 patients (audités) atteints de bronchectasie, moins de 2 % ont été testés pour la DCP. Cette étude souligne l'importance de réaliser des tests génétiques pour aider à identifier les DDB liées aux ciliopathies et à permettre ainsi une prise en charge appropriée.

Pour + d'info : [Genome sequencing reveals underdiagnosis of primary ciliary dyskinesia in bronchiectasis.](#)

Shoemark A, Griffin H, Whewy G, Hogg C, Lucas JS; Genomics England Research Consortium; Camps C, Taylor J, Carroll M, Loebinger MR, Chalmers JD, Morris-Rosendahl D, Mitchison HM, De Souza A; Genomics England Research Consortium; Brown D, Ambrose JC, Arumugam P, Bevers R, Bleda M, Boardman-Pretty F, Boustred CR, Brittain H, Caulfield MJ, Chan GC, Fowler T, Giess A, Hamblin A, Henderson S, Hubbard TJP, Jackson R, Jones LJ, Kasperaviciute D, Kayikci M, Kousathanas A, Lahnstein L, Leigh SEA, Leong IUS, Lopez FJ, Maleady-Crowe F, McEntagart M, Minneci F, Moutsianas L, Mueller M, Murugaesu N, Need AC, O'Donovan P, Odhams CA, Patch C, Perez-Gil D, Pereira MB, Pullinger J, Rahim T, Rendon A, Rogers T, Savage K, Sawant K, Scott RH, Siddiq A, Sieghart A, Smith SC, Sosinsky A, Stuckey A, Tanguy M, Taylor Tavares AL, Thomas ERA, Thompson SR, Tucci A, Welland MJ, Williams E, Witkowska K, Wood SM. *Eur Respir J.* 2022 Nov 17;60(5):2200176.

* Le projet britannique **100 000 Génomes** a été lancé par le gouvernement britannique, qui vise à séquencer le génome de 100 000 patients suivis par le National Health Service dans le but de mettre en relation certaines maladies dont les maladies rares, avec les gènes susceptibles de jouer un rôle dans leur apparition et leur développement.

PCD-CTN : L'UNION FAIT LA FORCE !

La dyskinésie ciliaire primitive (DCP) est une maladie génétique rare caractérisée par le dysfonctionnement des cils mobiles associés à des infections récurrentes des voies respiratoires. Les données disponibles sur l'épidémiologie de la DCP sont limitées, mais la prévalence estimée est de 1/10 000 individus avec au moins 74 000 Européens touchés. Contrairement à d'autres maladies respiratoires rares telle que la mucoviscidose, il n'y a que peu d'essais cliniques et des traitements fondés sur des preuves limitées. La prise en charge repose principalement sur des avis d'experts et est complexe en raison d'un large éventail de manifestations cliniques. Par conséquent, il est urgent de fournir des preuves à partir d'essais cliniques pour une prise en charge efficace des personnes atteintes en utilisant une approche collaborative et multicentrique.

Récemment, le premier [essai](#) randomisé et contrôlé par placebo sur la pharmacothérapie dans la DCP a été publié. Il s'agissait d'une étude multicentrique de traitement d'entretien par l'azithromycine pendant 6 mois chez 90 personnes atteintes de DCP, âgées de 7 à 50 ans, démontrant une fréquence réduite d'exacerbations respiratoires par rapport au placebo. Cependant, il est bien connu qu'un large éventail de médicaments est utilisé de manière empirique chez les personnes atteintes de DCP mais sans preuve à l'appui d'essais contrôlés randomisés.

Pour améliorer la recherche clinique et translationnelle et faciliter le développement de nouveaux traitements, *The clinical trial network for Primary Ciliary Dyskinesia (PCD-CTN)* a été fondé en 2020 dans le cadre du réseau européen de référence sur les maladies respiratoires rares ([ERN-LUNG](#)). Les candidatures des sites DCP européens intéressés à participer au PCD-CTN ont été sollicitées. Les critères d'inclusion comprenaient notamment le nombre de patients, l'adhésion à l'ERN-LUNG, l'expérience en recherche clinique sur la DCP, les ressources nécessaires pour mener des essais cliniques, les certifications de bonnes pratiques cliniques et le soutien institutionnel. Jusqu'à présent, les candidatures de 22 sites d'essais cliniques dans 18 pays d'Europe et du Royaume-Uni ont été approuvées. La participation des associations de patients et des industriels est cruciale pour son succès.

Ce *PCD-CTN* fournit une expertise exceptionnelle et un nombre suffisant de patients, y compris des enfants/adolescents et des adultes atteints de DCP, pour mener à bien des essais cliniques, qui devraient permettre d'identifier de nouvelles thérapies susceptibles de restaurer la fonction ciliaire et d'augmenter les preuves des traitements déjà utilisées.

Dyskinésies ciliaires primitives (DCP)



Carte montrant les centres (points rouges) du réseau d'essais cliniques pour la dyskinésie ciliaire primitive (PCD-CTN)

Pour + d'info : [The disease-specific clinical trial network for primary ciliary dyskinesia: PCD-CTN.](#)

Raidt J, Maitre B, Pennkamp P, Altenburg J, Anagnostopoulou P, Armengot M, Bloemsmas LD, Boon M, Borrelli M, Brinkmann F, Carr SB, Carroll MP, Castillo-Corullón S, Coste A, Cutrera R, Dehlink E, Destouches DMS, Di Cicco ME, Dixon L, Emiralioglu N, Erdem Eralp E, Haarman EG, Hogg C, Karadag B, Kobbernagel HE, Lorent N, Mall MA, Marthin JK, Martinu V, Narayanan M, Ozcelik U, Peckham D, Pifferi M, Pohunek P, Polverino E, Range S, Ringshausen FC, Robson E, Roehmel J, Rovira-Amigo S, Santamaria F, Schlegtehdal A, Szépfalusi Z, Tempels P, Thouvenin G, Ullmann N, Walker WT, Wetzke M, Yiallourous P, Omran H, Nielsen KG. *ERJ Open Res.* 2022 Aug 15;8 (3):00139-2022.

LE TAUX DE L'OXYDE NITRIQUE NASAL (NO) À TRAVERS LES MUTATIONS DANS LA DCP

Bien que les enfants atteints de dyskinésie ciliaire primaire (DCP) aient généralement un taux faible d'oxyde nitrique nasal (NO), certains d'entre eux peuvent avoir des concentrations élevées et inexplicables de NO.

Quelle est la relation entre les mesures de NO et le génotype (en plus de la motilité ou l'ultrastructure des cils lorsqu'ils sont disponibles) chez les enfants atteints de DCP ?

Une étude a été menée par le centre de référence des maladies respiratoires rares (RespiRare, INSERM, AP-HP, Sorbonne Université) chez 73 enfants atteints de DCP. Le battement ciliaire a été classé comme mobile (y compris le schéma dyskinétique) ou immobile, selon que la motilité était présente ou absente dans tous les cils, ou comme un mélange de cils mobiles et immobiles. Les génotypes ont été classés comme des mutations pathogènes dans des gènes connus pour être associés à un NO élevé (génotype léger), des mutations tronquantes bi-alléliques dans d'autres gènes (mutations graves) ou des mutations pathogènes hypomorphes putatives (se dit d'un allèle qui réduit la fonction d'un produit génique sans l'éliminer) dans au moins un allèle que l'on pense être éventuellement associé à la production résiduelle d'une protéine fonctionnelle.

Le NO était au-dessus du seuil convenu chez 16 des 73 (21,9 %) enfants. Un NO élevé était moins fréquent chez les enfants présentant des mutations sévères (2 sur 42) que chez ceux ayant des génotypes légers (7 sur 10) ou au moins une mutation hypomorphe (7 sur 21). De surcroît, plus la motilité des cils est élevée, plus le NO est élevé.

En conclusion, chez les enfants atteints de DCP, des valeurs élevées de NO étaient liées non seulement à des gènes spécifiques, mais également à des mutations potentiellement hypomorphiques dans d'autres gènes (avec une possible production de protéines fonctionnelles). Les valeurs de NO augmentaient avec le nombre de cils mobiles.

Pour + d'info : [*High Nasal Nitric Oxide, Cilia Analyses, and Genotypes in a Retrospective Cohort of Children with Primary Ciliary Dyskinesia.*](#)

Legendre M, Thouvenin G, Taytard J, Baron M, Le Bourgeois M, Tamalet A, Mani R, Jouvion G, Amselem S, Escudier E, Beydon N. *Ann Am Thorac Soc.* 2022 Oct;19 (10):1704-1712.

L'ÉTUDE STELLAR (PHASE 3) : NOUVEAUX RÉSULTATS DU SOTATERCEPT* DANS LE TRAITEMENT DE L'HTAP

Après avoir rapporté les premières [données positives](#) du sotatercept dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), de nouveaux résultats de l'étude STELLAR ([NCT04576988](#)), évaluant la sécurité et l'efficacité de ce médicament chez un plus grand nombre de patients recevant déjà un ou plusieurs traitements de l'HTAP, viennent d'être publiés dans le [New England Journal of Medicine](#), le 6 mars 2023.

Dans cet essai multicentrique de phase 3 d'une durée de 24 semaines, impliquant 323 adultes (classe fonctionnelle OMS II ou III), recevant déjà un traitement de fond de l'HTAP, les chercheurs ont administré par voie sous cutanée soit le sotatercept à la dose de 0,3 mg par kilogramme de poids corporel toutes les trois semaines, soit 0,7 mg par kilogramme toutes les trois semaines, soit un placebo.

Les résultats ont été impressionnants et ont montré que le sotatercept entraîne une plus grande amélioration de la capacité à l'effort (évaluée par le test de marche de 6 minutes) que le placebo.

Par ailleurs, une amélioration a été observée en ce qui concerne huit des neuf critères d'évaluation secondaires, y compris la classe fonctionnelle (OMS), le taux de NT-proBNP (biomarqueur de la fonction cardiaque). La résistance vasculaire pulmonaire a été réduite et certaines mesures de la qualité de vie ont été améliorées.

Ces travaux constituent une avancée prometteuse dans le traitement de cette maladie grave et un vecteur d'espoir pour les personnes qui en sont atteintes.

Pour + d'info : [Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension.](#)

Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gombert-Maitland M, McLaughlin VV, Preston IR, Souza R, Waxman AB, Grünig E, Kopeć G, Meyer G, Olsson KM, Rosenkranz S, Xu Y, Miller B, Fowler M, Butler J, Koglin J, de Oliveira Pena J, Humbert M; STELLAR Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2023 Mar 6.

* Le sotatercept correspond à la fusion de la partie extracellulaire du récepteur ActRIIA et du fragment constant d'une immunoglobuline IgG1 humaine. Il fonctionne comme un piège en séquestrant les ligands d'ActRIIA et donc en empêchant l'activation excessive des voies de prolifération vasculaire libérées du frein BMPRII. L'objectif de cette approche est donc de tenter de rétablir l'homéostasie vasculaire pulmonaire.

LES CYTOKINES POUR PRÉDIRE LE PRONOSTIC DANS L'HTAP

L'évaluation du risque de progression de la maladie chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est essentielle pour optimiser leur prise en charge. À ce jour, le peptide natriurétique de type B (BNP) et/ou son fragment N-terminal (NT-proBNP) sont les seuls marqueurs biologiques de la dysfonction ventriculaire droite utilisés en pratique clinique, en association avec des variables échocardiographiques et hémodynamiques invasives, pour prédire l'évolution chez les patients avec HTAP.

Dans une nouvelle étude parue dans *l'European Respiratory Journal*, l'équipe du Pr Marc Humbert au sein de l'UMR_S999Inserm/Université Paris-Saclay, hôpital Bicêtre — AP-HP, en collaboration avec d'autres équipes des CHU de Lille, Montpellier, Toulouse et de l'Imperial College London, ont identifié trois biomarqueurs pronostiques de l'HTAP.

Leur étude a été menée chez 80 patients atteints d'HTAP (idiopathique, héritable ou médicamenteuse) chez lesquels a été mesuré le taux de cytokines pro-inflammatoires au moment du diagnostic et durant leur suivi. Parmi les 20 biomarqueurs analysés, trois cytokines sont associées à la survie dans l'HTAP, à savoir : **CXCL9**, **β-NGF** et **IL1α**. En effet, leur valeur pronostique était plus puissante pour prédire la survie que les paramètres non invasifs habituels (classe fonctionnelle, test de marche de 6 minutes et BNP/NT-proBNP).

Ainsi, leur dosage au cours du suivi des patients atteints d'HTAP peut s'avérer utile afin d'identifier ceux à risque et pour adapter les traitements en conséquence.

Pour + d'info : [Cytokines as Prognostic Biomarkers in Pulmonary Arterial Hypertension.](#)

Boucly A, Tu L, Guignabert C, Rhodes C, De Groote P, Prévot G, Bergot E, Bourdin A, Beurnier A, Roche A, Jevnikar M, Jais X, Montani D, Wilkins MR, Humbert M, Sitbon O, Savale L. *Eur Respir J*. 2022 Dec 22:2201232.

LA CHEMÉRINE, UN BIOMARQUEUR DE SÉVÉRITÉ HÉMODYNAMIQUE DE L'HTAP ASSOCIÉE À LA SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE (SCS)

La sclérodermie systémique est une maladie du tissu conjonctif interstitiel et vasculaire associée à des anomalies du système immunitaire, conduisant à une fibrose extensive et une oblitération vasculaire. L'HTAP est une maladie rare et la fréquence de l'HTAP au cours de la ScS est évaluée à 8 - 15 % (particulièrement de ses formes limitées). Elle survient le plus souvent dans les 5 à 10 années qui suivent le diagnostic de ScS mais peut s'observer au diagnostic initial de ScS ou de nombreuses années après.

Un travail récent mené par les équipes de Boston, Pittsburgh, Lille, le Kremlin-Bicêtre et Grenoble, a mis en évidence une concentration élevée de la chimérine corrélée avec les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) chez les patients atteints d'HTAP associée à la ScS (HTAP-ScS). La chimérine fait partie des chimiokines, des protéines du système immunitaire. Les auteurs ont, par la suite, étudié le rôle physiopathologique potentiel de la chemérine, en réalisant des marquages (en immunofluorescence) sur des poumons explantés de témoins sains, de patients PID-ScS sans HTAP et de patients HTAP-ScS. Le marquage du récepteur de chemérine, était significativement augmenté dans les cellules musculaires lisses des artères pulmonaires des patients PID-ScS et HTAP-ScS.

En utilisant une approche protéomique à grande échelle, les auteurs ont identifié la chemérine comme un biomarqueur potentiel de la RVP chez les patients atteints de HTAP-ScS, ce qui pourrait être intéressant pour une évaluation non invasive de la sévérité hémodynamique de l'HTAP. L'élévation de la chemérine circulante et la surexpression de son récepteur, contribuent à la physiopathologie de l'HTAP-ScS en induisant la prolifération des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires. Des études complémentaires devraient étudier le potentiel de cette voie en tant que marqueur de la progression de la maladie et comme cible thérapeutique.

Pour + d'info : [*Biomarkers of haemodynamic severity of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension by serum proteome analysis.*](#)

Sanges S, Rice L, Tu L, Valenzi E, Cracowski JL, Montani D, Mantero JC, Ternynck C, Marot G, Bujor AM, Hachulla E, Launay D, Humbert M, Guignabert C, Lafyatis R. Ann Rheum Dis. 2023 Mar ;82 (3):365-373

L'ÉTUDE PATENT-CHILD : L'INDICATION DU RIOCIGUAT CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS D'HTAP

Le riociguat, est un stimulateur de la guanylate cyclase soluble, le premier d'une nouvelle classe de traitement spécifique de l'hypertension pulmonaire, utilisant la même voie d'action que les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, mais en amont de ceux-ci. Il est approuvé chez les patients adultes présentant une HTAP dans le but d'améliorer la capacité à l'effort.

L'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique (PK) du riociguat oral dans une population pédiatrique atteinte d'HTAP ont été évaluées dans l'étude de phase 3, multicentrique, PATENT-CHILD ([NCT02562235](#)).

24 patients (de 6 à 17 ans), dont 18 en classe fonctionnelle OMS II, ont été inclus. Des événements indésirables, pour la plupart de sévérité faible à modérée, ont été signalés chez 20 patients (83 %). 4 patients (17 %) ont présenté un effet indésirable grave, traité à la fin de l'étude et 2 (8 %) ont été considérés comme liés au médicament. Les concentrations plasmatiques de riociguat chez les patients pédiatriques étaient conformes à celles rapportées chez les patients adultes. De l'inclusion à la semaine 24 de traitement, une augmentation de la distance de marche de 6 minutes et une diminution du NT-proBNP étaient observées.

Ces résultats confirment ainsi le dosage approprié du riociguat administré aux patients pédiatriques atteints d'HTAP et suggèrent une sécurité d'emploi acceptable avec des signaux d'efficacité potentiels. Les résultats de la sécurité et de l'efficacité du riociguat à long terme chez les enfants atteints d'HTAP sont attendus avec intérêt.

Pour + d'info : [Riociguat in children with pulmonary arterial hypertension: The PATENT-CHILD study.](#)

García Aguilar H, Gorenflo M, Ivy DD, Moledina S, Castaldi B, Ishida H, Czeńiewicz P, Kusa J, Miera O, Pattathu J, Weng KP, Ablonczy L, Apitz C, Katona M, Kurosaki K, Pulido T, Yamagishi H, Yasuda K, Cisternas G, Goth M, Lippert S, Radomsky J, Saleh S, Willmann S, Wirsching G, Bonnet D, Beghetti M. *Pulm Circ.* 2022 Jul 1;12(3):e12133.

LA RECHERCHE DANS LE SYNDROME D'EMPHYSÈME-FIBROSE PULMONAIRE COMBINÉS

Le syndrome d'emphysème et de fibrose pulmonaire combinés est décrit pour la première fois par J. Wiggins de l'équipe du Brompton Hospital, en 1990. Il est caractérisé par l'association de deux maladies pulmonaires entraînant une modification progressive et profonde de la structure des poumons. La fibrose (collagène) empêche le bon fonctionnement du poumon qui devient rigide et se rétracte alors que l'emphysème est lié à la destruction des alvéoles, à l'origine d'une altération des échanges gazeux.

En plus des recommandations françaises pour le diagnostic et la prise en charge de la FPI, l'année 2022 a été marquée par la publication des lignes directrices internationales (ATS/ERS/JRS/ALAT) de recherche dans le syndrome d'emphysème-fibrose pulmonaire, portée par le Pr Vincent Cottin. La présence d'emphysème est relativement fréquente chez les patients atteints de PID fibrosantes. L'absence de consensus sur les définitions et les critères de diagnostic a limité la recherche dans ce syndrome. Ainsi, le groupe de travail international a proposé une définition du syndrome d'emphysème-fibrose pulmonaire combinés (à des fins de recherche) et des critères de classification cliniques du syndrome. De surcroît, il a identifié plusieurs pistes de recherche qui doivent être investiguées, notamment : 1) comprendre les mécanismes pathogéniques à l'origine du syndrome d'emphysème-fibrose pulmonaire combinés ; 2) comprendre la pathobiologie, le comportement de la maladie et son histoire naturelle ; 3) améliorer les méthodes permettant un diagnostic précoce ; et 4) évaluer les opportunités thérapeutiques potentielles.

Pour + d'info : [*Syndrome of Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Research Statement.*](#) Cottin V, Selman M, Inoue Y, Wong AW, Corte TJ, Flaherty KR, Han MK, Jacob J, Johansson KA, Kitaichi M, Lee JS, Agustí A, Antoniou KM, Bianchi P, Caro F, Florenzano M, Galvin L, Iwasawa T, Martinez FJ, Morgan RL, Myers JL, Nicholson AG, Occhipinti M, Poletti V, Salisbury ML, Sin DD, Sverzellati N, Tonia T, Valenzuela C, Ryerson CJ, Wells AU. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 Aug 15;206 (4):e7-e41.

LE TRÉPROSTINIL INHALÉ DANS LA FPI : NOUVELLE PERSPECTIVE THÉRAPEUTIQUE ?

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie rare mais reste la cause la plus fréquente de pneumopathie interstitielle idiopathique. Son pronostic est sombre en raison de la progression de la maladie qui mène à une insuffisance respiratoire chronique, mais aussi en raison du risque d'exacerbation (c'est-à-dire de l'aggravation des symptômes). Le tréprostinil inhalé a été associé à des améliorations de la fonction respiratoire et à une réduction des exacerbations de la maladie pulmonaire sous-jacente dans des analyses post hoc d'une étude de phase 3 chez des patients atteints d'hypertension pulmonaire due à une maladie pulmonaire interstitielle. Ces résultats, combinés aux preuves précliniques de l'activité antifibrotique du tréprostinil, appuient son essai dans le traitement de la FPI.

Le programme TETON consiste en deux études de phase 3 répétées, randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo, d'une durée de 52 semaines, chacune recrutant 396 patients ([NCT04708782](#), [NCT05255991](#)). Les patients éligibles doivent avoir un diagnostic de FPI confirmé par un examen d'imagerie ainsi qu'une capacité vitale forcée (CVF) $\geq 45\%$. L'utilisation de la pirféridone ou du nintédanib est autorisée. Le critère d'évaluation principal est le changement de la CVF absolue à la semaine 52. Les critères d'évaluation secondaires comprennent le délai d'aggravation clinique, le délai d'apparition de la première exacerbation aiguë de la FPI, la survie globale, le changement en % de la CVF prédite, etc. Les paramètres de sécurité d'emploi du médicament comprennent les événements indésirables, les hospitalisations, l'oxygénation et les paramètres biologiques. Les patients qui terminent les 52 semaines de traitement seront éligibles pour participer à une étude d'extension (en ouvert).

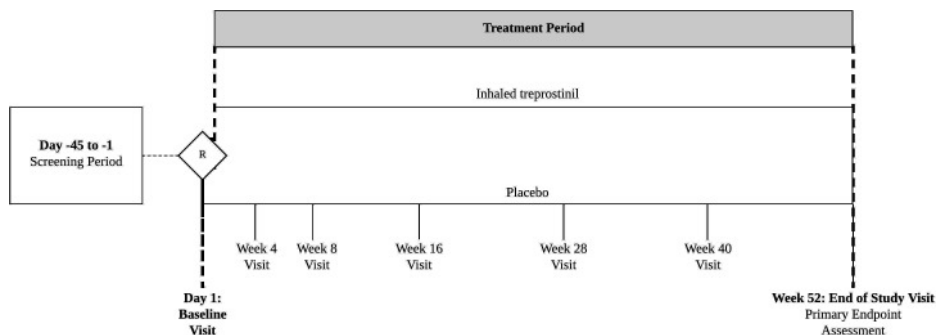


Schéma de l'étude TETON

Pour + d'info : [Study design and rationale for the TETON phase 3, randomised, controlled clinical trials of inhaled treprostinil in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis.](#)

Nathan SD, Behr J, Cottin V, Lancaster L, Smith P, Deng CQ, Pearce N, Bell H, Peterson L, Flaherty KR. *BMJ Open Respir Res.* 2022 Jul;9 (1):e001310.

RECITAL: L'INTÉRÊT DU RITUXIMAB DANS LA PID DES CONNECTIVITES

Le rituximab est souvent utilisé comme traitement alternatif dans la PID associée à une maladie du tissu conjonctif (connectivite), mais n'a jamais été étudié dans des essais cliniques.

Toby M Maher (University of Southern California, Los Angeles) et ses collègues ont mené une étude de phase 2 b (RECITAL) évaluant le bénéfice du rituximab (versus le cyclophosphamide chez des patients atteints d'une PID associée à une connectivite et leurs résultats ont été publiés dans [The Lancet Respiratory Medicine](#) en janvier 2023.

Après 6 mois de traitement, des améliorations de la fonction respiratoire (augmentation de la CVF) et de la qualité de vie ont été observées dans les deux groupes de patients. Toutefois, s'agissant d'une étude de supériorité du rituximab, celui-ci n'était pas supérieur au cyclophosphamide chez les patients atteints de PID associée à une connectivite. Le rituximab était associé à moins d'événements indésirables. Au regard de ces résultats, les auteurs concluent que le rituximab doit être considéré comme une alternative thérapeutique au cyclophosphamide dans cette maladie.

Pour + d'info : [Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK \(RECITAL\): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial.](#)
Maher TM, Tudor VA, Saunders P, Gibbons MA, Fletcher SV, Denton CP, Hoyles RK, Parfrey H, Renzoni EA, Kokosi M, Wells AU, Ashby D, Szigeti M, Molyneaux PL; RECITAL Investigators. *Lancet Respir Med.* 2023 Jan;11 (1):45-54.

L'ÉTUDE FRENCHI POUR MIEUX CONNAÎTRE L'HYPERPLASIE DES CELLULES NEUROENDOCRINES DU NOURRISSON (NEHI)

L'hyperplasie des cellules neuroendocrines du nourrisson ou NEHI (*Neuroendocrine Hyperplasia of Infancy*) fait partie du groupe des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) de l'enfant. Elles regroupent des maladies très variées ayant en commun une altération des échanges gazeux. L'hyperplasie désigne l'augmentation du nombre de cellules dans un organe. Dans l'hyperplasie des cellules neuroendocrines du nourrisson (NEHI), un trop grand nombre de cellules neuroendocrines est observé dans les voies respiratoires, après la naissance. Cet excès entraîne probablement une inflammation chronique du poumon et une bronchoconstriction (diminution du diamètre des bronches) à l'origine des difficultés respiratoires. Le diagnostic précoce du NEHI est crucial car, contrairement aux autres causes de PID, les corticostéroïdes ne sont pas recommandés. Le diagnostic repose historiquement sur la biopsie pulmonaire, mais en pratique courante, une approche clinique et radiologique est de plus en plus privilégiée.

L'étude nationale FRENCHI (FRENch National Cohort of neuroendocrine cell Hyperplasia of Infancy) menée par le réseau des maladies respiratoires rares de l'enfant (RespiRare) a décrit pour la première fois les caractéristiques cliniques, la prise en charge et l'évolution des enfants présentant un NEHI (diagnostic confirmé par biopsie pulmonaire) ou un syndrome de NEHI (diagnostic clinico radiologique). Les résultats sont parus récemment (sous forme de 2 articles) dans *l'European Journal of Pediatrics*.

54 patients ont été inclus (sur la période 2000 – 2022) dont 63 % sont des garçons. L'apparition des symptômes cliniques était majoritairement notée avant l'âge de 6 mois, et concernent principalement la tachypnée — respiration rapide (dans 100 % des cas), la rétraction (79,6 %), les crépitements (66,7 %) et l'hypoxémie — faible taux d'oxygène dans le sang (59,3 %). Tous les scanners thoraciques ont montré des opacités en verre dépoli (touchant au moins le lobe moyen et la lingua). L'équipe note clairement une grande importance aux résultats radiologiques pour établir le diagnostic de NEHI. La biopsie pulmonaire a été réalisée dans 38,9 % des cas et n'était typique de NEHI que dans 52,4 %, même lorsque la présentation clinique était typique. La prise en charge thérapeutique est axée sur la prévention de l'hypoxémie (diminution des taux d'oxygène dans le sang), le maintien d'une bonne nutrition et la prévention des infections. Ainsi, 83,6 % des patients ont bénéficié de l'oxygène, 52 % d'un support nutritionnel, 83,3 % de stéroïdes à forte dose (83,3 %) et 70,2 % de l'azithromycine.

Concernant l'évolution de la maladie, les résultats démontrent une amélioration globalement positive mais inégale dans le temps. En effet, le suivi des 54 patients pendant 68 mois a montré une persistance des symptômes respiratoires/nutritionnels chez 72,2 %, un besoin d'oxygène chez 34 % et de l'asthme chez 37 %. Lorsqu'elle était contrôlée, une amélioration radiologique ou fonctionnelle était notée chez 56,8 et 40,7 % respectivement. D'autres études sont nécessaires pour mieux clarifier les différentes trajectoires des patients atteints de NEHI.

Pour + d'info :

1. [French national cohort of neuroendocrine cell hyperplasia of infancy \(FRENCHI\) study: diagnosis and initial management.](#) Fabre C, Thumerelle C, Dervaux M, Abou-Taam R, Bihouée T, Brouard J, Clement A, Delacourt C, Delestrain C, Epaul R, Ghidfan S, Hadchouel A, Houdouin V, Labouret G, Perisson C, Reix P, Renoux MC, Troussier F, Weiss L, Mazenq J, Nathan N, Dubus JC. *Eur J Pediatr.* 2022 Aug;181(8):3067-3073.

2. [Long-term evolution of neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: the FRENCHI findings.](#) Dervaux M, Thumerelle C, Fabre C, Abou-Taam R, Bihouée T, Brouard J, Clement A, Delacourt C, Delestrain C, Epaul R, Ghidfan S, Hadchouel A, Houdouin V, Labouret G, Perisson C, Reix P, Renoux MC, Troussier F, Weiss L, Mazenq J, Nathan N, Dubus JC. *Eur J Pediatr.* 2023 Feb;182(2):949-956.

Maladie(s) concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal (et/ou promoteur)	Statut, N° clinicaltrials.gov
Anomalies du contrôle ventilatoire	DyspnOndine : Prévalence de la dyspnée au repos et impact de la ventilation non invasive sur les sensations respiratoires chez les patients atteints de syndrome d'hypoventilation centrale congénitale	Dr Marlène Bret INSERM-UPC UMR_S 1158, Service de Pneumologie et Réanimation, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP	En cours de préparation NCT04447196
	TriRespi : Anomalies des échanges gazeux nocturnes chez les patients trisomiques	Dr Jessica Taytard Hôpital Armand Trousseau, AP-HP (Institut Jérôme Lejeune)	En cours de recrutement NCT03903666
Anomalies du développement pulmonaire (ADP)	3DLP : Les modèles 3D flexibles préopératoires peuvent-ils faciliter la résection thoroscopique dans la prise en charge des malformations pulmonaires ?	Dr Frédéric Hameury Hospices Civils de Lyon (PHRC)	En cours de préparation NCT03913416
Bronchiolite oblitérante	RESPPEDOBS : Évaluation de l'efficacité de l'association du Fluticasone-Salméterol (SERETIDE®) versus placebo chez les enfants de 6 ans ou plus, allogreffés de moelle présentant un déclin du VEMS de 10 % ou plus par rapport à la greffe	Pr Véronique Houdouin Hôpital Robert Debré, AP-HP (PHRC)	En cours de recrutement NCT04655508
Hypertension pulmonaire (HTP)	ELEVATE 2 : Étude du rodatristat éthyle chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	Dr Emmanuel Bergot (CHU Caen) ; Pr Vincent Cottin (HCL) ; Pr Olivier Sitbon (CHU Bicêtre, AP-HP) ; Pr Laurent Bertoletti (CHU Saint-Étienne) (Altavant Sciences GmbH)	En cours de recrutement NCT04712669
	Évaluation de l'efficacité et l'innocuité du Ralinepag pour améliorer les résultats du traitement chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire	Dr Matthieu Canuet (CHU Strasbourg) ; Dr Hélène Bouvaist (CHU Grenoble) ; Pr Laurent Bertoletti (CHU Saint-Étienne) ; Pr Ari Chaouat (CHU Nancy) ; Pr Vincent Cottin (Hospices Civils de Lyon) ; Dr Xavier Jaïs (Hôpital Bicêtre, AP-HP) ; Dr Marie-France Seronde (CHU Besançon) ; Pr Francis Couturaud (CHU Brest) ; Dr Pascal De Groote (CHU Lille) ; Dr Bérangère Coltey (Hôpital Nord — CHU Marseille) (United Therapeutics)	En cours de recrutement NCT03626688
	FONCE-HTAP : Fonction cardiaque et capacité d'exercice dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	Pr Laurent Bertoletti CHU Saint-Étienne (CHU Saint-Étienne)	En cours de recrutement NCT02579954

Maladie(s) concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal (et/ou promoteur)	Statut, N° clinicaltrials.gov
Hypertension pulmonaire (HTP)	HEMA-HTP : Évaluation de la tolérance des anticoagulants en cas d'HTP	Pr Laurent Bertoletti CHU Saint-Étienne (CHU Saint-Étienne)	En cours de recrutement NCT02800941
	HYPERION : Évaluation de la sécurité et l'efficacité du sotatercept chez des patients atteints d'HTAP à risque intermédiaire et élevé dans les six mois qui suivent le diagnostic et l'instauration du traitement de l'HTAP	(Acceleron Pharma Inc.)	En cours de recrutement NCT04811092
	IMPACT-CTEPH : Étude de l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une bithérapie orale d'emblée (riociguat, macitentan) comparée à celle d'une monothérapie orale standard (riociguat, placebo) avant angioplastie pulmonaire chez des patients atteints d'une hypertension pulmonaire thromboembolique chronique inopérable nouvellement diagnostiquée et n'ayant reçu aucun traitement	Dr Xavier Jaïs Hôpital Bicêtre, AP-HP (AP-HP, Janssen, LP)	En cours de recrutement NCT04780932
	MACITEPH : Évaluation de l'efficacité et l'innocuité du macitentan 75 mg dans l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique inopérable ou persistante/récurrente	CHU Brest ; CHU Grenoble ; hôpital Bicêtre (AP-HP) ; CHU Lille ; CHU Montpellier ; CHU Saint-Étienne ; CHU Toulouse ; CHU Nancy (Actelion)	En cours de recrutement NCT04271475
	Preva-CTEPH : Prévalence de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique après embolie pulmonaire aiguë	Dr Nicolas Meneveau (CHU Besançon) ; Pr Francis Couturaud (CHU Brest) ; Pr Olivier Sanchez (Hôpital Européen Georges-Pompidou, AP-HP) ; Pr Laurent Bertoletti (CHU Saint-Étienne) (AP-HP, Merck Sharp & Dohme Corp.)	En cours de recrutement NCT03719027
	SALTO : Une étude du sélexipag comme traitement d'appoint à la norme de soins chez des enfants atteints d'HTAP	CHU Lille ; CHU Marseille ; CHU Montpellier ; Hôpital Necker — Enfants Malades (AP-HP) ; CHU Toulouse (Actelion)	En cours de recrutement NCT04175600
	SOTERIA : Une étude de suivi à long terme du sotatercept dans le traitement de l'HTAP	Pr Arnaud Bourdin (Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier) ; Dr Bruno Degano (CHU Grenoble) ; Pr David Montani (Hôpital Bicêtre AP-HP) ; Pr Laurent Bertoletti (CHU Saint-Étienne) (Acceleron pharma Inc.)	En cours de recrutement NCT04796337

Maladie(s) concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal (et/ou promoteur)	Statut, N° clinicaltrials.gov
Hypertension pulmonaire (HTP)	TOMORROW : Évolution de l'effet du macitentan sur la progression de la maladie chez les enfants atteints d'hypertension artérielle pulmonaire	Dr Caroline Ovaert (Hôpital de la Timone-Enfants Marseille) ; Pr Damien Bonnet (Hôpital Necker-enfants malades, AP-HP) ; Dr Xavier Iriart (CHU Bordeaux) ; Dr Yves Dulac (Hôpital des Enfants-Toulouse) (Actelion)	En cours de recrutement NCT02932410
	UMBRELLA : Étude évaluant l'innocuité à long terme du médicament macitentan chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire ayant déjà été traités par macitentan au cours d'études cliniques	Pr Olivier Sitbon Hôpital Bicêtre, AP-HP (Actelion)	Inscription sur invitation NCT03422328
Maladies pulmonaires chroniques liées à l'environnement	LIBERTY ABPA AIRE : Évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du dupilumab chez les participants atteints d'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA)	Regeneron study site : Brest, Grenoble, Le Mans, Hospices Civils de Lyon, Marseille, Montpellier, Paris, Pessac, Reims, Rennes, Tours (Regeneron Pharmaceuticals)	En cours de recrutement NCT04442269
Pneumopathies interstitielles diffuses (PID)	EVER-ILD2 : Évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du rituximab chez les patients atteints de pneumopathies interstitielles progressives avec composante inflammatoire	Pr Sylvain Marchand-Adam CHU Tours (CHU, Université Tours)	En cours de préparation NCT05596786
	EXAFIP2 : Évaluation de l'efficacité des corticoïdes comparés au placebo dans le traitement des exacerbations de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)	Dr Jean-Marc Naccache Hôpital Paris-Saint Joseph (PHRC)	En cours de préparation NCT05674994
	EXCHANGE-IPF : Efficacité des échanges plasmatiques, du rituximab et des IgIV intraveineuses pour le traitement des exacerbations sévères de FPI hospitalisées en réanimation	Pr Bruno Crestani, Dr Mathilde Neuville Hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP (AP-HP)	En cours de recrutement NCT03584802
	EXPOSOMFPI : Influence des facteurs socio-économiques et environnementaux sur l'histoire naturelle de la fibrose pulmonaire idiopathique	Dr Lucile Sesé, Pr Hilario Nunes Hôpital Avicenne, AP-HP (AP-HP et INSERM)	En cours de recrutement NCT04619199
	MacroMARS : Macrophages, GM-CSF et protéinose MARS	Pr Alice Hadchouel-Duvergé Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP (AP-HP)	En cours de recrutement NCT04811274

Maladie(s) concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal (et/ou promoteur)	Statut, N° clinicaltrials.gov
Pneumopathies interstitielles diffuses (PID)	IMPALA-2 : Évaluation de l'effet du molgramostim inhalé dans la protéinose alvéolaire pulmonaire auto-immune (PAPA)	Pr Vincent Cottin (Hospices Civils de Lyon) ; Pr Stéphane Jouneau (CHU Rennes) (<i>Savara Inc.</i>)	En cours de recrutement NCT04544293
	NINTECOR : Nintédanib pour le traitement de la fibrose pulmonaire induite par le coronavirus SARS-CoV-2	Pr Bruno Crestani Hôpital Bichat — Claude Bernard, AP-HP (<i>AP-HP</i>)	En cours de recrutement NCT04541680
	PALIF : Impact des soins palliatifs systémiques sur la qualité de vie, dans la fibrose pulmonaire idiopathique avancée	Dr Boris Duchemann Hôpital Avicenne, AP-HP (<i>AP-HP</i>)	En cours de recrutement NCT03229343
	PET-Fibrosis : Évolution de l'absorption pulmonaire du 18FDG chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique et recevant de la pirfédonide	Pr Bruno Crestani Hôpital Bichat — Claude Bernard, AP-HP (<i>AP-HP</i>)	En cours de recrutement NCT03692481
	PROGRESSION-IPF : Gestion progressive dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)	Pr Vincent Cottin Hospices Civils de Lyon (<i>Hospices Civils de Lyon</i>)	En cours de recrutement NCT03939520
	Zephyrus II : Efficacité et innocuité du pamrevlumab chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)	Dr Julie Traclet (Hospices Civils de Lyon) ; Pr Emmanuel Bergot (CHU Caen) ; Pr Philippe Bonniaud (CHU Dijon) ; Pr Arnaud Bourdin (CHU Montpellier) ; Pr Charles-Hugo Marquette (CHU Nice) ; Pr Bruno Crestani (Hôpital Bichat — Claude Bernard, AP-HP) ; Pr Stéphane Jouneau (CHU Rennes) ; Pr Sylvain Marchand-Adam (CHU Tours) (<i>FibroGen</i>)	En cours de recrutement NCT04419558
	Évaluation de l'efficacité, l'innocuité et la tolérance du BMS-986278 chez les participants atteints de fibrose pulmonaire	Pr Hilario Nunes (Hôpital Avicenne, AP-HP) ; Pr Vincent Cottin (Hospices Civils de Lyon) ; Pr Philippe Bonniaud (CHU Dijon) ; Pr Martine Reynaud-Gaubert (CHU Marseille) ; Pr Dominique Israël-Biet (Hôpital Européen Georges Pompidou — AP-HP) ; Pr Bruno Crestani (Hôpital Bichat Claude Bernard, AP-HP) ; Pr Stéphane Jouneau (CHU Rennes) ; Dr Grégoire Prévot (CHU Toulouse) (<i>Bristol-Myers Squibb</i>)	En cours de recrutement NCT04308681

Études cliniques en cours

Maladie(s) concernée(s)	Intitulé	Investigateur principal (et/ou promoteur)	Statut, N° clinicaltrials.gov
Sarcoïdose	QUIDOSE : Essai randomisé contrôlé testant l'efficacité de l'hydroxychloroquine associée à une corticothérapie faible dose dans la sarcoïdose pulmonaire	Dr Florence Jeny Hôpital Avicenne, AP-HP (AP-HP)	En cours de recrutement NCT05247554

En savoir + :

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

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

Cohortes et registres

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

Sujet	Investigateur principal	État
<u>CONEDAT</u> Collection biologique des emphysémateux déficitaires en alpha1-antitrypsine	Pr Jean-François Mornex Hospices Civils de Lyon	Inclusion en cours
Registre GATA-2 Étude des atteintes respiratoires des patients ayant un syndrome GATA-2	Pr Stéphane Jouneau CHU Rennes	Inclusion en cours
<u>RaDiCo-DCP</u> Cohorte nationale sur les dyskinésies ciliaires primitives (DCP) : annotation phénotypique approfondie des niveaux de sévérité des patients et corrélations phénotype/génotype pour une amélioration de la prise en charge	Pr Bernard Maitre Hôpital Intercommunal de Créteil	Inclusion en cours
<u>RaDiCo-PID</u> Cohorte nationale sur les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) de l'enfant au sujet âgé : déterminants génétiques et environnementaux	Pr Annick Clement Hôpital Armand Trousseau, AP-HP	Inclusion en cours
<u>RE-LAM-CE</u> Registre français des lymphangioléiomyomatoses	Pr Vincent Cottin Hospices Civils de Lyon	Inclusion en cours
Registre HTAP (PAH Tool) Registre français de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	Pr Olivier Sitbon Hôpital Bicêtre, AP-HP Le Kremlin-Bicêtre	Inclusion en cours

Vous trouverez ci-dessous les publications scientifiques récentes sur les maladies respiratoires rares auxquelles ont participé les membres (cliniciens et chercheurs) de la filière (liste non exhaustive — de juillet 2022 à février 2023) :

ANOMALIES DU DÉVELOPPEMENT PULMONAIRE (ADP)

[Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Disrupts Respiratory Tract Development in a Murine Fetal Lung Explant Model.](#)

Lhuillier M, Aoust L, Dreano E, Franco-Montoya ML, Landry-Truchon K, Houde N, Chhun S, Hinzpeter A, Edelman A, Delacourt C, Jeannotte L, Sermet-Gaudelus I, Hadchouel A. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2022 Dec;67(6):723-726.

[Cancer-associated Mutations in Congenital Pulmonary Malformations: A Prospective Cohort.](#)

Garinet S, Rahshenas M, Galmiche-Rolland L, Abbo O, Bonnard A, Hameury F, Khen-Dunlop N, Khoshnood B, Blons H, Delacourt C ; MALFPULM study group. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 Oct 26.

ANOMALIES DU CONTRÔLE RESPIRATOIRE

[Long term noninvasive ventilation and continuous positive airway pressure in children with neuromuscular diseases in France.](#)

Allaer L, Khirani S, Griffon L, Massenavette B, Bierme P, Aubertin G, Stremmer N, Baravalle-Einaudi M, Mazon J, Ioan I, Schweitzer C, Binoche A, Lampin ME, Mordacq C, Bergounioux J, Mbieleu B, Rubinsztajn R, Sigur E, Labouret G, Genevois A, Becourt A, Hullo E, Debelleix S, Galodé F, Bui S, Moreau J, Renoux MC, Matecki S, Lubrano Lavadera M, Heyman R, Pomedio M, Clainche LL, Bokov P, Dudoignon B, Masson A, Hangard P, Menetrey C, Jokic M, Gachelin E, Perisson C, Pervillé A, Fina A, Giovannini-Chami L, Fleurence E, Barzic A, Cros P, Breining A, Ollivier M, Labbé G, Coutier L, Taytard J, Fauroux B.

Neuromuscul Disord. 2022 Dec;32(11-12):886-892.

[Heart rate variability in congenital central hypoventilation syndrome: relationships with hypertension and sinus pauses.](#)

Dudoignon B, Denjoy I, Patout M, Matrot B, Gallego J, Bokov P, Delclaux C. *Pediatr Res.* 2022 Jul 26.

DÉFICIT EN ALPHA1-ANTITRYPSINE (DAAT)

[Alpha 1-antitrypsin deficiency](#)

Mornex JF.

Rev Mal Respir. 2022 Oct;39 (8):698-707.

[Alpha1-antitrypsin deficiency: French guidelines... at last !](#)

Mornex JF, Balduyck M, Cuvelier A, Cottin V, Mal H.

Rev Mal Respir. 2022 Sep;39 (7):575-577.

[French clinical practice guidelines for the diagnosis and management of lung disease with alpha 1-antitrypsin deficiency](#)

Mornex JF, Balduyck M, Bouchecareilh M, Cuvelier A, Epaul R, Kerjouan M, Le Rouzic O, Pison C, Plantier L, Pujazon MC, Reynaud-Gaubert M, Toutain A, Trumbic B, Willemain MC, Zysman M, Brun O, Campana M, Chabot F, Chamouard V, Dechomet M, Fauve J, Girerd B, Gnakamene C, Lefrançois S, Lombard JN, Maitre B, Maynié-François C, Moerman A, Payancé A, Reix P, Revel D, Revel MP, Schuers M, Terrioux P, Theron D, Willersinn F, Cottin V, Mal H.

Rev Mal Respir. 2022 Sep ;39 (7):633-656.

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

[Lung transplantation for cystic fibrosis and bronchiectasis](#)

Renaud-Picard B, Tissot A, Burgel PR, Grenet D, de Miranda S, Coiffard B.

Rev Mal Respir. 2023 Jan 6:S0761-8425(22)00468-5.

[Criteria and definitions for the radiological and clinical diagnosis of bronchiectasis in adults for use in clinical trials: international consensus recommendations](#)

Aliberti S, Goeminne PC, O'Donnell AE, Aksamit TR, Al-Jahdali H, Barker AF, Blasi F, Boersma WG, Crichton ML, De Soyza A, Dimakou KE, Elborn SJ, Feldman C, Tiddens H, Haworth CS, Hill AT, Loebinger MR, Martinez-Garcia MA, Meerburg JJ, Menendez R, Morgan LC, Murriss MS, Polverino E, Ringshausen FC, Shteinberg M, Sverzellati N, Tino G, Torres A, Vandendriessche T, Vendrell M, Welte T, Wilson R, Wong CA, Chalmers JD.

Lancet Respir Med. 2022 Mar;10(3):298-306.

DYSKINÉSIES CILIAIRES PRIMITIVES (DCP)

[Lung function from school age to adulthood in primary ciliary dyskinesia](#)

Halbeisen FS, Pedersen ESL, Goutaki M, Spycher BD, Amirav I, Boon M, Cohen-Cymberknob M, Crowley S, Emiralioglu N, Haarman EG, Karadag B, Koerner-Rettberg C, Latzin P, Loebinger MR, Lucas JS, Mazurek H, Morgan L, Marthin J, Pohunek P, Santamaria F, Schwerk N, Thouvenin G, Yiallourous P, Nielsen KG, Kuehni CE.

Eur Respir J. 2022 Oct 20;60(4):2101918.

[High Nasal Nitric Oxide, Cilia Analyses, and Genotypes in a Retrospective Cohort of Children with Primary Ciliary Dyskinesia](#)

Legendre M, Thouvenin G, Taytard J, Baron M, Le Bourgeois M, Tamalet A, Mani R, Jouvion G, Amselem S, Escudier E, Beydon N.

Ann Am Thorac Soc. 2022 Oct ;19 (10):1704-1712.

[Otolological Manifestations in Adults with Primary Ciliary Dyskinesia: A Controlled Radio-Clinical Study](#)

Alexandru M, de Boissieu P, Benoudiba F, Moustarhfir M, Kim S, Bequignon É, Honoré I, Garcia G, Mitri-Frangieh R, Legendre M, Crestani B, Taillé C, Escudier E, Maitre B, Papon JF, Nevoux J.

J Clin Med. 2022 Aug 31;11(17):5163.

[The disease-specific clinical trial network for primary ciliary dyskinesia: PCD-CTN](#)

Raidt J, Maitre B, Pennekamp P, Altenburg J, Anagnostopoulou P, Armengot M, Bloemasma LD, Boon M, Borrelli M, Brinkmann F, Carr SB, Carroll MP, Castillo-Corullón S, Coste A, Cutrera R, Dehlink E, Destouches DMS, Di Cicco ME, Dixon L, Emiralioglu N, Erdem Eralp E, Haarman EG, Hogg C, Karadag B, Kobbernagel HE, Lorent N, Mall MA, Marthin JK, Martinu V, Narayanan M, Ozcelik U, Peckham D, Pifferi M, Pohunek P, Polverino E, Range S, Ringshausen FC, Robson E, Roehmel J, Rovira-Amigo S, Santamaria F, Schlegteendal A, Szépfalusi Z, Tempels P, Thouvenin G, Ullmann N, Walker WT, Wetzke M, Yiallourous P, Omran H, Nielsen KG.

ERJ Open Res. 2022 Aug 15;8(3):00139-2022.

[Primary ciliary dyskinesia and fungal infections: Two cases of allergic bronchopulmonary aspergillosis in children](#)

Allaer L, Lejeune S, Mordacq C, Deschildre A, Thumerelle C.

Pediatr Pulmonol. 2022 Jul;57(7):1809-1813.

[Combining RSPH9 founder mutation screening and next-generation sequencing analysis is efficient for primary ciliary dyskinesia diagnosis in Saudi patients](#)

Mabrouk I, Al-Harhi N, Mani R, Montantin G, Tissier S, Lagha R, Ben Abdallah F, Hassan MM, Alhomrani M, Gaber A, Alsanie WF, Ouali H, Jambi FA, Almaghami TM, Alqarni NA, Alfarsi NA, Kashgari K, Al-Zahrani HJ, Al-Shamary ZA, Al-Harbi A, Amselem S, Escudier E, Legendre M.

J Hum Genet. 2022 Jul;67(7):381-386.

FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE (FPI)

[Now we know: chronic exposure to air pollutants is a risk factor for the development of idiopathic pulmonary fibrosis](#)

Sesé L, Harari S.

Eur Respir J. 2023 Feb 2;61(2):2202113.

[Idiopathic Pulmonary Fibrosis Is Associated with Common Genetic Variants and Limited Rare Variants](#)

Peljto AL, Blumhagen RZ, Walts AD, Cardwell J, Powers J, Corte TJ, Dickinson JL, Glaspole I, Moodley YP, Vasakova MK, Bendstrup E, Davidsen JR, Borie R, Crestani B, Dieude P, Bonella F, Costabel U, Gudmundsson G, Donnelly SC, Egan J, Henry MT, Keane MP, Kennedy MP, McCarthy C, McElroy AN, Olaniyi JA, O'Reilly KMA, Richeldi L, Leone PM, Poletti V, Puppo F, Tomassetti S, Luzzi V, Kokturk N, Mogulkoc N, Fiddler CA, Hirani N, Jenkins G, Maher TM, Molyneaux PL, Parfrey H, Braybrooke R, Blackwell TS, Jackson PD, Nathan SD, Porteous MK, Brown KK, Christie JD, Collard HR, Eickelberg O, Foster EE, Gibson KF, Glassberg M, Kass D, Kropski JA, Lederer D, Linderholm AL, Loyd J, Mathai SK, Montesi SB, Noth I, Oldham JM, Palmisciano AJ, Reichner CA, Rojas M, Roman J, Schluger N, Shea BS, Swigris JJ, Wolters PJ, Zhang Y, Prele CMA, Enghelmayer JI, Otaola M, Ryerson CJ, Salinas M, Sterclova M, Gebremariam TH, Myllärniemi M, Carbone R, Furusawa H, Hirose M, Inoue Y, Miyazaki Y, Ohta K, Ohta S, Okamoto T, Kim DS, Pardo A, Selman M, Aranda AU, Park MS, Park JS, Song JW, Molina-Molina M, Planas-Cerezales L, Westergren-Thorsson G, Smith AV, Manichaikul AW, Kim JS, Rich SS, Oelsner EC, Barr RG, Rotter JI, Dupuis J, O'Connor G, Vasan RS, Cho MH, Silverman EK, Schwarz MI, Steele MP, Lee JS, Yang IV, Fingerlin TE, Schwartz DA; NHLBI Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed) Consortium. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023 Jan 5.

[European Respiratory Society Statement on Familial Pulmonary Fibrosis](#)

Borie R, Kannengiesser C, Antoniou K, Bonella F, Crestani B, Fabre A, Froidure A, Galvin L, Griesse M, Grutters JC, Molina-Molina M, Poletti V, Prasse A, Renzoni E, van der Smagt J, van Moersel CHM.

Eur Respir J. 2022 Dec 22;2201383.

[MUC5B rs35705950 minor allele associates with older age and better survival in idiopathic pulmonary fibrosis](#)

Van der Vis JJ, Prasse A, Renzoni EA, Stock CJW, Caliskan C, Maher TM, Bonella F, Borie R, Crestani B, Petrek M, Wuyts WA, Wind AE, Molyneaux PL, Grutters JC, van Moersel CHM. *Respirology*. 2022 Dec 26.

[Plain language summary: Clinical study of BI 1015550 as a potential treatment for idiopathic pulmonary fibrosis](#)

Richeldi L, Azuma A, Cottin V, Hesslinger C, Stowasser S, Valenzuela C, Wijsenbeek MS, Zoz DF, Voss F, Maher TM.

J Comp Eff Res. 2022 Dec 20.

[Genetics in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Clinical Perspective](#)

Papiris SA, Kannengiesser C, Borie R, Kolilekas L, Kallieri M, Apollonatos V, Ba I, Nathan N, Bush A, Griesse M, Dieude P, Crestani B, Manali ED.

Diagnostics (Basel). 2022 Nov 23;12(12):2928.

[Colocalization of Gene Expression and DNA Methylation with Genetic Risk Variants Supports Functional Roles of MUC5B and DSP in Idiopathic Pulmonary Fibrosis](#)

Borie R, Cardwell J, Konigsberg IR, Moore CM, Zhang W, Sasse SK, Gally F, Dobrinskikh E, Walts A, Powers J, Brancato J, Rojas M, Wolters PJ, Brown KK, Blackwell TS, Nakanishi T, Richards JB, Gerber AN, Fingerlin TE, Sachs N, Pulit SL, Zappala Z, Schwartz DA, Yang IV.

Am J Respir Crit Care Med. 2022 Nov 15;206(10):1259-1270.

[GLPG1205 for idiopathic pulmonary fibrosis: a Phase 2 randomised placebo-controlled trial](#)

Strambu IR, Seemayer CA, Fagard LMA, Ford PA, Van der Aa TAK, de Haas-Amatsaleh AA, Modgill V, Santermans E, Sondag EN, Helmer EG, Maher TM, Costabel U, Cottin V.

Eur Respir J. 2022 Nov 3;2201794.

[Secondary pulmonary alveolar proteinosis in a transplant patient](#)

Chevereau-Choquet M, Marchand-Adam S, Mankikian J, Bergemer-Fouquet AM, Eymieux S, Flament T. *Rev Mal Respir*. 2022 Nov;39(9):795-800.

[Healthcare resource use and associated costs in patients receiving pirfenidone or nintedanib for idiopathic pulmonary fibrosis](#)

Cottin V, Spagnolo P, Bonniaud P, Dalon F, Nolin M, Kirchgässler KU, Van Ganse E, Belhassen M.

Respir Med Res. 2022 Nov 23;83:100951.

[Ethnographic survey of patients and caregiver's life journey in idiopathic pulmonary fibrosis](#)

Ahmed L, Bergot E, Prévot G, Cottin V.

Respir Med Res. 2022 Oct 1;83:100955.

[Integration and Application of Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis](#)

Marinescu DC, Raghu G, Remy-Jardin M, Travis WD, Adegunsoye A, Beasley MB, Chung JH, Churg A, Cottin V, Egashira R, Fernández Pérez ER, Inoue Y, Johannson KA, Kazerooni EA, Khor YH, Lynch DA, Müller NL, Myers JL, Nicholson AG, Rajan S, Saito-Koyama R, Troy L, Walsh SLF, Wells AU, Wijsenbeek MS, Wright JL, Ryerson CJ.
Chest. 2022 Sep;162 (3):614-629.

[Clinical impact of TERT somatic mutation in telomerase-related gene mutation carriers after lung transplantation](#)

Ba I, Kannengiesser C, Mal H, Reynaud-Gaubert M, Cottin V, Hirschi S, Picard C, Borie R.
J Heart Lung Transplant. 2022 Sep;41 (9):1207-1209.

[Genetic testing in interstitial lung disease: An international survey](#)

Terwiel M, Borie R, Crestani B, Galvin L, Bonella F, Fabre A, Froidure A, Griesse M, Grutters JC, Johannson K, Kannengiesser C, Kawano-Dourado L, Molina-Molina M, Prasse A, Renzoni EA, van der Smagt J, Poletti V, Antoniou K, van Moorsel CHM.
Respirology. 2022 Sep;27 (9):747-757.

[Integrating Clinical Probability into the Diagnostic Approach to Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An International Working Group Perspective](#)

Cottin V, Tomassetti S, Valenzuela C, Walsh SLF, Antoniou KM, Bonella F, Brown KK, Collard HR, Corte TJ, Flaherty KR, Johannson KA, Kolb M, Kreuter M, Inoue Y, Jenkins RG, Lee JS, Lynch DA, Maher TM, Martinez FJ, Molina-Molina M, Myers JL, Nathan SD, Poletti V, Quadrelli S, Raghu G, Rajan SK, Ravaglia C, Remy-Jardin M, Renzoni E, Richeldi LK, Spagnolo P, Troy L, Wijsenbeek M, Wilson KC, Wuyts W, Wells AU, Ryerson CJ.
Am J Respir Crit Care Med. 2022 Aug 1;206(3):247-259.

[French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis - 2021 update. Full-length version](#)

Cottin V, Bonniaud P, Cadranel J, Crestani B, Jouneau S, Marchand-Adam S, Nunes H, Wémeau-Stervinou L, Bergot E, Blanchard E, Borie R, Bourdin A, Chenivresse C, Clément A, Gomez E, Gondouin A, Hirschi S, Lebargy F, Marquette CH, Montani D, Prévot G, Quétant S, Reynaud-Gaubert M, Salaun M, Sanchez O, Trumbic B, Berkani K, Brillet PY, Campana M, Chalabreysse L, Châté G, Debieuvre D, Ferretti G, Fourrier JM, Just N, Kambouchner M, Legrand B, Le Guillou F, Lhuillier JP, Mehdaoui A, Naccache JM, Paganon C, Rémy-Jardin M, Si-Mohamed S, Terrioux P.
Respir Med Res. 2022 Aug 4;83:100948.

HYPERTENSION PULMONAIRE

[In-depth characterization of pulmonary arterial hypertension in mixed connective tissue disease: a French national multicenter study](#)

Chaigne B, Chevalier K, Boucly A, Agard C, Baudet A, Bourdin A, Chabanne C, Cottin V, Fesler P, Goupil F, Jégo P, Launay D, Lévesque H, Maurac A, Mohamed S, Tromeur C, Rottat L, Sitbon O, Humbert M, Mouthon L.
Rheumatology (Oxford). 2023 Feb 2;:kead055.

[Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension: PULSAR open-label extension](#)

Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM, Preston IR, Souza R, Waxman AB, Ghofrani HA, Escribano Subias P, Feldman J, Meyer G, Montani D, Olsson KM, Manimaran S, de Oliveira Pena J, Badesch DB.

Eur Respir J. 2023 Jan 6;61 (1):2 201 347.

[Involvement of SUR2/Kir6.1 channel in the physiopathology of pulmonary arterial hypertension](#)

Le Ribeuz H, Masson B, Dutheil M, Boët A, Beauvais A, Sabourin J, De Montpreville VT, Capuano V, Mercier O, Humbert M, Montani D, Antigny F.

Front Cardiovasc Med. 2023 Jan 10;9:1066047.

[Cytokines as Prognostic Biomarkers in Pulmonary Arterial Hypertension](#)

Boucly A, Tu L, Guignabert C, Rhodes C, De Groote P, Prévot G, Bergot E, Bourdin A, Beurnier A, Roche A, Jevnikar M, Jaïs X, Montani D, Wilkins MR, Humbert M, Sitbon O, Savale L.

Eur Respir J. 2022 Dec 22:2201232.

[Interest of TAPSE/sPAP ratio for noninvasive pulmonary arterial hypertension risk assessment](#)

Fauvel C, Raitiere O, Boucly A, De Groote P, Renard S, Bertona J, Lamblin N, Artaud-Macari E, Viacroze C, Schleifer D, Dominique S, Pichon J, Jaïs X, Montani D, Sitbon O, Savale L, Humbert M, Bauer F.

J Heart Lung Transplant. 2022 Dec;41(12):1761-1772.

[First Genotype-Phenotype Study in TBX4 Syndrome: Gain-of-Function Mutations Causative for Lung Disease](#)

Prapa M, Lago-Docampo M, Swietlik EM, Montani D, Eyries M, Humbert M, Welch CL, Chung WK, Berger RMF, Bogaard HJ, Danhaive O, Escribano-Subías P, Gall H, Girerd B, Hernandez-Gonzalez I, Holden S, Hunt D, Jansen SMA, Kerstjens-Frederikse W, Kiely DG, Lapunzina P, McDermott J, Moledina S, Pepke-Zaba J, Polwarth GJ, Schotte G, Tenorio-Castaño J, Thompson AAR, Wharton J, Wort SJ, Megy K, Mapeta R, Treacy CM, Martin JM, Li W, Swift AJ, Upton PD, Morrell NW, Gräf S, Valverde D; NIHR BioResource for Translational Research–Rare Diseases; National Cohort Study of Idiopathic and Heritable PAH; PAH Biobank Enrolling Centers' Investigators.

Am J Respir Crit Care Med. 2022 Dec 15;206(12):1522-1533.

[Lipidomic Profile Analysis of Lung Tissues Revealed Lipointoxication in Pulmonary Veno-Occlusive Disease](#)

Khoury S, Beauvais A, Colas J, Saint-Martin Willer A, Perros F, Humbert M, Vandebrouck C, Montani D, Ferreira T, Antigny F.

Biomolecules. 2022 Dec 14;12(12):1878.

[Identifying new drugs associated with pulmonary arterial hypertension: A WHO pharmacovigilance database disproportionality analysis](#)

Hlavaty A, Roustit M, Montani D, Chaumais MC, Guignabert C, Humbert M, Cracowski JL, Khouri C.

Br J Clin Pharmacol. 2022 Dec;88(12):5227-5237.

[Biomarkers of haemodynamic severity of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension by serum proteome analysis](#)

Sanges S, Rice L, Tu L, Valenzi E, Cracowski JL, Montani D, Mantero JC, Ternynck C, Marot G, Bujor AM, Hachulla E, Launay D, Humbert M, Guignabert C, Lafyatis R.
Ann Rheum Dis. 2022 Dec 5;ard-2022-223237.

[Quantifying leg muscle deoxygenation during incremental cycling in hypoxemic patients with fibrotic interstitial lung disease](#)

Marillier M, Bernard AC, Verges S, Moran-Mendoza O, Neder JA.
Clin Physiol Funct Imaging. 2022 Dec 29.

[Frequency and predictors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first unprovoked pulmonary embolism: Results from PADIS studies](#)

Fauché A, Presles E, Sanchez O, Jaïs X, Le Mao R, Robin P, Pernod G, Bertoletti L, Jegou P, Parent F, Lemarié CA, Leven F, Le Roux PY, Salaun PY, Nonent M, Girard P, Lacut K, Savale L, Mélac S, Guégan M, Mismetti P, Laporte S, Leroyer C, Montani D, Couturaud F, Tromeur C; PADIS-PE Investigators.
J Thromb Haemost. 2022 Dec;20(12):2850-2861.

[Molecular Function and Contribution of TBX4 in Development and Disease](#)

Karolak JA, Welch CL, Mosimann C, Bzdega K, West JD, Montani D, Eyries M, Mullen MP, Abman SH, Prapa M, Gräf S, Morrell NW, Hemnes AR, Perros F, Hamid R, Logan MPO, Whitsett J, Galambos C, Stankiewicz P, Chung WK, Austin ED; TBX4Life Initiative.
Am J Respir Crit Care Med. 2022 Nov 11.

[Lipidomic Profile Analysis of Lung Tissues Revealed Lipointoxication in Pulmonary Veno-Occlusive Disease](#)

Khoury S, Beauvais A, Colas J, Saint-Martin Willer A, Perros F, Humbert M, Vandebrouck C, Montani D, Ferreira T, Antigny F.
Biomolecules. 2022 Dec 14;12(12):1878.

[The thromboxane receptor antagonist NTP42 promotes beneficial adaptation and preserves cardiac function in experimental models of right heart overload](#)

Mulvaney EP, Renzo F, Adão R, Dupre E, Bialesova L, Salvatore V, Reid HM, Conceição G, Grynblat J, Lluçà-Valldeperas A, Michel JB, Brás-Silva C, Laurent CE, Howard LS, Montani D, Humbert M, Vonk Noordegraaf A, Perros F, Mendes-Ferreira P, Kinsella BT.
Front Cardiovasc Med. 2022 Dec 14;9:1063967.

[The evolving landscape of pulmonary arterial hypertension clinical trials](#)

Weatherald J, Boucly A, Peters A, Montani D, Prasad K, Psotka MA, Zannad F, Gombert-Maitland M, McLaughlin V, Simonneau G, Humbert M; Evolving Landscape of Pulmonary Arterial Hypertension and Redesigning Pulmonary Arterial Hypertension Clinical Trials Task Force of the 18th Global CardioVascular Clinical Trialists Forum.
Lancet. 2022 Nov 26;400(10366):1884-1898.

[Impact of pulmonary hypertension on lung cancer management](#)

Durin L, Noël-Savina E, Héluain V, Mattei P, Mazières J, Prévot G.
Respir Med Res. 2022 Nov;82:100964.

[PDE5 to keep them alive: The use of phosphodiesterase type-5 inhibitors in severe pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease](#)

Weatherald J, Humbert M.

Respirology. 2022 Nov 1.

[First histological description of pulmonary and vascular abnormalities of pulmonary hypertension associated with KDR pathogenic variant](#)

Riou M, Canuet M, Ghigna MR, Eyries M, Chenard MP, Porzio M, Olland A, Humbert M, Kessler R, Montani D.

Eur Respir J. 2022 Nov 3;60(5):2201197.

[Molecular Function and Contribution of TBX4 in Development and Disease](#)

Karolak JA, Welch CL, Mosimann C, Bzdega K, West JD, Montani D, Eyries M, Mullen MP, Abman SH, Prapa M, Gräf S, Morrell NW, Hemnes AR, Perros F, Hamid R, Logan MPO, Whitsett J, Galambos C, Stankiewicz P, Chung WK, Austin ED; TBX4Life Initiative.

Am J Respir Crit Care Med. 2022 Nov 11.

[Pulmonary veno-occlusive disease associated with long-term occupational exposure to chemical solvents and pesticides. A case report](#)

Triantafyllidi H, Iordanidis D, Montani D, Samiotis E, Mademli M, Vlachos S, Mpahara A, Humbert M, Dorfmueller P, Tsagkaris I, Iliodromitis E.

Respir Med Res. 2022 Nov;82:100943.

[4D flow cardiovascular magnetic resonance recovery profiles following pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension](#)

Dong ML, Azarine A, Haddad F, Amsallem M, Kim YW, Yang W, Fadel E, Aubregé L, Loecher M, Ennis D, Pavéc JL, Vignon-Clementel I, Feinstein JA, Mercier O, Marsden AL.

J Cardiovasc Magn Reson. 2022 Nov 14;24(1):59.

[Loss of lung microvascular endothelial Piezo2 expression impairs NO synthesis, induces EndMT, and is associated with pulmonary hypertension](#)

Tian S, Cai Z, Sen P, van Uden D, van de Kamp E, Thuillet R, Tu L, Guignabert C, Boomars K, Van der Heiden K, Brandt MM, Merkus D.

Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2022 Nov 1;323(5):H958-H974.

[2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension](#)

Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Rådegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachieri JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S; ESC/ERS Scientific Document Group.

Eur Heart J. 2022 Oct 11;43(38):3618-3731.

[Genetic counselling and testing in pulmonary arterial hypertension -A consensus statement on behalf of the International Consortium for Genetic Studies in PAH](#)

Eichstaedt CA, Belge C, Chung WK, Gräf S, Grünig E, Montani D, Quarck R, Tenorio-Castano JA, Soubrier F, Trembath RC, Morrell NW; PAH-ICON associated with the PVRI.

Eur Respir J. 2022 Oct 27;2201471.

[Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension \(RACE\): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study](#)

Jaïs X, Brenot P, Bouvaist H, Jevnikar M, Canuet M, Chabanne C, Chaouat A, Cottin V, De Groote P, Favrolt N, Horeau-Langlard D, Magro P, Savale L, Prévot G, Renard S, Sitbon O, Parent F, Trésorier R, Tromeur C, Piedvache C, Grimaldi L, Fadel E, Montani D, Humbert M, Simonneau G. *Lancet Respir Med.* 2022 Oct;10 (10):961-971.

[Long-term outcomes of transcatheter Potts shunt in children with suprasystemic pulmonary arterial hypertension](#)

Haddad RN, Levy M, Szezepanski I, Malekzadeh-Milani S, Bonnet D. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Oct 26;9:1028304.

[Orai1 Inhibitors as Potential Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension](#)

Masson B, Le Ribeuz H, Sabourin J, Laubry L, Woodhouse E, Foster R, Ruchon Y, Dutheil M, Boët A, Ghigna MR, De Montpreville VT, Mercier O, Beech DJ, Benitah JP, Bailey MA, Humbert M, Montani D, Capuano V, Antigny F. *Circ Res.* 2022 Oct 14;131 (9):e102-e119.

[The SOCE Machinery: An Unbalanced Knowledge between Left and Right Ventricular Pathophysiology](#)

Sabourin J, Beauvais A, Luo R, Montani D, Benitah JP, Masson B, Antigny F. *Cells.* 2022 Oct 18;11 (20):3282.

[Mineralocorticoid Receptor Antagonism by Finerenone Attenuates Established Pulmonary Hypertension in Rats](#)

Tu L, Thuillet R, Perrot J, Ottaviani M, Ponsardin E, Kolkhof P, Humbert M, Viengchareun S, Lombès M, Guignabert C. *Hypertension.* 2022 Oct;79 (10):2262-2273.

[Incidental finding of elevated pulmonary arterial pressures during liver transplantation and postoperative pulmonary complications](#)

Joosten A, Carrier FM, Menioui A, Van der Linden P, Alexander B, Coilly A, Golse N, Allard MA, Lucidi V, Azoulay D, Naili S, Toubal L, Moussa M, Karam L, Pham H, Laukaityte E, Amara Y, Lanteri-Minet M, Samuel D, Sitbon O, Humbert M, Savale L, Duranteau J. *BMC Anesthesiol.* 2022 Sep 21;22 (1):300.

[Role of Ion Channels in the Development of Pulmonary Arterial Hypertension](#)

Antigny F. *Biomolecules.* 2022 Sep 25;12 (10):1373.

[Risk stratification in patients with pulmonary arterial hypertension at the time of listing for lung transplantation](#)

Vicaire H, Pavéc JL, Mercier O, Montani D, Boucly A, Roche A, Pradère P, Dauriat G, Feuillet S, Pichon J, Jevnikar M, Beurnier A, Jaïs X, Fadel E, Sitbon O, Humbert M, Savale L. *J Heart Lung Transplant.* 2022 Sep;41 (9):1285-1293.

[Assessing Daily Life Physical Activity by Actigraphy in Pulmonary Arterial Hypertension: Insights From the Randomized Controlled Study With Selexipag \(TRACE\)](#)

Howard LS, Rosenkranz S, Frantz RP, Hemnes AR, Pfister T, Hsu Schmitz SF, Skåra H, Humbert M, Preston IR. *Chest.* 2022 Sep 8:S0012-3692(22)03707-2.

[Screening for pulmonary veno-occlusive disease in heterozygous EIF2AK4 variant carriers](#)

Lechartier B, Girerd B, Eyries M, Beurnier A, Humbert M, Montani D.
Eur Respir J. 2022 Aug 18;60(2):2200760.

[Loss of cAbl Tyrosine Kinase in Pulmonary Arterial Hypertension Causes Dysfunction of Vascular Endothelial Cells](#)

Le Vely B, Phan C, Berrebeh N, Thuillet R, Ottaviani M, Chelgham MK, Chaumais MC, Amazit L, Humbert M, Huertas A, Guignabert C, Tu L. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2022 Aug;67(2):215-226.

[Multiparametric evaluation of right ventricular function in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease](#)

Fournier E, Selegny M, Amsallem M, Haddad F, Cohen S, Valdeolmillos E, Le Pavec J, Humbert M, Isorni MA, Azarine A, Sitbon O, Jais X, Savale L, Montani D, Fadel E, Zoghbi J, Belli E, Hascoët S.
Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2022 Aug 6:S1885-5857(22)00209-2.

[Severe pulmonary hypertension associated with COPD: long-term results of a prospective French multicentre cohort](#)

Dauriat G, Reynaud-Gaubert M, Cottin V, Lamia B, Montani D, Belhadi D, Humbert M, Laouenan C, Mal H; French group of investigators on severe PH-COPD.
Eur Respir J. 2022 Jul 7;60(1):2102897.

[Smooth muscle Rac1 contributes to pulmonary hypertension](#)

Dilasser F, Rio M, Rose L, Tesse A, Guignabert C, Loirand G, Sauzeau V.
Br J Pharmacol. 2022 Jul;179(13):3418-3429.

[Kynurenine metabolites predict survival in pulmonary arterial hypertension: A role for IL-6/IL-6Rα](#)

Cai Z, Tian S, Klein T, Tu L, Geenen LW, Koudstaal T, van den Bosch AE, de Rijke YB, Reiss IKM, Boersma E, van der Ley C, Van Faassen M, Kema I, Duncker DJ, Boomars KA, Tran-Lundmark K, Guignabert C, Merkus D.
Sci Rep. 2022 Jul 19;12(1):12326

[Riociguat in children with pulmonary arterial hypertension: The PATENT-CHILD study](#)

García Aguilar H, Gorenflo M, Ivy DD, Moledina S, Castaldi B, Ishida H, Czeńiewicz P, Kusa J, Miera O, Pattathu J, Weng KP, Ablonczy L, Apitz C, Katona M, Kurosaki K, Pulido T, Yamagishi H, Yasuda K, Cisternas G, Goth M, Lippert S, Radomskyj A, Saleh S, Willmann S, Wirsching G, Bonnet D, Beghetti M.
Pulm Circ. 2022 Jul 1 ;12 (3):e12133.

MALADIES PULMONAIRES CHRONIQUES LIÉES À L'ENVIRONNEMENT

[Fungal exposome, human health, and unmet needs: A 2022 update with special focus on allergy](#)

Vitte J, Michel M, Malinowski A, Caminati M, Odebode A, Annesi-Maesano I, Caimmi DP, Cassagne C, Demoly P, Heffler E, Menu E, Nwaru BI, Sereme Y, Ranque S, Raulf M, Feleszko W, Janson C, Galán C; EAACI Task Force on Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis.
Allergy. 2022 Nov;77(11):3199-3216.

[Reply to: Nebulised liposomal amphotericin-B: a promising strategy for preventing ABPA relapse](#)

Godet C, Cadranell J, Frat JP, Ragot S, Couturaud F.
Eur Respir J. 2022 Nov 24;60(5):2201678.

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

Godet C, Couturaud F, Marchand-Adam S, Pison C, Gagnadoux F, Blanchard E, Taillé C, Philippe B, Hirschi S, Andréjak C, Bourdin A, Chenivresse C, Dominique S, Bassinet L, Murris-Espin M, Rivière F, Garcia G, Caillaud D, Blanc FX, Goupil F, Bergeron A, Gondouin A, Frat JP, Flament T, Camara B, Priou P, Brun AL, Laurent F, Ragot S, Cadranell J; NebuLamB study group and GREPI network; Godet C, Couturaud F, Cadranell J, Frat JP, Brun AL, Laurent F, Marchand-Adam S, Pison C, Gagnadoux F, Blanchard E, Taillé C, Philippe B, Hirschi S, Andréjak C, Chenivresse C, Dominique S, Bassinet L, Murris-Espin M, Rivière F, Garcia G, Caillaud D, Blanc FX, Goupil F, Gondouin A, Flament T, Camara B, Priou P, Ragot S.
Eur Respir J. 2022 Jun 16;59 (6):2102218.

PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES (PID)

[Inherited pulmonary surfactant metabolism disorders in Argentina: Differences between patients with SETPC and ABCA3 variants](#)

Balinotti JE, Mallie C, Maffey A, Colom A, Epaud R, de Becdelievre A, Fanen P, Delestrain C, Medin M, Teper A.
Pediatr Pulmonol. 2023 Feb;58(2):540-549.

[Study protocol of an international patient-led registry in patients with pulmonary fibrosis using online home monitoring: I-FILE](#)

Nakshbandi G, Moor CC, Antoniou K, Cottin V, Hoffmann-Vold AM, Koemans EA, Kreuter M, Molyneaux PL, Wuyts WA, Wijsenbeek MS.
BMC Pulm Med. 2023 Feb 2;23(1):51.

[Long-term evolution of neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: the FRENCHI findings](#)

Dervaux M, Thumerelle C, Fabre C, Abou-Taam R, Bihoue T, Brouard J, Clement A, Delacourt C, Delestrain C, Epaud R, Ghdifan S, Hadchouel A, Houdouin V, Labouret G, Perisson C, Reix P, Renoux MC, Troussier F, Weiss L, Mazenq J, Nathan N, Dubus JC.
Eur J Pediatr. 2023 Feb;182(2):949-956.

[COVID-19 in patients with pulmonary alveolar proteinosis: a European multicentre study](#)

Papiris SA, Campo I, Mariani F, Kallieri M, Kolilekas L, Papaioannou AI, Gonca Chousein E, Cetinkaya E, Bonella F, Borie R, Kokosi M, Pickworth T, Molina-Molina M, Gasa M, Radzikowska E, Fijolek J, Jouneau S, Gomez E, McCarthy C, Bendstrup E, Piotrowski WJ, Pabary R, Hadchouel A, Coolen-Allou N, Alfaro T, Robalo Cordeiro C, Antonogiannaki EM, Tomos IP, Papakosta D, Kontakiotis T, Panagiotou P, Douros K, Schams A, Lettieri S, Papaevangelou V, Kanaka-Gantenbein C, Karakatsani A, Loukides S, Costabel U, Crestani B, Morgan C, Tazawa R, Bush A, Griese M, Manali ED.
ERJ Open Res. 2023 Jan 3;9 (1):00199-2022.

[Deciphering an isolated lung phenotype of NKX2-1 frameshift pathogenic variant](#)

Delestrain C, Aissat A, Nattes E, Gibertini I, Lacroze V, Simon S, Decrouy X, de Becdelièvre A, Fanen P, Epaud R.

Front Pediatr. 2023 Jan 17 ;10:978598.

[Clinical features and outcomes of patients with myositis associated-interstitial lung disease](#)

Karampitsakos T, Tzilas V, Papaioannou O, Chrysikos S, Vasarmidi E, Juge PA, Vizirianaki S, Bibaki E, Reppa A, Sidiropoulos P, Katsaras M, Sotiropoulou V, Tsiri P, Koulousousa E, Theochari E, Tsirikos G, Christopoulos I, Malakounidou E, Zarkadi E, Sampsonas F, Hillas G, Karageorgas T, Daoussis D, Kalogeropoulou C, Dimakou K, Tzanakis N, Borie R, Dieudé P, Antoniou K, Crestani B, Bouros D, Tzouvelekis A.

Front Med (Lausanne). 2023 Jan 9 ;9:1096203.

[Criteria for Progressive Pulmonary Fibrosis: Getting the Horse Ready for the Cart](#)

Cottin V. Am

J Respir Crit Care Med. 2023 Jan 1 ;207 (1):11-13.

[Targeting IL-5/5R for the treatment of idiopathic chronic eosinophilic pneumonia](#)

Delcros Q, Taillé C, Vallée A, Brun AL, Chenivresse C, Couture P, Daboussi S, Guillemineault L, Juster F, Kahn JE, Lefèvre G, Liozon E, Magnan A, Meireles S, Moulis G, Puech C, Tcherakian C, Traclet J, Uzunhan Y, Cottin V, Groh M ; CEREO, OrphaLung, and CRISALIS Networks.

J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Dec 26:S2213-2198(22)01335-6.

[Lung cancer in pulmonary fibrosis: no room for nihilism!](#)

Crestani B, Kolb M.

Eur Respir J. 2022 Dec 15;60(6):2201946.

[Efficacy of plasma exchange in patients with anti-MDA5 rapidly progressive interstitial lung disease](#)

Bay P, de Chambrun MP, Rothstein V, Mahevas M, De Prost N, Roux A, Zuber B, Biet DI, Hervier B, Tazi A, Mouthon L, Mekinian A, Deligny C, Borie R, Meurice JC, Meyer A, Priou P, Savale L, De Saint Martin L, Gallay L, Cottin V, Blanchard E, Brillet PY, Khafagy P, Benveniste O, Nunes H, Allenbach Y, Uzunhan Y.

J Autoimmun. 2022 Dec;133:102941.

[Pleuroparenchymal fibroelastosis: so many unmet needs](#)

Bonnaud P, Cottin V, Beltramo G.

Eur Respir J. 2022 Dec 22;60(6):2201798.

[Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement](#)

Rajan SK, Cottin V, Dhar R, Danoff S, Flaherty KR, Brown KK, Mohan A, Renzoni E, Mohan M, Udawadia Z, Shenoy P, Currow D, Devraj A, Jankharia B, Kulshrestha R, Jones S, Ravaglia C, Quadrelli S, Iyer R, Dhooria S, Kolb M, Wells AU.

Eur Respir J. 2022 Dec 14:2103187.

[Continued treatment with nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from SENSIS-ON](#)

Allanore Y, Vonk MC, Distler O, Azuma A, Mayes MD, Gahlemann M, James A, Kohlbrenner V, Alves M, Khanna D, Highland KB ; SENSIS-ON trial investigators.

Ann Rheum Dis. 2022 Dec;81(12):1722-1729.

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

Radu D, Freynet O, Kambouchner M, Boubaya M, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Guiraudet P, Noorah MZ, Israël-Biet D, Le Pimpec-Barthes F, Juvin K, Charpentier A, Gibault L, Assouad J, Naccache JM, Antoine M, Tavoraro S, Alifano M, Honoré I, L'Huillier JP, Debrosse D, Dupin C, Pradère P, Debray MP, Cazes A, Mordant P, Castier Y, Beloucif S, Crestani B, Lévy V, Martinod E, Valeyre D.

Ann Thorac Surg. 2022 Nov;114(5):1911-1917.

[Dyspnoea and cough in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the SENSICIS trial](#)

Volkman ER, Kreuter M, Hoffmann-Vold AM, Wijsenbeek M, Smith V, Khanna D, Denton CP, Wuys WA, Miede C, Alves M, Sambevski S, Allanore Y.

Rheumatology (Oxford). 2022 Nov 2;61(11):4397-4408.

[Progressive Pulmonary Fibrosis: Should the Timelines Be Taken Out of the Definition?](#)

Cottin V, Brown KK, Flaherty KR, Wells AU.

Am J Respir Crit Care Med. 2022 Nov 15;206(10):1293-1294.

[Clinical and molecular analysis of lung cancers associated with fibrosing interstitial lung disease](#)

Héluain V, Prévot G, Cabarro B, Calvayrac O, Taranchon-Clermont E, Didier A, Tabourier-Gouin S, Milia J, Mazières J.

Respir Med Res. 2022 Nov 30;83:100946.

[Rituximab vs Cyclophosphamide Induction Therapy for Patients With Granulomatosis With Polyangiitis](#)

Puéchal X, Iudici M, Perrodeau E, Bonnotte B, Lifermann F, Le Gallou T, Karras A, Blanchard-Delaunay C, Quéméneur T, Aouba A, Aumaitre O, Cottin V, Hamidou M, Ruivard M, Cohen P, Mouthon L, Guillevin L, Ravaud P, Porcher R, Terrier B; French Vasculitis Study Group.

JAMA Netw Open. 2022 Nov 1;5(11):e2243799.

[Instability of Mature ABCA3 Protein: Toward a New Classification of ABCA3 Mutations?](#)

Onnée M, Duriez B, Simon S, Szczepaniak C, Guguin A, Epaud R, Hamouda S, Fanen P, de Becdelièvre A.

Am J Respir Cell Mol Biol. 2022 Nov;67(5):602-605.

[A Risk Score to Detect Subclinical Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease](#)

Juge PA, Granger B, Debray MP, Ebstein E, Louis-Sidney F, Kedra J, Doyle TJ, Borie R, Constantin A, Combe B, Flipo RM, Mariette X, Vittecoq O, Saraux A, Carvajal-Alegria G, Sibilia J, Berenbaum F, Kannengiesser C, Boileau C, Sparks JA, Crestani B, Fautrel B, Dieudé P.

Arthritis Rheumatol. 2022 Nov;74(11):1755-1765.

[Effect of Nintedanib on Progression of Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease Over 100 Weeks: Data From a Randomized Controlled Trial](#)

Assassi S, Distler O, Allanore Y, Ogura T, Varga J, Vettori S, Crestani B, Voss F, Alves M, Stowasser S, Maher TM; SENSICIS trial investigators.

ACR Open Rheumatol. 2022 Oct;4(10):837-844.

[Drug-induced interstitial lung disease](#)

Spagnolo P, Bonniaud P, Rossi G, Sverzellati N, Cottin V.
Eur Respir J. 2022 Oct 27;60(4):2102776.

[Diagnosis and monitoring of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease using high-resolution computed tomography](#)

Khanna D, Distler O, Cottin V, Brown KK, Chung L, Goldin JG, Matteson EL, Kazerooni EA, Walsh SL, McNitt-Gray M, Maher TM.
J Scleroderma Relat Disord. 2022 Oct;7 (3):168-178.

[Progressive pulmonary fibrosis: all roads lead to Rome \(but not all at the same speed\)](#)

Cottin V, Valenzuela C.
Eur Respir J. 2022 Oct 6;60(4):2201449.

[Effect of Nintedanib on Progression of Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease Over 100 Weeks: Data From a Randomized Controlled Trial](#)

Assassi S, Distler O, Allanore Y, Ogura T, Varga J, Vettori S, Crestani B, Voss F, Alves M, Stowasser S, Maher TM; SENCIS trial investigators.
ACR Open Rheumatol. 2022 Oct;4 (10):837-844.

[Hemorrhage in a patient with Bronchial Dieulafoy's disease and associated pulmonary fibrosis: A case report](#)

Tankeré P, Favrolt N, Yavordios S, Guerin AC, Georges M, Bonniaud P.
Respir Med Case Rep. 2022 Oct 25;40:101756.

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

Le Guen P, Iquille J, Debray MP, Guyard A, Roussel A, Borie R, Dombret MC, Dupin C, Ghanem M, Taille C, Khalil A, Castier Y, Cazes A, Crestani B, Mordant P.
Ann Thorac Surg. 2022 Sep ;114 (3):1022-1028.

[Recent advances in the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease](#)

Hoffmann-Vold AM, Distler O, Crestani B, Antoniou KM.
Curr Opin Pulm Med. 2022 Sep 1 ;28 (5):441-447.

[New insights into methylome alterations and consequences during myofibroblastic differentiation in pulmonary fibrosis](#)

Mailleux AA, Crestani B.
Eur Respir J. 2022 Sep 29;60(3):2201536.

[Genetic testing in interstitial lung disease: An international survey](#)

Terwiel M, Borie R, Crestani B, Galvin L, Bonella F, Fabre A, Froidure A, Griesse M, Grutters JC, Johannson K, Kannengiesser C, Kawano-Dourado L, Molina-Molina M, Prasse A, Renzoni EA, van der Smagt J, Poletti V, Antoniou K, van Moorsel CHM.
Respirology. 2022 Sep ;27 (9):747-757.

[Chest ultrasound findings in usual interstitial pneumonia patterns: a pilot study](#)

Joërg L, Trouillon T, Jalaber C, Court Fortune I, Luchez A, Boutet C, Vergnon JM, Bertoletti L, Froudarakis ME, Monaldi Arch Chest Dis. 2022 Sep 7.

[Pleuroparenchymal fibroelastosis](#)

Cottin V, Si-Mohamed S, Diesler R, Bonniaud P, Valenzuela C.
Curr Opin Pulm Med. 2022 Sep 1 ;28 (5):432-440.

[Variable Expression of Lung Disease Due to a Novel Homozygous ABCA3 Variant](#)

Hamouda S, de Becdelièvre A, Ben Ameur S, Trabelsi I, Fabre M, Epaud R, Fanen P, Boussetta K.
Pediatr Allergy Immunol Pulmonol. 2022 Sep ;35 (3):124-128.

[French national cohort of neuroendocrine cell hyperplasia of infancy \(FRENCHI\) study: diagnosis and initial management](#)

Fabre C, Thumerelle C, Dervaux M, Abou-Taam R, Bihoue T, Brouard J, Clement A, Delacourt C, Delestrain C, Epaud R, Ghdifan S, Hadchouel A, Houdouin V, Labouret G, Perisson C, Reix P, Renoux MC, Troussier F, Weiss L, Mazenq J, Nathan N, Dubus JC.
Eur J Pediatr. 2022 Aug;181(8):3067-3073.

[Syndrome of Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Research Statement](#)

Cottin V, Selman M, Inoue Y, Wong AW, Corte TJ, Flaherty KR, Han MK, Jacob J, Johannson KA, Kitaichi M, Lee JS, Agusti A, Antoniou KM, Bianchi P, Caro F, Florenzano M, Galvin L, Iwasawa T, Martinez FJ, Morgan RL, Myers JL, Nicholson AG, Occhipinti M, Poletti V, Salisbury ML, Sin DD, Sverzellati N, Tonia T, Valenzuela C, Ryerson CJ, Wells AU.
Am J Respir Crit Care Med. 2022 Aug 15;206(4):e7-e41.

[Small Airways in Pulmonary Fibrosis: Revisiting an Old Question with New Tools](#)

Cottin V.
Am J Respir Crit Care Med. 2022 Aug 15;206(4):516-517.

[EGF19 Is Downregulated in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Inhibits Lung Fibrosis in Mice](#)

Justet A, Ghanem M, Boghanim T, Hachem M, Vasarmidi E, Jaillet M, Vadel A, Joannes A, Mordant P, Bonniaud P, Kolb M, Ling L, Cazes A, Mal H, Mailleux A, Crestani B.
Am J Respir Cell Mol Biol. 2022 Aug;67(2):173-187.

[Meta-Analysis of Effect of Nintedanib on Reducing FVC Decline Across Interstitial Lung Diseases](#)

Bonella F, Cottin V, Valenzuela C, Wijsenbeek M, Voss F, Rohr KB, Stowasser S, Maher TM.
Adv Ther. 2022 Jul;39(7):3392-3402.

[Study design and rationale for the TETON phase 3, randomised, controlled clinical trials of inhaled treprostinil in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis](#)

Nathan SD, Behr J, Cottin V, Lancaster L, Smith P, Deng CQ, Pearce N, Bell H, Peterson L, Flaherty KR.
BMJ Open Respir Res. 2022 Jul;9(1):e001310.

TRANSPLANTATION PULMONAIRE

Updated indications and contraindications in 2022 for lung transplantation in France

Le Pavec J, Pison C, Hirschi S, Bunel V, Mordant P, Brugière O, Le Guen M, Olland A, Coiffard B, Renaud-Picard B, Tissot A, Brioude G, Borie R, Crestani B, Deslée G, Stelianides S, Mal H, Schuller A, Falque L, Lorillon G, Tazi A, Burgel PR, Grenet D, De Miranda S, Bergeron A, Launay D, Cottin V, Nunes H, Valeyre D, Uzunhan Y, Prévot G, Sitbon O, Montani D, Savale L, Humbert M, Fadel E, Mercier O, Mornex JF, Dauriat G, Reynaud-Gaubert M.

Rev Mal Respir. 2022 Dec;39(10):855-872.

Lung transplantation for interstitial lung disease in idiopathic inflammatory myositis: A cohort study

Rivière A, Picard C, Berastegui C, Mora VM, Bunel V, Godinas L, Salvaterra E, Rossetti V, Savale L, Israel-Biet D, Demant X, Bermudez J, Meloni F, Jaksch P, Magnusson J, Beaumont L, Perch M, Mornex JF, Knoop C, Aubert JD, Hervier B, Nunes H, Humbert M, Gottlieb J, Uzunhan Y, Le Pavec J.

Am J Transplant. 2022 Dec;22(12):2990-3001.

Inverted direct allorecognition triggers early donor-specific antibody responses after transplantation

Charmetant X, Chen CC, Hamada S, Goncalves D, Saison C, Rabeyrin M, Rabant M, Duong van Huyen JP, Koenig A, Mathias V, Barba T, Lacaille F, le Pavec J, Brugière O, Taupin JL, Chalabreysse L, Mornex JF, Couzi L, Graff-Dubois S, Jeger-Madiot R, Tran-Dinh A, Mordant P, Paidassi H, Defrance T, Morelon E, Badet L, Nicoletti A, Dubois V, Thaunat O.

Sci Transl Med. 2022 Sep 21 ;14 (663):eabg1046.

En savoir + :

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

<https://respifil.fr/recherche/publications-scientifiques/>

FINANCEMENTS RÉSERVÉS AUX MEMBRES DE RESPIFIL

Appel à candidature pour le congrès de l'ERS 2023

À l'occasion du congrès de l'European Respiratory Society (9 - 13 septembre 2023, Milan, Italie), RespiFIL renouvelle son appel à candidatures destiné à soutenir financièrement des professionnels de santé, chercheurs et paramédicaux dans leur formation aux maladies respiratoires rares.

Date de clôture : 30 avril 2023

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

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

RespiFIL propose une session à la coordination d'un programme ETP avec l'organisme EduSanté.

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



**30
mars**

Prix Alnylam 2023 — « ARN interférents & maladies rares »

Alnylam Pharmaceuticals s'associe une nouvelle fois à la Fondation Maladies Rares pour récompenser par une subvention de 20 000 € un projet de recherche innovant dans le domaine des maladies rares utilisant la technologie de l'ARN interférent.

Date de clôture : 30 mars 2023

+ d'info : https://fondation-maladiesrares.org/wp-content/uploads/2022/12/Call_text_Prix_Alnylam_2023.pdf



**2
avril**

Appels à projets recherche de la fédération française de cardiologie (FFC)

Les projets de recherche soutenus porteront sur les maladies cardiovasculaires. La collaboration des équipes de recherche clinique et fondamentale est encouragée.

Date de clôture : 2 avril 2023

+ d'info : www.fedecardio.org/la-recherche/subventions-thematiques-2023/



**13
avril**

Recherche Hospitalo-Universitaire en santé (RHU) - Vague 6 - Édition 2023

L'action recherche hospitalo-universitaire en santé (RHU) vise à soutenir des projets de recherche translationnelle en santé ou de recherche clinique, qui pourront s'appuyer sur des recherches fondamentales en biologie, en épidémiologie, en sciences sociales ou en économie de la santé.

Date de clôture : 13 avril 2023

+ d'info : <https://anr.fr/fr/france-2030/france2030/call/recherche-hospitalo-universitaire-en-sante-rhu-appel-a-projets-vague-6-edition-2023/>



13
avril

Fondation Maladies Rares & AFM Téléthon — Preuves de concept thérapeutiques innovantes dans les maladies rares

L'objectif de cet appel à projets est de financer des projets innovants de consolidation et de maturation de preuves de concepts thérapeutiques soutenus par des Filières de Santé Maladies Rares (FSMRs) afin de faire émerger de nouveaux traitements pour un ou plusieurs groupes de maladies rares.

+ **d'info** : https://respifil.fr/wp-content/uploads/2023/02/Texte_AAP_POC_2023.pdf



13
avril

Appel à projets FRM 2023 — Amorçage de jeunes équipes

La fondation pour la recherche médicale (FRM) reconduit en 2023 son appel à projets destiné à de jeunes chercheurs, français ou étrangers, désireux de rejoindre une structure de recherche française pour mettre en place et animer une nouvelle équipe de recherche.

Date de clôture session 1 : 13 avril 2023

+ **d'info** : www.frm.org/upload/chercheurs/pdf/aap_aje-2023.pdf?utm_source=sf-chercheur&utm_medium=e-mail&utm_content=Lettre-chercheur-I2301XNA1AE&utm_campaign=Lettre-chercheur-2023&utm_term=Lettre-chercheur&j=314883&sfmc_sub=22576531&l=204_HTML&u=18655566&mid=510001255&jb=1006



14
avril

Fondation Allianz-Institut de France — Prix de recherche 2023

Objectif : récompenser chaque année le responsable de recherches médicales ou biomédicales, fondamentaliste ou clinicien, dont l'œuvre scientifique importante conduit ou peut conduire à des applications susceptibles d'accroître l'espérance de vie par des actions préventives ou curatives.

Date de clôture : 14 avril 2023

+ **d'info** : www.institutdefrance.fr/wp-content/uploads/2022/01/Appel-candidature-2022-Prix-de-recherche-Allianz-Institut-de-France-1.pdf



15
avril

Fondations APICIL et Maladies Rares — Prix de la recherche « maladies rares & douleur »

Objectif : mieux prendre en compte la douleur consubstantielle à certaines maladies rares en soutenant à hauteur de 15 000 € un projet de recherche « maladies rares et douleur ».

Date de clôture : 15 avril 2023

+ **d'info** : <https://fondation-maladiesrares.org/wp-content/uploads/2023/01/Prix-MR-Douleur-2023.pdf>



11
mai

Appel à projets de recherche 2023 « Sciences Humaines et Sociales & Maladies Rares »

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

Date de clôture : 11 mai 2023

+ d'info : <https://fondation-maladiesrares.org/wp-content/uploads/2023/02/SHS11-Call-Text.pdf>

En savoir + :

Pour retrouver l'ensemble des appels à projets, rendez-vous sur la page dédiée du site internet de la filière :
<https://respifil.fr/actus/appels-a-projets/>



26
sept.

Save the date

**8^{ÈME} JOURNÉE ANNUELLE
DE LA FILIÈRE DE SANTÉ
DES MALADIES RESPIRATOIRES RARES**

MARDI 26 SEPTEMBRE 2023

📍 CAMPUS DES CORDELIERS - PARIS 6^{ÈME}

● EN PRÉSENTIEL ●

 **Respifil**
Filière Maladies Respiratoires Rares



 **Suivez-nous sur les réseaux sociaux :**



Vous souhaitez participer ?

Envoyez-nous vos actualités de recherche à :
respifil.france@aphp.fr

Retrouvez l'actualité de la Filière sur :



respifil.fr