

ajpo2

Association des Jeunes Pneumologues

Newsletter Juillet – Août – Septembre - Octobre 2020

Responsable NL : Pascal WANG (Paris)

Participants : Sébastien GENDARME (Paris), Farah MESLI (Paris)

Relecture AJPO2 : Jean-Baptiste Assié et Dimitri Leite Ferreira

Petit message : Si, vous aussi, vous souhaitez participer, en présentant une **section**, un **article**, un **cas clinique original** ou même une **anecdote sympa** de votre expérience médicale, n'hésitez pas à nous contacter : secretaire.ajpo2@gmail.com 😊

Iqos[®], Juul[®], Glo[®], IFuse[®], Ploom[®] : les nouvelles cigarettes de demain ? (Par Sébastien GENDARME)

I. Introduction

La fin du tabac est programmée dans les prochaines décennies dans les pays industrialisés. En France, le nombre de fumeurs a baissé de 41% à 25% entre 2000 et 2017 chez les jeunes et l'objectif annoncé par les pouvoirs publics est une « Génération sans Tabac » en 2032. (1,2) Face à cette baisse de profit annoncée, l'industrie du tabac (IT) cherche de nouveaux moyens pour « garder sa clientèle » en s'appuyant sur son principe fondateur : maintenir une addiction à la nicotine élevée dans la population afin de vendre les produits de l'industrie du tabac.

Face à l'émergence de la cigarette électronique, l'industrie du tabac a tout de suite mis la mainmise sur 2 marchés en plein développement : la e-cigarette (ou vapoteuse) et le tabac « chauffé ».

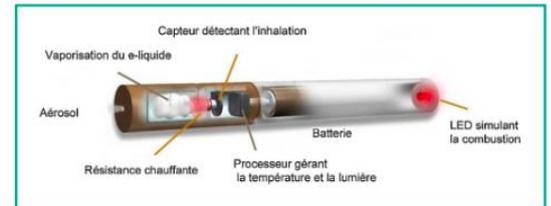


Figure 1 – Schéma de l'e-cigarette, issu de Bertholon, et al (6)

II. Les nouveaux produits du tabac : made in « Tobacco Industry »

La **e-cigarette Juul[®]**, commercialisée par Philip Morris [PM], chauffe un liquide contenant de la nicotine, créant un aérosol inhalé. Celle-ci est constituée d'une cartouche (réservoir pour le e-liquide), d'une résistance et d'un embout pour vapoter. Le terme « pod-mod » est utilisé pour décrire le principe de capsule de nicotine rechargeable. Les e-liquides sont



Figure 2 – La e-cigarette Juul[®] et ses JuulPods[®] // Image d'illustration / Source : www.juul.fr

principalement composés d'eau, de propylène glycol, de glycérol, d'arômes et de nicotine. Le e-cigarette Juul® a comme particularité, par rapport aux autres cigarettes électroniques, d'utiliser des sels de nicotine, trouvés dans le tabac en feuilles, permettant de vapoter à des taux de nicotine plus élevés. En effet, la concentration de nicotine retrouvée dans les cartouches est de 59mg/ml, ce qui représente un des plus hauts taux de nicotine sur le marché. La Juul® permet ainsi de délivrer un pic de nicotine à 5min beaucoup plus important qu'avec une cigarette électronique classique, (3) et peut-être même plus important que la cigarette ! (4) Le potentiel addictogène est donc considérable et présente un risque de santé publique majeur notamment chez les adolescents et adultes jeunes. C'est pour cette raison que l'Union européenne a limité la concentration à 20mg/ml pour les Juul® commercialisées en Europe (Royaume-Uni, 2018). (5)

Le tabac chauffé utilise quant à lui du tabac pressé (et non un liquide). Le tabac est chauffé à une température autour de 350 °C (Iqos®) alors que dans une cigarette classique, le tabac est brûlé à une température de plus de 900°C, source de libération de multiples agents toxiques pour l'organisme. Ce procédé a déjà été expérimenté à la fin des années 80 avec plusieurs produits commercialisés (Premier®, Eclipse®, Accord®) mais ceux-ci avaient été des échecs commerciaux. En 2014, la firme RJ Reynolds a remis le tabac chauffé au goût du jour avec son produit Revo®. Les autres firmes ont ensuite pris le pas avec la commercialisation de Glo® (BAT), Ploom® (Japan Tobacco's) et Iqos (PM). La Ploom®, commercialisée depuis 2014 en France, utilise des petites capsules nommées « Vapodes » et chauffe le tabac à 180°C. Les bouffées doivent être prises en moins de 8 minutes. Ce produit est cependant peu apprécié des fumeurs et peu utilisé. La Glo® chauffe quant à elle le tabac à 250°C et utilise des capsules nommées « Neostiks » imbibées de glycérol. Enfin l'Iqos®, est commercialisée en France depuis 2019 par PM, après avoir obtenu l'accord de la FDA (Food and Drug Administration) en juillet 2019. L'Iqos® se compose d'une partie batterie, qui contient une plaque métallique servant de chauffage, un court bâtonnet de tabac (Heatstick) qui est introduit dans le système de batterie, et un bloc-batterie servant de chargeur pour le dispositif de batterie. (6)



Figure 4 – Présentoir du produit Glo® (tabac chauffé) // Source : aéroport de Dubaï

Certains produits utilisent les deux procédés comme l'IFuse® (BAT) ou la Ploom Tech® (JT) qui est un **produit hybride** entre la cigarette électronique et le tabac chauffé. Elle utilise un réservoir de liquide (comme les cigarettes électroniques) et une cavité à tabac par laquelle l'aérosol émis par le liquide passe puis est imprégné d'un arôme de tabac.

III. Des produits à moindre risque : une fausse vérité ?

L'IT présentant la Juul® et l'Iqos® comme des produits du tabac limitant l'émission de substances toxiques tel que le monoxyde de carbone, les goudrons, les nitrosamines, le cadmium, les hydrocarbures polycycliques ou encore le mercure... et donc susceptibles de réduire (théoriquement) les risques sanitaires liées à l'inhalation de fumée de cigarette. Iqos® est l'acronyme de « I Quit Ordinary Smoking » et montre clairement la stratégie de l'IT : diffuser le message d'un produit à moindre risque pour la santé, sans odeur de cigarette, et sans fumée. L'IT souhaite faire du tabac chauffé la seule alternative à la cigarette pour le sevrage tabagique. D'ailleurs, PM propose via l'assurance santé « Reviti assurance » des taux préférentiels pour les personnes passant de la cigarette à l'Iqos® et présente l'Iqos® comme la seule alternative au tabac. (7) Le site Internet Juul® présente sa mission comme telle : « aider les fumeurs à leur démarche de transition en éliminant l'utilisation des cigarettes combustibles ».

Néanmoins, plusieurs réserves sont à soulignées :

- La réduction des émissions de ces substances ne signifie en aucun cas une réduction de mortalité ou de morbidité liée au tabac. En utilisant les termes de « réduction des émissions toxiques » ou « réduction supposée du risque », l'IT cache une réalité beaucoup plus incertaine sur les bénéfices de ses produits comme outils de sevrage tabagique.
- La plupart des études sont réalisées par l'IT et doivent donc être interprétées avec prudence. Cependant, des études réalisées par des équipes indépendantes confirment la réduction des agents toxiques comme les HPHC, les nitrosamines ou le monoxyde de carbone. Néanmoins ces mêmes études rapportent également que le tabac chauffé entraîne la libération de plusieurs dizaines d'autres substances chimiques, dont certaines ont un rôle potentiellement toxique dans des études in vitro. (8)
- A l'heure actuelle, ces produits sont principalement utilisés par la population jeune. Aux États-Unis, la Juul® est davantage une porte d'entrée dans le tabagisme qu'un outil de sevrage du tabac. Sa forte concentration en nicotine en fait un produit extrêmement addictogène et fait craindre une nouvelle génération de personnes fortement addict au tabac. (9)

Les stratégies de communication très agressives ne sont pas sans rappeler les stratégies utilisées lors de l'émergence des cigarettes « blondes ». Par son caractère moins irritant, l'IT avait alors contribué à véhiculer l'image d'une cigarette plus « douce », symbole de liberté et d'émancipation. La modification du mode de tabagisme avec l'avènement des cigarettes « blondes » par rapport aux cigarettes « brunes » a certes fait baisser la proportion de carcinomes épidermoïdes pulmonaires mais les particules plus fines de ces cigarettes, diffusant jusque dans les espaces alvéolaires, ont donné lieu à une nette augmentation des adénocarcinomes pulmonaires.

IV. Des produits ciblant les jeunes ?

L'objectif est l'émergence d'une nouvelle génération d'addict à la nicotine avec ces nouveaux produits. Pour cela, l'IT utilise les réseaux sociaux (Instagram®, Tweeter®) et les nouveaux moyens de communication pour cibler une population jeune (14)

Avec un design soigné, un packaging à l'opposé du paquet de cigarette « Fumer tue » et un marketing à la « Nespresso® », la Juul® et l'Iqos® donnent une image moderne et technologique. En investissant des moyens considérables dans le marketing, l'IT souhaite donner l'image d'un produit nouveau, dans l'ère du temps. Dans une étude DE Czoli, près de 40% des jeunes au Canada, Royaume-Uni et États-Unis sont prêts à essayer ce type de produit. (15) Aux États-Unis, la e-cigarette Juul® avait conquis plus de 60% du marché de la cigarette électronique après 2 ans de commercialisation. (16) Le design du produit a contribué à donner le nom de « iPhone de la e-cigarette » à la e-cigarette Juul®. Néanmoins, l'arrivée du produit en Europe est pour l'instant un échec, notamment grâce à la limitation de la concentration de nicotine dans le produit. Certains évoquent même la possibilité que PM arrête la vente de ce produit en France à la fin de l'année 2020, ce qui serait plutôt une bonne nouvelle...



Figure 3 – Comptoir *Juul*® avec phrase d'accroche « The alternative for adult smokers. » // Source : aéroport Dubaï Figure 5 – Présentoir du produit *iqos*® (tabac chauffé) // Source : aéroport de Dubaï

Conclusion

1. Les nouveaux produits de la cigarette réduisent les émissions d'agents toxiques tels que les goudrons, les nitrosamines, les carboxylés et le monoxyde d'azote.
2. Il n'a pas été démontré de diminution de la mortalité ou de la morbidité avec l'utilisation de ces produits.
3. La **e-cigarette Juul®** a un pouvoir addictogène très important de part sa concentration élevée en nicotine.
4. L'utilisation de ces produits est à l'heure actuelle plus une porte d'entrée dans le tabagisme qu'un outil de sevrage.

Tableau 1 – Différence entre la e-cigarette classique, la e-cigarette Juul®, l'Iqos (tabac chauffé) et la cigarette classique

	E-CIGARETTE CLASSIQUE	E-CIGARETTE JUUL®	TABAC CHAUFFÉ (IQOS®)	CIGARETTE (3R4F)
Contenu	e-liquide	e-liquide	Feuilles de tabac	Feuilles de tabac
	Nicotine purifiée (free-base)	Sels de nicotine	Tabac pressé	
Température	50-60°C	< 270°C	350°C	> 900°C
Concentration de nicotine	6-36 mg/ml	59-69 mg/ml (US) 20mg/ml (UK)	15.7 mg/g (10)	10-20 mg/g
Niveau de nicotine émis (aérosol)	0.46-1.84 mg/12 puffs ¹	2.05mg (5) /15 puffs	1.40 mg/12 puffs	1.99 mg/cigarette (11)
Emissions toxiques				
Exposition aux carbonyle (formaldéhyde, acetaldehyde, acroléine) Référence = cigarette	↘ 92.2% - 99.8% ²		↘ 81.7% - 97.9%	
Formaldéhyde - µg/stick ³	2.0 - 56.1 (12,13)	4.07	14.1	72.4
Acetaldehyde -µg/stick	1.1 - 13.6	3.88	192	1602
Acroleine - µg/stick	0.7 - 41.9	ND ⁴	8.32	158
Propionaldehyde -µg/stick	NA	0.03	10.8	109
Crotonaldehyde -µg/stick	NA	0.4	<3.29	49.3
Monoxyde de carbone	< 1	< 1.5	0.35 (-99%) (8)	29.4
Benzopyrene	NA	ND	0.736 (- 94%)	13.3
Goudrons	0	0	19.4 (-22%)	25

¹ Taux de nicotine dépendant du type de cigarette électronique et de la durée des puffs.

² Toutes les baisses d'émissions toxiques sont rapportées par rapport aux émissions d'une cigarette classique (référence 3R4F)

³ Pour la e-cigarette, les chiffres sont rapportés pour la réalisation de 150 – 200 puffs

⁴ Non détectable

RÉFÉRENCES

- Josseran L. [Smoking in France: What is the situation?]. Rev Pneumol Clin. juin 2018;74(3):124-32.
- Beck F, Lermenier-Jeannet A, Nguyen-Thanh V. [Monitoring and tackling smoking and other addictions: Current situation and perspectives]. Bull Cancer. août 2019;106(7-8):656-64.
- J H, Z D, J K, S B, Le V, Y K, et al. Vaping Versus JUULing: How the Extraordinary Growth and Marketing of JUUL Transformed the US Retail E-Cigarette Market [Internet]. Vol. 28, Tobacco control. Tob Control; 2019 [cité 23 juin 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29853561/>
- Reilly SM, Bitzer ZT, Goel R, Trushin N, Richie JP. Free Radical, Carbonyl, and Nicotine Levels Produced by Juul Electronic Cigarettes. Nicotine Tob Res. 19 2019;21(9):1274-8.
- Talih S, Salman R, El-Hage R, Karam E, Karaoghlanian N, El-Hellani A, et al. Characteristics and toxicant emissions of JUUL electronic cigarettes. Tob Control. 2019;28(6):678-80.
- Arvers P, Mathern G, Dautzenberg B. [Old and new tobacco products]. Rev Pneumol Clin. juin 2018;74(3):145-53.
- Prochaska JJ, Henriksen L. PMI reduced-risk claims and upselling of IQOS via Reviti life insurance. Tob Control. 31 juill 2019;
- St Helen G, Jacob III P, Nardone N, Benowitz NL. IQOS: examination of Philip Morris International's claim of reduced exposure. Tob Control. 2018;27(Suppl 1):s30-6.
- Vallone DM, Cuccia AF, Briggs J, Xiao H, Schillo BA, Hair EC. Electronic Cigarette and JUUL Use Among Adolescents and Young Adults. JAMA Pediatr. 21 janv 2020;
- Bekki K, Inaba Y, Uchiyama S, Kunugita N. Comparison of Chemicals in Mainstream Smoke in Heat-not-burn Tobacco and Combustion Cigarettes. J UOEH. 2017;39(3):201-7.
- Farsalinos KE, Yannovits N, Sarri T, Voudris V, Poulas K. Nicotine Delivery to the Aerosol of a Heat-Not-Burn Tobacco Product: Comparison With a Tobacco Cigarette and E-Cigarettes. Nicotine Tob Res. 09 2018;20(8):1004-9.
- Dautzenberg B, Garelik D. Patients with lung cancer: Are electronic cigarettes harmful or useful? Lung Cancer. 2017;105:42-8.
- Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, Kosmider L, Sobczak A, Kurek J, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. Tob Control. mars 2014;23(2):133-9.
- Malik A, Li Y, Karbasian H, Hamari J, Johri A. Live, Love, Juul: User and Content Analysis of Twitter Posts about Juul. Am J Health Behav. 01 2019;43(2):326-36.
- Czoli CD, White CM, Reid JL, O'Connor RJ, Hammond D. Awareness and interest in IQOS heated tobacco products among youth in Canada, England and the USA. Tob Control. janv 2020;29(1):89-95.
- Moran MB, Chen-Sankey JC, Tan AS, Soneji S, Lee SJ, Choi K. Sources of Awareness of JUUL E-cigarettes in 2 Surveys of Adults in the United States. Am J Health Behav. 01 2019;43(2):279-86.

Séгур de la Santé 2020



Pour rappel, le **Séгур de la Santé 2020** est une concertation entre le ministère de la Santé dirigé par le Dr OLIVIER VERAN et les différents syndicats du monde médical et paramédical afin d'établir un plan pour améliorer le système médical français.

Cette concertation a duré deux mois (du 17 mai 2020 au 9 juillet 2020) et a permis de déboucher sur un texte, dont une partie concernant les internes, a été signé par la majorité de nos syndicats (ANEMF, ISNI et ISNAR-IMG) et le 1^{er} ministre, JEAN CASTEX, le 16 juillet 2020.

Une enveloppe de **200 millions d'euros** est prévue pour les étudiants (filiale médicale et paramédicales) et les internes en médecine. En effet, **128 millions d'euros** seront attribués à la revalorisation (de l'ordre 5 à 10% des salaires des internes) afin d'atteindre le **seuil symbolique du SMIC horaire en fin d'internat**. Les gardes, quant à elles seront revalorisées **d'environ 20 - 25%**.

Ces changements sont prévus au mieux pour le **mois de NOVEMBRE 2020** et au plus tard « début 2021 »

Rémunération exprimée en euros et en brut par an	1 ^{ere} année	2 ^e année	3 ^e année	4 ^e année	5 ^e année
Avant Ségur	16 704	18 493	25 653	25 653	25 653
Après Ségur	18 473	20 450	27 042	27 063	27 080
Gain (exprimé en brut par mois)	+147 euros	+163 euros	+115,5 euros	+117,5 euros	+119 euros

Rémunérations des internes en médecine avant et après le Ségur de la santé

Montants exprimés en brut	Garde de semaine	Garde de week-end
Avant Ségur	119 euros	130 euros
Après Ségur	149 euros	163 euros
Gain par garde	+30 euros	+33 euros

Evolution du montant de la garde en semaine et le week-end avant et après le Ségur de la santé

A noter, une indemnité **de 300 € brut par mois** sera dédiée aux stages ambulatoires **en zone sous dense**.

Dans les points négatifs, nous pouvons noter **la réapparition des demis gardes** (de 18h à minuit, surtout pour les internes d'urgences pédiatriques) avec **un repos compensateur de sécurité d'une durée minimale de 11 heures**. Elles seront théoriquement rémunérées à hauteur **de 75 € brut**.

Montants exprimés en euros et en brut par an	Salaires de base du docteur junior en 1 ^{er} année	Salaires de base du docteur junior en 2 ^e année	Gardes nuit, dimanche, jour férié
Avant Ségur	27 025	27 025	267 euros
Après Ségur	27 125	27 125	267 euros
Gain mensuel	+8 euros	+8 euros	

Evolution de la rémunération de base des docteurs juniors avant et après le Ségur et montant des gardes

La faible revalorisation **de 8€ par mois, chez les docteurs JUNIORS**, car selon le gouvernement le décret signé début 2020 prévoyait déjà une 1^{ère} prime de 5 000 € pour la 1^{ère} année de Dr JUNIOR et une 2^{nde} de 6 000 € pour ceux réalisant une phase de Dr JUNIOR de 2ans (en chirurgie). Par contre, le Dr Junior sera **éligible à des gardes de séniors** et recevra en conséquence la rémunération adéquate (267 € brut).

Le Ségur de la Santé prévoit également une visite médicale **OBLIGATOIRE aux débuts de chaque phase** (socle et approfondissement) afin de suivre l'état de santé mentale et physique des internes.

Ceci n'est que le début de la réforme car de nouvelles pistes sont en cours d'élaboration (prévu pour la rentrée 2020) concernant le **décompte du temps de travail en heure** (et non plus en demi-journée) ou encore les **sanctions financières envers les hôpitaux** ne respectant pas la demi-journée de formation... A nous de pas nous faire oublier...

Enfin, le Segur de la Santé, c'est également **33 autres points** concernant tout le système hospitalier et ambulatoire français ([article Egora](#)), dont les mesures phares sont les suivantes :



- Une enveloppe de 8,2 milliards pour revaloriser les métiers de l'hôpital : **7,6 milliards** seront consacrés aux personnels paramédicaux et non médicaux (cela va permettre le recrutement de 15 000 personnels en plus et une revalorisation du salaire mensuel de 183 € net) ; **450 millions** pour les praticiens hospitaliers avec la fusion des 3ers échelons et la création de 3 autres échelons en fin de carrière.
- Un investissement de 19 milliards € pour l'Hôpital : dont **6 milliards sur 5 ans** seront dédiés aux renouvellement du matériel, au développement du numérique, à l'amélioration des EHPADs... Les **13 milliards restant** serviront à la reprise de la dette par la Sécurité Sociale.
- La fin du « mercenariat de l'intérim médical » : les rémunérations dépassant un certain plafond seront tout simplement bloqués et jugés comme des **contrats illégitimes**. Cette mesure sera intégrée au projet de loi de Finance de la Sécurité Sociale en 2021.
- Rémédialiser la gouvernance de l'Hôpital : les médecins, à travers la **comission médicale d'établissement (CME)**, auront un poids tout aussi important que le directeur général de l'établissement. La CME devra être consulté pour l'élaboration de projet médical de l'établissement ou encore dans la nomination des chefs de pôle et de service, etc...
- Réduire la part de la T2A : un nouveau modèle mixte sera testé d'ici 2021, mélange de T2A et besoin de santé des populations du territoire.
- Création de **250 postes d'enseignements universitaire** (ville et hôpital) dans les 5 prochaines années.
- 4000 lits rouverts « à la demande » : Environ 50 millions € par an va être dédié à ces lits dits «saisonniers ».
- L'élargissement de la **Rémunération sur Objectif de Santé Public (ROSP)** aux autres spécialités d'organes (autre que les cardiologies, gastro-entérologues et endocrinologues qui en bénéficient déjà)
- Faciliter l'accès aux soins non programmés : par le déploiement d'une plateforme numérique d'ici fin 2020 afin de faciliter l'accès à l'information en santé, tout ceci en partenariat avec le Samu et la Ville.
- Développer les maisons de santé pluri-professionnelles et de centres de santé d'ici fin 2020 : ces structures pourront bénéficier de bonus financiers pour celle ou ceux qui s'engagent dans des missions de coordination en matière de soins non programmés.
- Développement de la télésanté dans toute la France : 100 millions € pour poursuivre l'élan induit par la crise du COVID, en favorisant les télé consultations de suivi et les consultations de « première fois »

Réseaux sociaux et SPLF



La **SPLF** (avec son nouveau logo) envahit les réseaux sociaux ! La **Société de Pneumologie de Langue Française** vient de mettre à jour ses plateformes **TWITTER®** (@SPLF_SocPneumo), **TWITTER®** (@splf_socpneumo) et **FACEBOOK®** (@SocietePneumologie) qui seront actualisées en temps réel par une équipe d'une dizaine de pneumologue.

Le but sera de donner accès rapidement aux nouveaux articles (de chercheur ou chercheuse français(e) principalement) dans tous les domaines de notre spécialité (passant des Maladies Bronchiques, aux Infectiologie Pulmonaire, d'Oncologie Thoracique jusqu'aux Pathologies du Sommeil), ainsi que d'alerter les pneumologues français(e)s des multiples formations nationales et internationales disponibles.

Par ailleurs, nous vous rappelons que vous être **membre de la SPLF** (dès lors que vous êtes membres de l'AJPO2 !) et que donc vous pouvez adhérer aux **différents groupes de travail** de la SPLF (G2A, GAVO2, BPCO, GELF, GOLF...) afin de participer aux nouvelles pistes de réflexion !



Pour ceux qui ne ce sont pas encore inscrit ou qui souhaite se réinscrire pour l'année 2021 (et avoir un prix préférentiel pour la CPLF 2022)

→ La [campagne d'adhésion à l'AJPO2 2021](#) est **OUVERT !!**

Formations à venir

Avec le déconfinement de nombreuses formations sont passés **en mode « Virtuel »** et d'autres ont été reportés en fin d'année, profitez-en 😊 :

- Congrès d'Imagerie Appliquée à la Pratique Pneumologique, le 18 – 19 septembre, à Toulouse : [Programme](#)
- Ateliers de la SPLF - ICP (Échocardiographie en pratique ce que doit savoir le Pneumologie, session 3), le 2 octobre : [Lien](#)
- Séminaire d'initiation à la réalisation et l'interprétation de l'épreuve fonctionnelle d'exercice, le 16 octobre, à la Maison du Poumon : [Lien](#)
- Les journées de Recherche Respiratoire avec pour fil rouge : l'ASTHME, le 16 – 17 octobre, à Brest : [Lien](#)
- Les journées Francophones Alvéole 2020, reportés aux 5-6 novembre, à Lyon : [Lien](#)
- 1^{er} Congrès virtuel du Sommeil 2020 par la SFRMS (Société Française de Recherche et médecine du Sommeil) : [Lien](#)
- Les ateliers VNI de la SPLF, le 4 décembre 2020, à la Maison du Poumon : [Lien](#)
- 3^{ème} Rencontres de la toux à Toulouse, les 11 et 12 décembre : [Programme](#) et [lien inscription](#)



Bibliographie

THÉRAPEUTIQUE EN ONCOLOGIE THORACIQUE

Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study

Charles M. Rudin, MD, PhD¹; Mark M. Awad, MD, PhD²; Alejandro Navarro, MD³; Maya Gottfried, MD⁴; Solange Peters, MD, PhD⁵; Tibor Csozsi, MD⁶; Pameet K. Cheema, MD⁷; Delays Rodriguez-Abreu, MD⁸; Mirjana Wolner, MD⁹; James Chih-Hsin Yang, MD, PhD¹⁰; Julien Mazieres, MD, PhD¹¹; Francisco J. Orlandi, MD¹²; Alexander Luft, PhD, MD¹³; Mahmut Gumus, MD¹⁴; Tenfumi Kato, MD¹⁵; Gregory P. Kalemkerian, MD¹⁶; Yiwen Luo, PhD¹⁷; Victoria Ebiana, MD¹⁸; M. Catherine Pietanza, MD¹⁹; and Hye Ryun Kim, MD²⁰ on behalf of the KEYNOTE-604 Investigators

- Déjà 2 ans que **l'étude Impower 133** a bouleversé la 1^{ère} ligne thérapeutique des CPC stades disséminés avec l'adjonction en 1^{ère} ligne de l'ATEZOLIZUMAB au doublet étoposide et sels de platine.
- Puis un an plus tard, c'est au tour de **l'étude CASPIAN** qui évalue le même schéma mais avec le DURVALUMAB et qui montre un bénéfice significatif comparable.

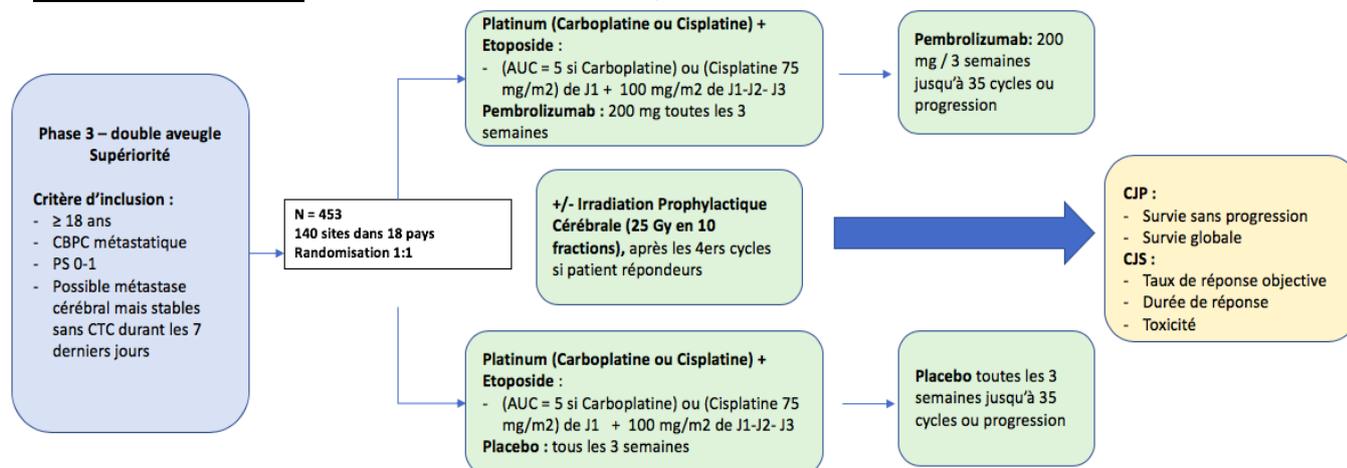
Intro

➔ D'où l'objectif de KEYNOTE- 604 qui répond à la même question que les 2 études précédentes mais avec le PEMBROLIZUMAB.

- A noter que, le PEMBROLIZUMAB a été testé aussi en 3^{ème} ligne dans Keynote 028 et Keynote 158 (mais ce sont des études de phase 1b et 2). Elles ont montré des survies globales **de 7,7 mois** (contre 4,4 actuellement sous 3^{ème} ligne par chimiothérapie), ce qui fait du **PEMBROLIZUMAB une option en 3^{ème} ligne** aux États-Unis désormais.

Méthode

- Etude **randomisée double aveugle internationale** menée **dans 140 sites de 18 pays**.
- Critères d'inclusion : un cancer bronchique à petites cellules de stade IV, au moins une lésion mesurable selon RECIST 1.1, un PS à 0 ou 1, espérance de vie d'au moins 3 mois. Possible d'avoir des métastases cérébrales traitées et stables (=sans corticoïdes durant les 7 derniers jours).
- Population de **453 patients** éligibles avec Pembro + Chimio (n = 228) vs Placebo + Chimio (n=225)
- Randomisation en 1/1 puis analyse en ITT :
 - Soit **PEMBROLIZUMAB** à 200 mg toutes les 3 semaines, jusqu'à 35 cycles ou progression
 - Soit placebo, jusqu'à 35 cycles ou progression
 - Et 4 cycles d'étoposide à 100 mg/m² de J1 à J3 et à J4 avec selon le choix des investigateurs : Soit du Carboplatine (AUC 5), soit du cisplatine à 75 mg/m².
 - Après les 4 premiers cycles, les patients répondeurs pouvaient recevoir une **irradiation prophylactique cérébrale** (25 Gy en 10 fractions).
- Les critères de jugement principaux : **SURVIE SANS PROGRESSION** et la **SURVIE GLOBALE**
- Les objectifs secondaires : **TAUX DE REPONSE OBJECTIVE, DUREE DE REPONSE** et **TOXICITÉ**



- Les caractéristiques des patients des deux groupes **étaient bien réparties** à l'exception des métastases cérébrales qui étaient un peu plus fréquentes dans le bras expérimental (14,5 vs 9,8%).
- L'âge médian des patients était **de 65 ans**, 74,4% avait un PS à 1 et **40,8% avait un taux de PD L1 ≥ 1%**.

➤ Les résultats :

	Pembrolizumab	Placebo	P
PFS médiane (mois)	4,5	4,3	
PFS à un an (%)	13,6	3,1	
HR de PFS (95%CI)	0,75 (0,61-0,91)		0,0023
Survie globale à un an (%)	45,1	39,6	
Survie globale à deux ans (%)	22,5	11,2	
HR de survie globale à 2ans (95%CI)	0,80 (0,64-0,98)		0,16

- 74,1% des patients du groupes PEMBROLIZUMAB sont décédés vs 83,6% dans le groupe PLACEBO
- Le taux de réponse objective était à **70,6%** dans le bras Pembrolizumab et 61,8% dans le bras placebo. Parmi les répondeurs, le taux de répondeurs à 12 mois était de 19,3% dans le bras Pembrolizumab et de 3,3 % dans le bras placebo.
- Des effets indésirables de toutes causes sont survenus chez 100% et 99,6% des patients des deux groupes dont 76,7 et 74,9% d'effets de grades 3 et 4.
- Des arrêts de traitement pour effets indésirables sont survenus respectivement chez **14,8%** des participants du bras Pembrolizumab et **6,3%** de ceux du bras placebo. La toxicité hématologique est le plus souvent en cause.

- Les auteurs se sont penchés sur les résultats **moins bons (de la survie globale) que ceux des études IMpower 133 et CASPIAN** et l'expliquent par le fait que l'étude KEYNOTE 604 a probablement inclus des patients plus graves (plus de PS1, plus de métastases cérébrales, plus gros volume tumoral témoigné par un LDH plus important...).
- Mais toutefois, on devrait retrouver des survies médianes moins bonnes aussi dans le groupe placebo, ce qui n'est pas forcément le cas :
 - En effet, dans le bras PLACEBO, cette différence est faible puisque la survie des patients de l'étude IP 133 et CASPIAN traités dans ce bras est à **10,3 mois dans les deux études vs 9,7 mois dans l'étude KEYNOTE 604**.
 - Alors que dans le bras EXPÉRIMENTAL, cette différence est plus importante : **12, 3 et 13 mois respectivement dans les études IP 133 et CASPIAN vs seulement 10,8 mois dans l'étude KEYNOTE 604**.
- Cette étude démontre une fois encore que les taux de survie sans progression à 1 an et de survie globale à 2 ans rendent mieux compte de l'activité de l'immunothérapie que la survie médiane car les courbes **commencent seulement à s'écarter après 6 mois**.

- L'addition du **PEMBROLIZUMAB augmenterait la survie sans progression et est associé à une réponse durable dans tous les sous-groupes de patients à l'exception de ceux qui ont des métastases cérébrales**. Et ce qu'elle soit associée au CARBOPLATINE ou CISPLATINE.
- La survie globale n'est **cependant pas statistiquement significative**.
- Toutefois, la monothérapie par PEMBROLIZUMAB reste un choix thérapeutique possible dans le traitement de 3^{ème} ligne ou plus.
- Il n'y a pas de toxicité supplémentaire avec le rajout du PEMBROLIZUMAB mais on note quand même deux fois plus d'arrêt pour toxicité.

TRAITEMENT EN 1^{ÈRE} LIGNE DES CBNPC ET DES CBPC AUX STADES MÉTASTATIQUES

Tiré du **premier numéro** de la revue « **CORRESPONDANCE EN ONCO-THORACIQUE** », les algorithmes décisionnels et tableaux sont issus des articles suivants :

- « Médecine personnalisée pour le CBNPC : un modèle de décision de concertation multidisciplinaire » de C.Mascaux et G. Pamart (Service de Pneumologie de Strasbourg)
- « Mise au point : Les algorithmes de prise en charge des cancers bronchiques avancés et métastatiques en 2020 : traitements de 1^{ère} intention » du Pr N. Girard (Institut du thorax Curie, Paris)



PRISE EN CHARGE DES CANCERS BRONCHIQUES NON À PETITE CELLULES CBNPC MÉTASTATIQUES EN 1^{ÈRE} LIGNE :

- **1^{ère} étape :** Rechercher les **altérations oncogéniques** (= facteur **prédictif** de réponse à une thérapie ciblée), de façon **systématique dans les adénocarcinomes** et possible dans les épidermoïdes (si femme et/ou non ou peu fumeuse, sinon non pertinent ++)
- Mutation de l'**EGFR** : Essai FLAURA qui place l'OSIMERTINIB en 1^{ère} intention (bientôt remboursé)
 - Translocation **ALK** : Essai ALEX privilégie l'ALECTINIB.
 - Translocation **ROS1** : CRIZOTINIB pour l'instant
 - Mutation **BRAF V600 E** : DABRAFENIB + TRAMETINIB
 - Les autres (si possibles), **RET, NTRK**, mutation **exon 14 de MET** ou **amplification de MET** : demande ATU spécifique et à inclure dans les essais cliniques
 - Cas particulier : **KRAS**
- **NB** : la présence d'une altération oncogénique type mutation de l'EGFR est généralement témoin d'une **réponse prédictive moins importante à l'immunothérapie** (= notion de **tumeur « FROIDE »**) même si le **taux de PD L1 est important**. Ceci est d'autant plus vrai pour les réarrangements d'**ALK et ROS**.
- Pour la **mutation KRAS**, elle est plutôt prédictive d'une moindre sensibilité lorsqu'elle est associée à une mutation de STK11 ou de PTEN mais par contre une mutation KRAS isolé ou associée à TP53 confère une plus grande sensibilité à l'immunothérapie.
- ➔ **Indispensable d'avoir au moins le statut EGFR, ALK, ROS1 avant de débiter une immunothérapie en monothérapie.**
- **2^{ème} étape :** Absence d'altération oncogénique ➔ **Expression de PD – L1 ET** prise en compte de **l'état général, des comorbidités et l'âge du patient**
- **Si PD-L1 > 50 %** : Depuis Keynote 24 et 42 : c'est le **PEMBROLIZUMAB en monothérapie** si l'état clinique le permet.
 - **Quelques soit le niveau d'expression** de PD L1 depuis Keynote- 189 (pour l'adénocarcinome) et Keynote-407 (pour l'épidermoïde) : Possible de faire une triple association à base de platine PEMBROLIZUMAB + SEL DE PLATINE + PEMETREXED (si adénocarcinome) ou PACLITAXEL (si épidermoïde) +/- BEVACIZUMAB (si adénocarcinome)
- **NB** : dans la situation où PD-L1 \geq 50%, il faut prendre en compte le risque de **progression précoce** dans les 1ers mois lié à une immunothérapie seule. De ce fait si, le volume tumoral est important, ou le patient est porteur de lésions menaçantes en cas de progression tumorale, il faudra privilégier l'association PEMBROLIZUMAB + CHIMIOThERAPIE.
- Enfin en cas de PS 2 ou de patient âgé ou de contre-indication à l'immunothérapie, il est préférable de faire de la **CHIMIOThERAPIE seule** (car les essais cliniques étudient principalement les patients PS1 et en bon état général)

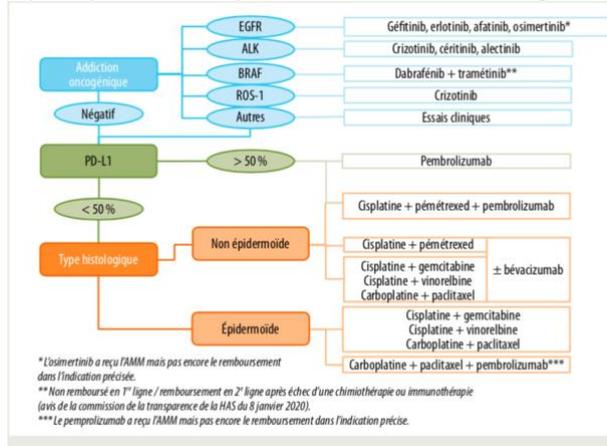
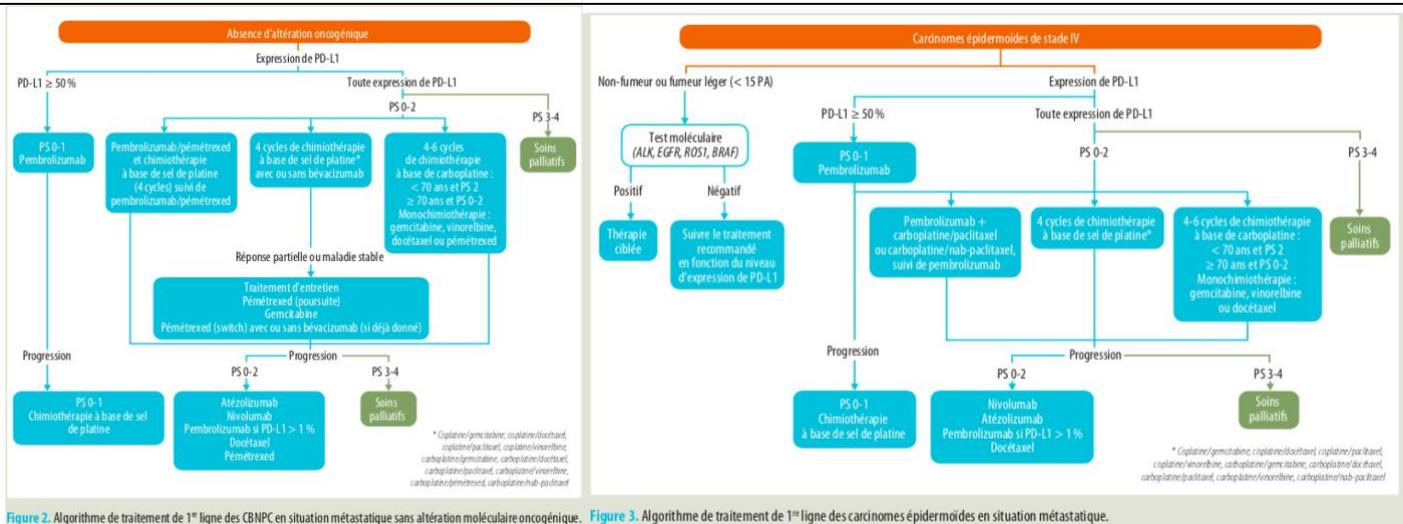


Figure. Prise en charge du CBNPC métastatique de stade avancé en 1^{ère} ligne.



PRISE EN CHARGE DES CANCERS BRONCHIQUES A PETITES CELLULES METASTATIQUES en 1^{ère} LIGNE :

Si l'état général du patient le permet, depuis **Impower 133** et **CASPIAN**, le traitement de référence est **L'ATEZOLIZUMAB** ou **DURVALUMAB** en association avec le **doublet à base de platine**. La différence entre les deux (seulement la façon pour le médecin de se le procurer...) est que :

- **L'ATEZOLIZUMAB** est dans le cadre d'un **programme post ATU**
- Alors que le **DURVALUMAB** est encore dans le **cadre d'une ATU** pour l'instant

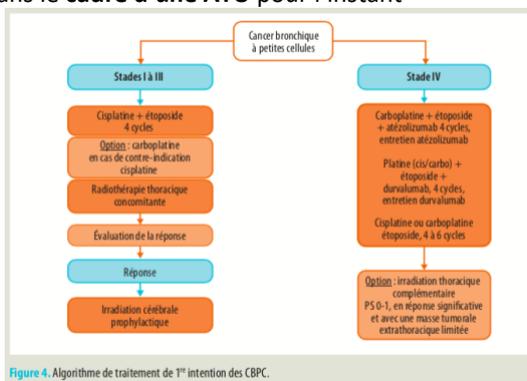


Tableau. Thérapies ciblées disponibles en France dans les CBNPC.

Altération	Molécule	Indication	Dispositif	
EGFR 11 %	Activatrice	Géfitinib	Monothérapie chez les adultes dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de la tyrosine kinase d'EGFR	AMM
		Erlotinib	En 1 ^{re} ligne de traitement dans les formes localement avancées ou métastatiques de CBNPC chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR	AMM
		Afatinib	Patients adultes naïfs d'ITK anti-EGFR atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique qui présente une mutation activatrice de l'EGFR	AMM
	T790M	Osimertinib	En monothérapie dans le traitement de 1 ^{re} ligne des patients adultes atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR	AMM NR
		Osimertinib	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M	AMM
ALK 4 %	Crizotinib	En 1 ^{re} ligne de traitement chez les patients adultes ayant un CBNPC ALK+ et avancé	AMM	
	Cérintinib	En 1 ^{re} ligne de traitement dans le CBNPC avancé ALK+ chez les patients adultes	AMM	
	Cérintinib	Dans le traitement du CBNPC avancé ALK+ chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib	AMM	
	Alectinib	En 1 ^{re} ligne de traitement chez les patients adultes ayant un CBNPC ALK+	AMM	
	Alectinib	Dans le traitement du CBNPC avancé ALK+ chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib	AMM	
	Brigatinib	CBNPC avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK+) et patients pré-traités par crizotinib	ATUc	
ROS1 1 %	Crizotinib	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC ALK+ dont la maladie a progressé après : • alectinib ou cérintinib comme premier traitement par un ITK d'ALK • crizotinib et au moins 1 autre ITK d'ALK	ATUn	
		En 1 ^{re} ligne, dans le traitement du CBNPC au stade avancé avec un réarrangement de ROS1	AMM	
RET 2 %	Loxo-292	CBNPC avancé avec réarrangement de RET(+) ayant progressé après chimiothérapie cytotoxique par un doublet de platine	ATUn	
	Cabozantinib	Hors AMM (cancer du rein et cancer du foie)	Hors AMM	
	Vandétanib	Hors AMM (cancer médullaire de la thyroïde)	Hors AMM	
BRAF V600 2 %	Dabrafénib	En association avec le tramétinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600	AMM NR*	
	Tramétinib	En association avec le dabrafénib dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600	AMM NR*	
NTRK 1 %	Larotrectinib	En monothérapie pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints d'une tumeur solide présentant une fusion du gène NTRK: • ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et • lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante	AMM	
MET Mutation exon 14 2 %	Capmatinib	CBNPC avancé ou métastatique porteur d'une mutation de c-MET affectant l'exon 14 chez les patients ayant déjà reçu une 1 ^{re} ligne de traitement et non éligibles à un essai clinique en cours en France	ATUn	
	Crizotinib	Hors AMM (CBNPC ALK+ ou ROS1+)	Hors AMM	

AMM: autorisation de mise sur le marché et remboursement dans l'indication ; AMMNR: autorisation de mise sur le marché et non-remboursement dans l'indication prédictée; ATUc: autorisation temporaire d'utilisation de cohorte; ATUn: autorisation temporaire d'utilisation nominative; hors AMM: hors autorisation d'utilisation, sur avis d'une RCP moléculaire régionale.

* Non remboursé en 1^{re} ligne; remboursement en 2^e ligne après échec d'une chimiothérapie ou immunothérapie (avis de la commission de la transparence de la HAS du 8 janvier 2020).

Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease

Oliver Distler, M.D., Kristin B. Highland, M.D., Martina Gahlemann, M.D., Arata Azuma, M.D., Aryeh Fischer, M.D., Maureen D. Mayes, M.D., Ganesh Raghu, M.D., Wiebke Sauter, Ph.D., Mannaig Girard, M.Sc., Margarida Alves, M.D., Emmanuelle Clerisme-Beaty, M.D., Susanne Stowasser, M.D., Kay Tetzlaff, M.D., Masataka Kuwana, M.D., and Toby M. Maher, M.D., for the SENSIS Trial Investigators*

Intro

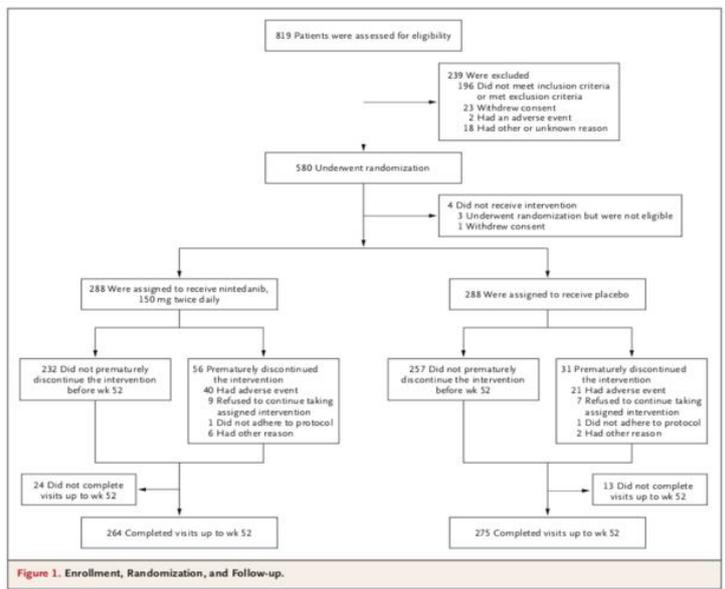
- **PID et HTAP** sont actuellement les 2 causes principales de mortalité dans la sclérodémie systémique (respectivement 33% et 28%).
- Les critères d'initiation du traitement spécifique de la PID associée à la sclérodémie **ne sont pas établis formellement**. Malgré que certains critères semblent prédire une progression (selon Cappelli S et al., 2015) : sujets âgés, patients noirs, PID d'apparition précoce, présence d'anticorps anti-Topo isomérase I.
- Dans la grande majorité des cas, pattern histopathologique de **type PINS** mais pattern **d'UIP possible** (bien que plus rare, et corrélé à un pronostic plus sombre)
- **Les traitements de fond actuels** (selon *PNDS 2017 Sclérodémie Systémique*) : Mycophénolate mofetil (1^{ère} intention), Cyclophosphamide IV (2^{ème} intention ou 1^{ère} intention dans formes rapidement évolutives ou de mauvais pronostic) +/- Corticoïdes à faibles doses (< 15mg/jour) en association aux immunosuppresseurs et Azathioprine = alternative en cas de contre-indications ou intolérance.
- **Pistes thérapeutiques** : Rituximab (à discuter en 3^{ème} intention), Abatacept, Tocilizumab, Immunoglobulines intraveineuses, Greffe de cellules souches hématopoïétiques, Pirfenidone et Nintedanib
- **Nintedanib** : inhibiteur intracellulaire de plusieurs tyrosines kinases, **traitement approuvé de la FPI**, permettant de réduire la progression de la pathologie en réduisant le taux de déclin de la CVF.
- A déjà fait ses preuves dans la FPI, avec les études **INPULSIS-1 et INPULSIS-2** : NINTEDANIB 150mg 2 fois par jour versus placebo pendant 52 semaines, avec critère de jugement principal = CVF à 52 semaines.

→ **Objectif** : DÉTERMINER L'EFFICACITÉ ET LA TOLÉRANCE DU NINTEDANIB CHEZ DES PATIENTS PRÉSENTANT UNE PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE DIFFUSE ASSOCIÉE À UNE SCLÉRODERMIE.

Méthodes

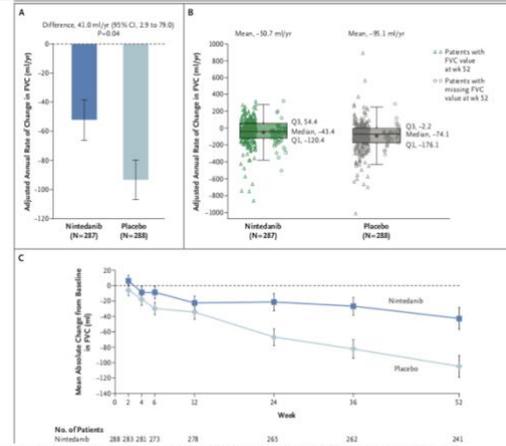
- Essai **randomisé, International** (32 pays), en double aveugle, contrôlé par un groupe placebo, en groupes parallèles
- Recrutement des patients de Novembre 2015 à Octobre 2017.
- **Critères D'ÉLIGIBILITÉ À L'INCLUSION** :
 - > 18 ans Diagnostic de sclérodémie systémique selon les critères ECR et ELAR, avec 1^{ère} manifestation hors syndrome de Raynaud, datant de moins de 7 ans
 - PID identifiée sur un scanner, datant de moins d'un an. Fibrose atteignant au moins 10% des champs pulmonaires.
 - CVF ≥ 40% de la valeur prédite et DLCOc comprise entre 30 et 89% de la valeur prédite
 - Patients recevant prednisone < 10mg/jour ou du mycophénolate mofetil ou du méthotrexate à dose stable depuis 6 mois pouvaient participer
- **Critères d'exclusion** : Altération du bilan hépatique (ASAT, ALAT, ou bilirubine >1,5N), Insuffisance rénale avec clairance de la créatinine <30ml/min (selon formule de Cockcroft et Gault), Insuffisance hépatique chronique, **Hypertension artérielle pulmonaire** (définie cliniquement ou échographiquement devant des signes d'insuffisance cardiaque droite, ou un antécédent de cathétérisme droit objectivant un index cardiaque <2L/min/m², ou nécessitant une thérapie parentérale par prostacycline), > 3 ulcérations digitales, antécédent de nécrose digitale, **Risque hémorragique** (predisposition génétique, nécessité de fibrinolyse, anticoagulation curative, haute dose d'antiplaquetaires, antécédent d'hémorragie cérébrale <12mois, de saignement digestif, urologique ...), Antécédent de crise sclérodémique rénale...

- **Randomisation selon un ratio 1-1 :**
 - Groupe ayant reçu 150 mg de Nintedanib, en prise orale, de manière bi-quotidienne
 - Groupe ayant reçu un placebo
 - Randomisation stratifiée selon la présence d'anticorps anti-topoisomérase I (associée à un déclin de la CVF)
- **Analyse statistique (Évaluation du critère de jugement principal à S52) :**
 - Tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement ou placebo (ITT modifiée)
 - Test bilatéral
 - Risque alpha = **0,05**
 - Variation de la CVF attendue = **70 -110mL**, réduction d'environ 50% (sur la base d'INPULSIS)
 - **260 patients par groupe, nécessaires**
 - Puissance = **90%**

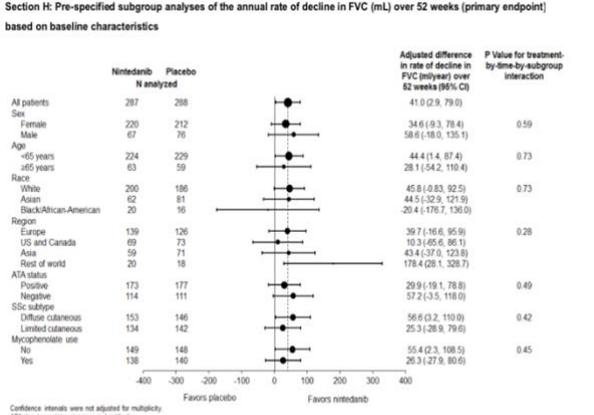


- **Principal :** **taux annuel de déclin de la CVF en mL/an, évalué à l'issue de 52 semaines**
- **Secondaires :** Variations absolues dans le score de Rodnan ; Variations absolues dans le score de St George ; Taux annuel de déclin de la CVF en % de la valeur prédite ; Variation absolue de la CVF en mL, à l'issue de la 52^{ème} semaine ; Variation absolue de la DLCO en % de la valeur prédite, à l'issue de la 52^{ème} semaine ; Variations absolues du nombre d'ulcérations digitales ; Délai avant la survenue d'un évènement mortel de toutes causes

- **Concernant la population :** Populations des 2 groupes **COMPARABLES**. 51,9% des patients présentaient une sclérodémie systémique cutanée diffuse, 48,1% une sclérose systémique cutanée limitée
- **Concernant le CJP :** **Taux annuel de déclin de la CVF :**
 - Plus bas dans le groupe nintedanib que dans le groupe placebo
 - (-52,4mL/an versus -93mL /an)
 - Différence de **41,0mL/an**
 - Avec p-value à **0,04**
 - ➔ **Résultat statistiquement significatif**



- **Concernant une analyse en sous-groupe :** **Déclin annuel de la CVF chez les patients recevant du MM :**
 - **Chez patients recevant du mycophénolate** = - 40,2mL dans le groupe nintedanib / - 66,5mL dans le groupe placebo
 - **Chez des patients n'ayant pas reçu de mycophénolate mofetil** : - 63,9 mL dans le groupe Nintedanib / -119,3mL dans le groupe placebo
- **Concernant les effets secondaires :**
 - Pourcentages de patients ayant présenté des effets secondaires similaires dans les 2 groupes
 - Mais plus d'arrêts d'intervention dans le groupe nintedanib
 - Mortalité équivalente dans les deux groupes



- **Points positifs**
 - Etude de grande envergure, randomisée, en double aveugle
 - Taux de déclin annuel de la CVF **significativement plus bas dans le groupe recevant du Nintedanib**
 - Tolérance du traitement similaire à celle constatée dans les essais INPULSIS, bien que effets secondaires gastro-intestinaux aient été plus rapportés chez des patients sclérodémique.
 - **Pas de différence dans le nombre d'ulcérations digitales** (malgré potentiel effet délétère sur la cicatrisation du nintedanib, étant un inhibiteur de facteur de croissance vasculaire endothéliale)



Discussion	Points négatifs	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Taux de déclin de la CVF chez les patients recevant placebo plus bas que ceux observés dans les essais INPULSIS chez des patients présentant des FPI (-93.3mL versus -223,5mL) ➤ Différence absolue au niveau du taux de déclin de la CVF entre les deux groupes observés dans l'étude (41mL) < différence attendue, utilisée pour le calcul du NSN (70mL) → justifiée par le mycophénolate (reçu par la moitié des patients (potentiel effet bénéfique du mycophénolate mofetil « masquant » l'action du nintedanib) et le taux de sclérose cutanée limitée. ➤ Exclusion des patients présentant une hypertension pulmonaire ➤ La baisse du déclin de la CVF n'est pas associée à une augmentation de la qualité de vie ➤ Pas d'effet bénéfique au niveau de la fibrose cutanée
Conclusion		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Etude statistiquement significative sur la réduction du taux de déclin de la CVF chez des patients présentant une PID associée à une sclérodémie, traitée pendant une année par Nintedanib ➤ Etude en ouvert en cours de recrutement pour évaluer la tolérance au long terme du traitement avec Nintedanib chez des patients présentant une PID associée à une sclérodémie.

2^{ème} article : Nintedanib dans les PID fibrosante de phénotype progressif en général (hors FPI)

→ **Etude INBUILD**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases

K.R. Flaherty, A.U. Wells, V. Cottin, A. Devaraj, S.L.F. Walsh, Y. Inoue, L. Richeldi, M. Kolb, K. Tetzlaff, S. Stowasser, C. Coeck, E. Clerisme-Beaty, B. Rosenstock, M. Quaresma, T. Haeufel, R.-G. Goeldner, R. Schlenker-Herceg, and K.K. Brown, for the INBUILD Trial Investigators*

Intro	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Etude SENSICIS statistiquement significative sur la réduction du taux de déclin de la CVF chez des patients présentant une PID associée à une sclérodémie, traitée un an par Nintedanib ➤ Objectif : ÉVALUER L'EFFICACITÉ ET LA TOLÉRANCE DU NINTEDANIB CHEZ DES PATIENTS PRÉSENTANT UNE PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE FIBROSANTE AVEC UN PHÉNOTYPE PROGRESSIF
Méthode	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Schéma de l'étude : Etude randomisée, en double aveugle, contrôlée avec groupe placebo , en groupes parallèles , multicentrique , internationale.. ➤ Recrutement réalisé de février 2017 à avril 2018 ➤ CRITÈRES D'INCLUSION : Patients majeurs, ayant un diagnostic de pneumopathie interstitielle fibrosante (avec un effort spécifique pour enrôler des non-FPI) <ul style="list-style-type: none"> • > 10 % du parenchyme pulmonaire présentant des lésions de fibrose • DÉFINITION DE LA PROGRESSION, dans les 24 mois précédents l'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Déclin relatif de la CVF d'au moins 10% par rapport à la valeur prédite , ▪ Déclin relatif de la CVF entre 5% et 10% par rapport à la valeur prédite + majoration de la dyspnée ou extension de la fibrose au scanner ▪ Majoration de la symptomatologie respiratoire et extension de la fibrose au scanner • CVF > ou = 45% de la valeur prédite et DLCOc compris entre 30 et 80% ➤ Critères d'exclusion des patients traités pas Azathioprine, ciclosporine , mycophénolate mofetil, tacrolimus , rituximab , cyclophosphamide ou corticoïdes oraux à > 20mg/jour (introduction de ces thérapeutiques était autorisée si détérioration respiratoire après 6 mois de traitement dans l'étude , à l'appréciation du clinicien)

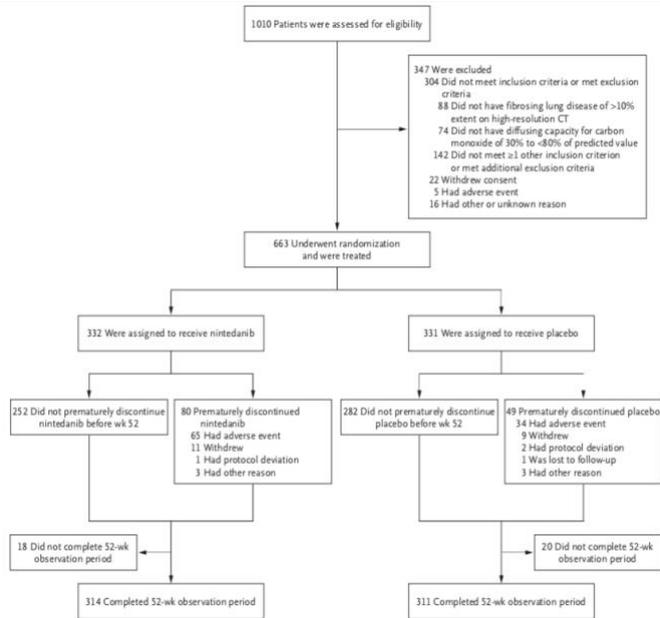


Figure 1. Enrollment and Randomization in the Overall Population.

	Nintedanib (n=332)	Placebo (n=331)
Hypersensitivity pneumonitis	84 (25.3)	89 (26.9)
Autoimmune ILDs	82 (24.7)	88 (26.6)
Rheumatoid arthritis-associated ILD	42 (12.7)	47 (14.2)
Systemic sclerosis-associated ILD	23 (6.9)	16 (4.8)
Mixed connective tissue disease-associated ILD	7 (2.1)	12 (3.6)
Other autoimmune ILDs	10 (3.0)	13 (3.9)
Idiopathic non-specific interstitial pneumonia	64 (19.3)	61 (18.4)
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	64 (19.3)	50 (15.1)
Other ILDs*	38 (11.4)	43 (13.0)

Data are no (%) of patients.

*Included sarcoidosis, exposure-related ILDs and selected other terms in "Other fibrosing ILDs".

ANALYSE STATISTIQUE :

- Tous les patients ayant reçu au moins une dose de Nintedanib ou placebo ont été évalués.
- 2 populations primaires :
 - Population globale de l'étude
 - Patients présentant un pattern scannographique UIP-like
- Déclin de la CVF attendu :
 - 75 à 100 mL/ an chez les patients avec UIP-like
 - 60 à 75 mL /an chez les autres pattern
- 600 patients nécessaires , dont 400 patients avec un pattern UIP -like
- Puissance de 90% pour détecter une différence de 100mL/an chez les patients avec pattern UIP-like, 92 mL/an dans la population globale

➤ **Principal** : taux annuel de déclin de la CVF, évalué après 1 an de traitement

➤ **Secondaires** :

- Variation absolue du score K-BILD à la semaine 52 (score d'auto-évaluation développé chez les patients présentant une ILD : évaluation de dyspnée et activité , facteurs psychosociologiques , symptômes thoraciques)
- Délai avant survenue de la première exacerbation aigue ou décès
- Délai avant décès de cause respiratoire
- Délai jusqu'à la progression
- Proportion de patients avec un déclin relatif de 10% de CVF
- Proportion de patients avec un déclin relatif de 5% de CVF
- Variation score de qualité de vie et de dyspnée (L-PF)

➤ Concernant la population : **Comparable dans les deux groupes**. Diagnostic le plus fréquent de PID : PHS (26% des patients) et pneumopathie interstitielle auto-immune (25,6%)

➤ **CONCERNANT LE CJP :**

- **Population globale :**
 - - 80,8 mL/ an dans le groupe Nintedanib
 - -187,8 mL/an dans le groupe placebo
- **Population de patients présentant un pattern UIP-like :**
 - - 82,9 mL/an dans le groupe Nintedanib
 - - 211mL/an dans le groupe placebo
- **Population de patients présentant un pattern non UIP :**
 - - 79,0 mL/an dans le groupe Nintedanib,
 - -154,2 mL/an dans le groupe placebo

➤ **CONCERNANT LES CJS :**

Table 2. Efficacy End Points.*

End Point	Nintedanib (N=332)	Placebo (N=331)	Difference (95% CI)
Primary end point			
Rate of decline in the FVC at 52 wk — ml/yr†			
Overall population	-80.8±15.1	-187.8±14.8	107.0 (65.4 to 148.5)‡
Patients with a UIP-like fibrotic pattern	-82.9±20.8	-211.1±20.5	128.2 (70.8 to 185.6)‡
Patients with other fibrotic patterns	-79.0±21.6	-154.2±21.2	75.3 (15.5 to 135.0)§
Main secondary end points			
Absolute change from baseline in total score on K-BILD questionnaire at 52 wk¶			
Overall population	0.55±0.60	-0.79±0.59	1.34 (-0.31 to 2.98)§
Patients with a UIP-like fibrotic pattern	0.75±0.80	-0.78±0.79	1.53 (-0.68 to 3.74)§
Acute exacerbation of interstitial lung disease or death at 52 wk — no. with event/total no. (%)			
Overall population	26/332 (7.8)	32/331 (9.7)	0.80 (0.48 to 1.34)§§
Patients with a UIP-like fibrotic pattern	17/206 (8.3)	25/206 (12.1)	0.67 (0.36 to 1.24)§§
Death at 52 wk — no. with event/total no. (%)			
Overall population	16/332 (4.8)	17/331 (5.1)	0.94 (0.47 to 1.86)§§
Patients with a UIP-like fibrotic pattern	11/206 (5.3)	16/206 (7.8)	0.68 (0.32 to 1.47)§§
Additional end points assessed during period until first database lock			
Acute exacerbation of interstitial lung disease or death — no. with event/total no. (%)			
Overall population	41/332 (12.3)	59/331 (17.8)	0.68 (0.46 to 1.01)§§
Patients with a UIP-like fibrotic pattern	28/206 (13.6)	44/206 (21.4)	0.61 (0.38 to 0.98)§§
Death — no. with event/total no. (%)			
Overall population	27/332 (8.1)	38/331 (11.5)	0.70 (0.43 to 1.15)§§
Patients with a UIP-like fibrotic pattern	20/206 (9.7)	31/206 (15.0)	0.63 (0.36 to 1.10)§§

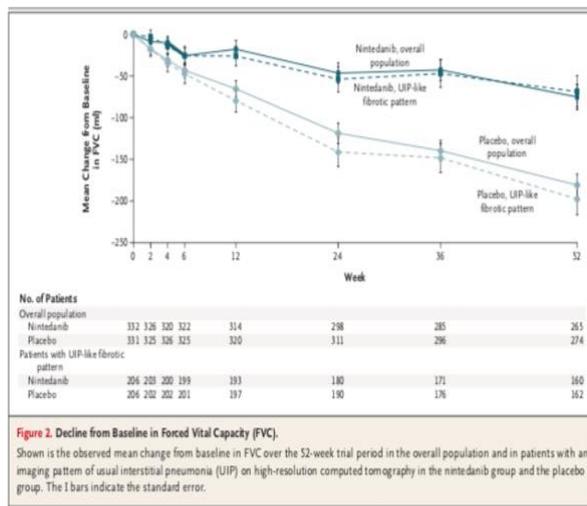


Figure 2. Decline from Baseline in Forced Vital Capacity (FVC).

Shown is the observed mean change from baseline in FVC over the 52-week trial period in the overall population and in patients with an imaging pattern of usual interstitial pneumonia (UIP) on high-resolution computed tomography in the nintedanib group and the placebo group. The I bars indicate the standard error.

Discussion

- Les patients recevant du Nintedanib ont **une progression plus lente** de la pneumopathie interstitielle pulmonaire que ceux recevant le placebo, comme prouvé par la réduction significative du taux annuel de déclin de la CVF dans le groupe traité
- **Ralentissement du déclin de la CVF sous Nintedanib INDÉPENDANT** du pattern scannographique
- Impact thérapeutique similaire à celui observé chez des patients atteints de FPI (études INPULSIS : différence de déclin entre les groupes de 109 mL vs 107 mL dans la population globale de INBUILD et 128,2mL chez les patients UIP like)
- **Même profil de tolérance et d'effets secondaires** que dans les études INPULSIS et SENSISC

Conclusion

- Nintedanib **permet de ralentir de manière significative le taux de progression de la pathologie interstitielle diffuse, indépendamment du pattern scannographique.**
- Pas de variation significative des mesures de qualité de vie, du délai de survenue d'exacerbation aigue, ou de la mortalité.

Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases—subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial

Athol J Wells, Kevin R Flaherty, Kevin K Brown, Yoshikazu Inoue, Anand Devaraj, Luca Richeldi, Teng Moua, Bruno Crestani, Wim A Wuyts, Susanne Stowasser, Manuel Quaresma, Rainer-Georg Goeldner, Rozsa Schlenker-Herceg, Martin Kolb on behalf of the INBUILD trial investigators*

Etude exploratoire des sous-groupes de l'étude INBUILD :

- Analyse du déclin de la CVF **entre les 9 sous-groupes** (basés sur diagnostic de PID), cf figure 1
- Analyse du déclin de la CVF entre les 5 sous-groupes : PHS, PID auto-immunes, PINS idiopathique, PID inclassables, autres PID (sarcoïdose...), cf figure 2

Intro

Figure S1. ILD diagnoses in 9 subgroups by ILD diagnosis noted in case report form (overall population).

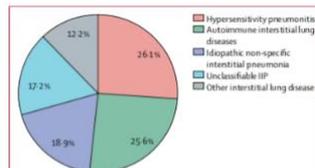
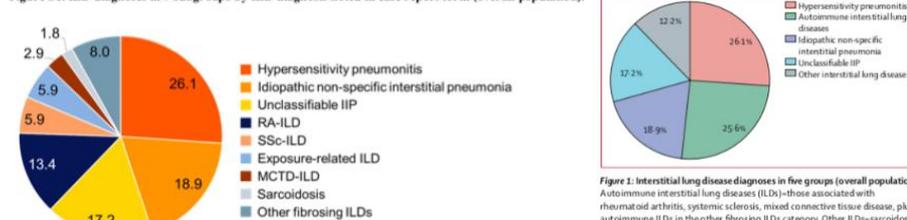


Figure 1. Interstitial lung disease diagnoses in five groups (overall population). Autoimmune interstitial lung diseases (ILDs)—those associated with rheumatoid arthritis, systemic sclerosis, mixed connective tissue disease, plus autoimmune ILDs in the other fibrosing ILDs category. Other ILDs—sarcoidosis, exposure-related ILDs and other terms in the other fibrosing ILDs category.

Résultats

- **Effet consistant du Nintedanib** dans la réduction du déclin de la CVF, observé dans tous les sous-groupes
- **Aucun groupe de diagnostic n'a conduit individuellement à l'effet global**
- **A noter** : pas de preuve statistique, analyses uniquement exploratoires ! Une quantification plus précise du bénéfice du Nintedanib dans chacune des pathologies interstitielles nécessiterait des études répétées de plus grande ampleur.

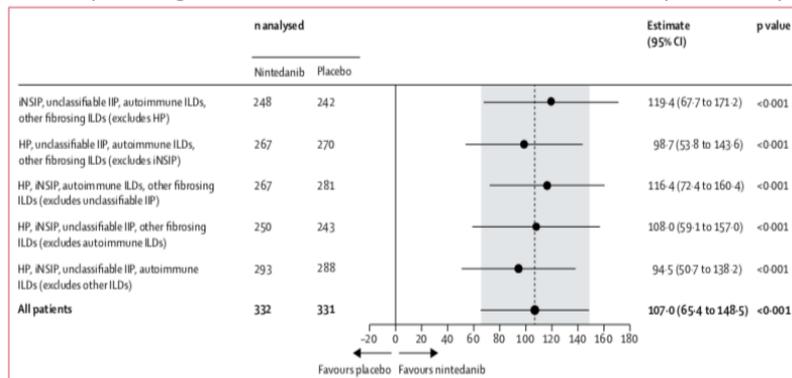


Figure 3. Annual rate of decline in forced vital capacity (mL/year) with one of the five groups by interstitial lung disease diagnosis excluded at a time (overall population). INSIP=idiopathic non-specific interstitial pneumonia. IIP=idiopathic interstitial pneumonia. ILD=interstitial lung disease. HP=hypersensitivity pneumonitis.

Cas clinique

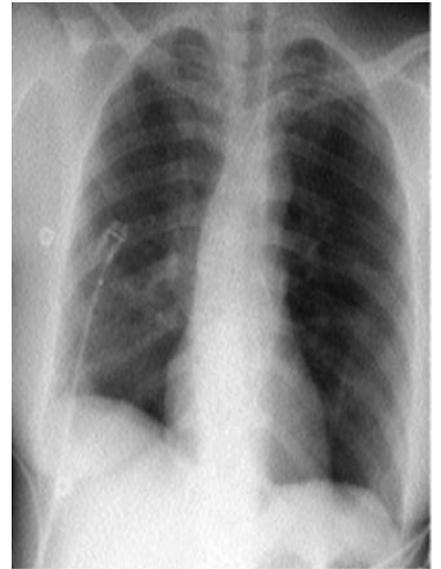
Un jeune homme de 24 ans, non tabagique, consulte au SAU pour **dyspnée d'apparition brutale**. Le diagnostic de pneumothorax gauche a été posé au SAU et il a été traité par la mise en place d'un drain thoracique puis transféré en Pneumologie pour surveillance et bilan étiologique.

A J4, le drain thoracique en aspiration **ne présente plus de bulles et n'oscille plus** mais malgré cela, la radiographie thoracique de contrôle au retrait du drain montre une **persistance d'une hyper clarté radiologique**.

De plus, votre externe vous rapporte que le patient aurait eu plusieurs épisodes d'infection pulmonaires dans son enfance.

Quelles sont les hypothèses possibles ??

- A. Syndrome de Swyer James
- B. Pneumothorax récidivant
- C. Syndrome de MacLeod
- D. Bulle géante
- E. Syndrome de Mounier Kuhn
- F. Syndrome de Williams Campbell



Réponses possibles : A, C et D

B est fausse, car le drain en aspiration ne bulle plus et n'oscille plus...

SYNDROME DE SWYER JAMES OU SYNDROME DE MAC LEOD

Tiré de l'article : « Syndrome de MacLeod et Pneumothorax : une source d'erreur diagnostique et thérapeutique de A Pham Dang et Al. » de la revue maladie respiratoire

➤ **Introduction** : Le **syndrome de Mac Leod** ou **syndrome de Swyer James** est un syndrome **rare** découvert dans les années 1950. Elle fut décrite en 1^{er} par le **Dr MacLeod** en Angleterre mais publié pour la première fois par le **Dr Swyer James** aux États-Unis. On parle donc de Syndrome de MacLeod au Royaume - Uni et de Syndrome de Swyer James en Amérique...



Figure 2. Radiographie pulmonaire à J7 du talaçage pleural : poumon gauche à la paroi, persistance d'une hyperclarté apicale gauche.

➤ **Définition** : Syndrome radiologique à évoquer devant une **hyperclarté unilatérale** liée à un piégeage d'air pouvant intéresser tout ou une partie d'un poumon.

➤ **Physiopathologie** : Épisodes **répétés** d'infection broncho-pulmonaire (adénovirus, VRS, rougeole, mycoplasme et BK) dans l'enfance à l'origine d'une inflation chronique des bronchioles à l'origine d'une **bronchiolite constrictive** qui réduit leur calibre et modifie les alvéoles. ➔ Hypoventilation puis diminution du flux sanguin avec involution des artères du territoire pulmonaire concerné ➔ Hyperclarté pulmonaire par **hypo perfusion locorégionale et piégeage aérique**.

➤ **Clinique** : Suspicion de pneumothorax récidivant. Peut se révéler par des épisodes de surinfections.

➤ **Diagnostic positif** :

• **TDM Thoracique (Gold Standard ++)** :

Hypodensité pulmonaire avec une diminution de la taille des vaisseaux pulmonaires centraux et périphériques et une modification du tissu alvéolaire sans destruction.

• **Scintigraphie de ventilation – perfusion** : pas

indispensable mais conforte le diagnostic en identifiant une région pulmonaire défectueuse en perfusion. Mais attention, le **défect en ventilation est inconstant** du fait d'une ventilation collatérale par les pores de Kohn et les canaux de Lambert.

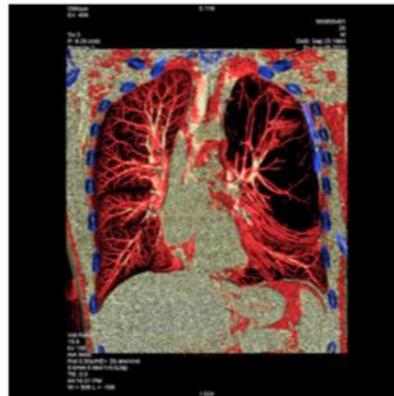


Figure 4. Angioscanner thoracique à J11 postopératoire, reconstruction frontale tridimensionnelle de la vascularisation pulmonaire. Hypoplasie artérielle pulmonaire au niveau du lobe supérieur gauche notamment dans le territoire du lobe Culmen.



Figure 3. Scanner thoracique non injecté à J7 du talaçage pleural, coupe axiale : poumon gauche à la paroi, large plage d'hypodensité parenchymateuse.

➤ **Diagnostic différentiel** : Pneumothorax, Emphysème pulmonaire (destruction de l'architecture pulmonaire normale et le plus souvent bilatérale) et hyperinflation d'aval lié à une obstruction bronchique proximal par un corps étranger (ne pas hésiter à faire une fibroscopie en cas de doute ++)

➤ **Traitement** : **Pas de consensus**. Chirurgie si symptomatique avec complications (pneumothorax) ou gêne fonctionnelle (hémoptysie, dyspnée)

SYNDROME DE MOUNIER KUHN OU TRACHÉOBRONCHOMÉGALIE

➤ **Définition** : **Dilatation marquée de la trachée et des bronches souches**. Elle s'associe souvent à des bronchectasies, des diverticules trachéaux et à des infections broncho pulmonaires récurrentes. Elle peut être concomitante d'une **polypose naso sinusienne** et un **syndrome polymalformatif** (Ptosis bilatéral, épicanthus et micrognathisme)

➤ **Épidémiologie** : Pathologie **rare ++**. Moins de 100 cas décrit. Touche surtout le jeune homme **entre 30-40 ans**

➤ **Physiopathologie** : Peu connue. Elle est principalement dû à une **dilatation lié à une anomalie des tissus élastiques et musculaires de la paroi trachéo bronchique**

➤ **Clinique** : Toux productives avec pneumopathies récurrentes. Possible hémoptysie. Évolution vers une bronchite chronique

➤ **Diagnostic >0** : **Scanner thoracique (Gold standard)**

- **Pour l'homme** : Augmentation du diamètre transversal et sagittal de la trachée **au-delà de 25 et 27 mm**, et/ou augmentation du diamètre de la bronche souche droite et gauche **au-delà de 18 et 21 mm**.
- **Pour la femme** : Mêmes mesures avec respectivement : **21,23,17,4 et 19,8 mm**
- Possible d'observer un **aspect festonné des voies aériennes** dilatées lié à une hernie du tissu musculaire de la bronche à travers les anneaux bronchiques cartilagineux.
- **!! Permet aussi de dresser un bilan des lésions associé** : des **bronchiectasies** sont fréquemment associées et des **lésions parenchymateuses plus ou moins sévères** peuvent être entretenus (atélectasie, pneumopathie, fibrose interstielle ou emphysème)

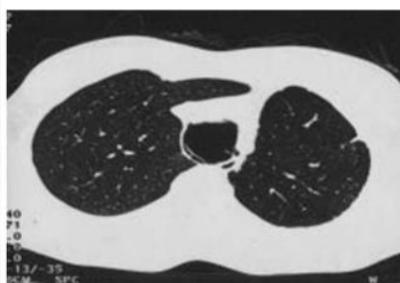
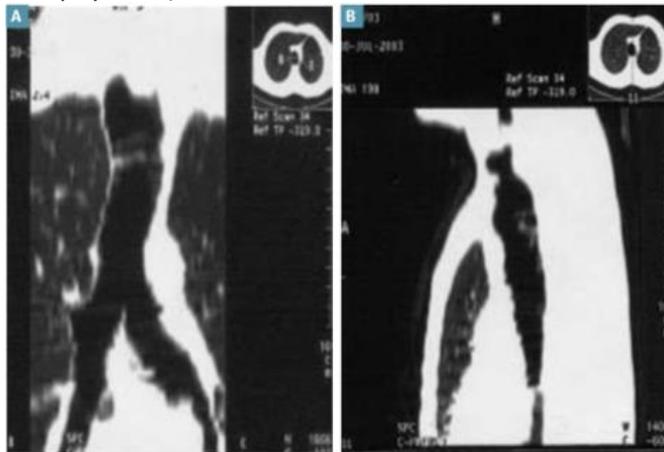


Figure 2. Scanner thoracique : coupe axiale en haute résolution et en fenêtre parenchymateuse passant par la trachée. Le diamètre transversal de la trachée est de 4 cm.

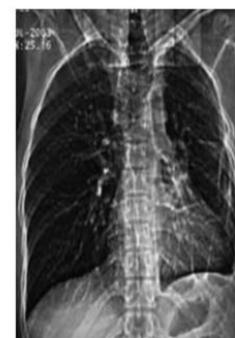


Figure 1. Radiographie du thorax numérisisée de face : élargissement de la darte trachéale et des deux bronches souches avec des opacités en bande de la base gauche.

Traitement : !! **Risque d'évolution majeur vers l'insuffisance respiratoire chronique**

➔ **Pierre angulaire** : **Kinésithérapie respiratoire et antibiothérapie adaptée en cas d'infection**. Possible PPC.

SYNDROME DE WILLIAMS- CAMPBELL

➤ Le syndrome de Williams-Campbell est une forme rare de bronchiectasies kystiques congénitales. Pour simplifier c'est, la forme **DISTALE** du syndrome de MOUNIER KUHN

➤ Le scanner est l'élément clef du diagnostic en montrant des bronchiectasies kystiques touchant les bronches **au-delà du troisième ordre** qui ont tendance à se collabés en expiration.

L'ancien site de l'AJPO 2 est de **nouveau ACTIF** (un tout nouveau avec de la bibliographie et une section spéciale adhérent devrait bientôt arriver !). Retrouvez toutes les annonces complètes à l'adresse suivante : <http://www.ajpo2.fr/wpaipo2/>

Postes hospitaliers à pourvoir

Assistant hospitalier – Bordeaux – CH Saint André

Recherche un onco-pneumologue titulaire du DES d'oncologie médicale ou du DES de pneumologie pour participer à la prise en charge des patients d'oncologie thoracique de routine et dans les essais.

Poste d'Assistant Spécialiste, disponible à partir de novembre 2020 pour une durée d'un an.

Le service est situé au centre-ville de Bordeaux, à l'hôpital Saint-André. L'Hôpital Saint-André dispose, en plus de l'oncologie médicale, d'un service d'urgences médicales, d'une réanimation médicale, d'un service de radiologie avec scanner et IRM, de services de médecine interne, d'un service de médecine vasculaire, de la dermatologie, d'un service de gériatrie et d'une importante pharmacie.

Le service : hospitalisation conventionnelle de 22 lits dont 4 LISP, un HDJ avec 20 à 25 séances par jour, et un plateau de consultation.

Nous accueillons 3 internes en hospitalisation conventionnelle, 3 internes en HDJ et 1 interne en consultation. Nous disposons également d'une équipe d'Attachées de Recherche Clinique, et de 3 IDEC.

Les activités oncologiques du service sont les suivantes : urologie, ORL, thorax, gynécologie, sénologie, tumeurs cérébrales, soins de support. L'activité d'oncologie thoracique est réalisée en lien avec le service de pneumologie, la chirurgie thoracique et la radiothérapie, et il y a 2 RCP dédiées par semaine (tumeurs localisées et tumeurs métastatiques).

→ **Contact** : Pr Alain Ravaud (alain.ravaud@chu-bordeaux.fr) ou le Dr Charlotte Domblides (charlotte.domblides@chu-bordeaux.fr).

ASSISTANT HOSPITALIER – PONTOISE – CH RENÉ DUBOS (CHRD)

Appartient au Groupement Hospitalier de Territoire Nord Ouest Val d'Oise (GHT NOVO) qui couvre tout l'Ouest du Val d'Oise et une partie du Nord de ce département.

Le service comprend : un secteur d'hospitalisation conventionnelle (HC) de 30 lits (recrutement se fait majoritairement à partir du service d'accueil des urgences (SAU), de la réanimation médico-chirurgicale ou directement à partir du domicile), un hôpital de jour (HDJ) pour bilan programmé (bilans de pneumopathies interstitielles diffuses), un hôpital de semaine (HDS) avec réalisation de polysomnographies du lundi au jeudi et une unité de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR).

Une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) d'Oncologie thoracique a lieu tous les lundis, un staff du service a lieu tous les vendredis, à l'occasion duquel sont discutés les dossiers complexes suivis dans le service.

Le GHT NOVO dispose d'une Unité de Soutien à la Recherche Clinique (USRC) très active.

Équipe médicale : 5 praticiens hospitaliers (PH) Equivalent Temps Plein (ETP), 2 PH 0.4 ETP, 2 internes DES de Pneumologie et 2 externes. Deux PH se rendent quotidiennement à Aincourt.

Le médecin Assistant aura la même activité que les PH, tous les médecins occupant les différents postes d'activité du service à tour de rôle. Cette activité aura lieu à 100% sur le site du CHRD.



CCA/AHU PNEUMOLOGIE – BOULOGNE BILLANCOURT – CHU AMBROISE PARÉ
– SERVICE PHYSIOLOGIE/ EFR



Recherche un/une candidat(e) CCA /AHU Pneumologue à partir du 1er novembre 2020.

Activités d'explorations fonctionnelles respiratoires et à l'exercice adultes/enfants, de consultations et d'explorations du sommeil avec collaborations étroites avec les services de pneumologie des hôpitaux Ambroise Paré et Bicêtre dans le cadre du DMU Thorinno (APHP.Paris Saclay) : avis, participations aux staffs, aux activités de recherche...

Activités d'enseignement de physiologie du PACES/PASS au L3 de l'université de Versailles Saint Quentin en Yvelines/ Paris Saclay.

Activités de recherche clinique et fondamentale au sein du DMU Thorinno et de l'Inserm U1179.

→ **Contact** : Pr Marcel Bonay, email : marcel.bonay@aphp.fr

POSTE HOSPITALIER – CHU CAEN

Recherche un/une pneumologue pour le service des explorations fonctionnelles. Ce poste pourra être construit en fonction des souhaits du candidat, il devra comporter un minimum de 50% d'ETP aux explorations fonctionnelles respiratoires (peut être un plein temps aux EFR ou un temps plein hospitalier partagé EFR avec une autre activité : réadaptation, ventilation, sommeil, etc... ou un temps partiel, ou des vacances).

Équipement : 3 postes de pléthysmographie et diffusion, VO2 avec bicyclette et tapis, gaz du sang, mesure du NO, 2 postes de bronchoprovocation, muscles respiratoires (sauf la mesure de pression transdiaphragmatique à acquérir)

L'équipe médicale : un praticien hospitalier temps plein (A. Mouadil), 9 techniciennes et IDE.

Points forts du service

- Développer l'activité que souhaiterait le candidat (par exemple mais ce ne sont que des exemples, réadaptation, allerge, exploration des muscles respiratoires, développer des liens plus forts avec les services cliniques etc. ...)
- Lien fort avec les autres services du CHU
- Vous pouvez être encadré et formé : pas d'autonomie nécessaire pour commencer

→ **Contact** : Amèle Mouadil mouadil-a@chu-caen.fr 06.72.23.10.38

POSTE AHU – CHU DE RENNES – JUIN 2020

Recherche AHU dès le 1^{er} novembre 2020 dans le service des EFR du CHU de Rennes. Possibilité de création à terme d'un poste de PH temps plein.

Poste principalement basé aux explorations fonctionnelles (EFR, EFX, tests d'hyperoxie, etc.) mais avec 1 à 2 demies journées possibles hors EFR (consultations [pneumo, allerge, tabaco] voire endoscopies).

Le service dispose entre autres d'un large recrutement de PID / maladies rares permettant le développement d'une expertise et d'éventuelles études dédiées.

→ **Contact** : Dr Guillot (GUILLOT Stephanie stephanie.guillot@chu-rennes.fr) et/ou le Pr Jouneau (JOUNEAU Stephane Stephane.JOUNEAU@chu-rennes.fr)

Poste de PH - CH de CHOLET, JUIN 2020 :

Poste de PH, temps plein pneumo-oncologie, à partir de septembre 2020.

Situé en Maine – et- Loire (à 45 min de Nantes et Angers, et de 1 h de la côte Atlantique). CH Cholet = plateau complet médical et chirurgical complet avec 693 lits et 165 places



Équipe : 5,4 ETP et 2 internes. Activité d'oncologie thoracique réalisé par 2 ETP

Service : 25 lits de court séjour, un lit de polysomnographie et 3 appareillages ambulatoires, 1 plateau HdJ partagé avec les autres spés (1400 séances pour l'onco pneumologie). Plateau technique médical d'exploration (endoscopie, EFR avec 2 cabines) et de consultations

Activité : Pneumologie générale, allergologie, tabacologie, oncologie thoracique et structure de réhabilitation respiratoire.

Implication forte dans l'activité de recherche clinique avec une unité d'URC (pharmacienne, 3 attachés de recherche clinique et une infirmière). 10 aines d'études d'onco-pneumologie en cours.

→ **Contact** : Dr Philippe MASSON, Tel : 02.42.49.69.07 / Mail : philippe.masson@ch-cholet.fr

CHU La REUNION, site Saint DENIS, 97400, MAI 2020 :

Deux postes de PHC pour renforcer l'équipe médicale en secteur d'hospitalisation pour la période de Juin à septembre, accueillant **des patients COVID positif**.

Équipe médicale de 8 médecins seniors au sein d'un service qui poursuit une activité en Pneumologie (Hospitalisation conventionnel, hôpital de jour de cancérologie, sommeil, EFR). Le secteur d'hospitalisation dont vous aurez la charge en partage avec les médecins du service est un secteur de 8 lits en chambre seul. Vous pourrez participer à l'ensemble des réunions du service et inter services.

→ **Contact** : Dr Gazaille, chef de service - virgile.gazaille@chu-reunion.fr ou Marie Annick Houël, attachée d'administration – marie-annick.houel@chu-reunion.fr – 02.62.35.90.06



Recherche aussi un PHC pour la création de **service PRÉ-COVID**, à compter du 1^{er} juin 2020.

Service de 10 lits : accueil des patients suspects en attente de PCR : 1,6 ETP

Possibilité de jumeler avec : Service médecine polyvalente 24 lits (dont 3 lits identifiés soins palliatifs): 3,5 ETP avec plage de consultation si besoin. Filière EP en ambulatoire. PASS (consultation) : 0,5 ETP

Équipe dynamique, jeune qui encadre thèse, enseignement à l'université.

Cadre de vie idéal pour qui aime jumeler randonnée et mer.

Rémunération PHC 4ème échelon + indemnité outremer de 40%, logement de fonction premier mois.

Contacts : Docteur Servane DI BERNARDO – servane.dibernardo@chu-reunion.fr – 02.62.90.55.88 ou 02.96.90.55.87 ou la Direction des Affaires Médicales (DAM) – marie-annick.houel@chu-reunion.fr - 02 62 35 90 06

CH DE PAU, FEVRIER 2020 :

Poste d'assistant de Pneumologie au CHU De PAU.

Équipe : 5 PH et 1 interne de DES

Service de 26 lits dont 3 HDS, 3 de sommeils et 6 lits d'HdJ. Possible Plateau technique complet (Ebus, polysomnographie...). Activité de recherche également (Essai IFCT, cohorte Asthme...). Bientôt centre de compétence pour l'asthme.

→ **Contact** : Guillaume.colin@ch-pau.fr / 05 59 92 47 23

Postes libéraux à pourvoir

CABINET DE PNEUMOLOGIE DU POINT MEDICAL à DIJON, juillet 2020 :

RECHERCHE 1 PNEUMOLOGUE (association SCM)

Activité libérale au cabinet : Pléthysmographie, radiographie, Gaz du sang, polygraphie respiratoire, allergologie



respiratoire

Activité hospitalière (CHU Hôpital privé Dijon bourgogne) : endoscopie bronchique

→ **Contact** : Dr Nathalie Tupin dr-tupin@wanadoo.fr 0380703840

CABINET DE PNEUMOLOGIE – RENNES – JUIN 2021 (DÉPART EN RETRAITE)

En raison de mon départ en retraite, fin juin 2021, je cherche un successeur. Je travaille au sein d'un cabinet de pneumologie libérale, à Rennes, comportant huit associés et trois collaboratrices.

Nous pratiquons la pneumologie dans toutes ses différentes activités : consultations, hospitalisations, oncologie et chimiothérapie, fibroscopie, EFR, écho-endoscopie, sommeil (polygraphie et polysomnographie), ventilation de domicile, hôpital de jour, réhabilitation respiratoire.

Le cabinet est situé dans une clinique (Clinique Saint-Laurent) d'environ 350 lits : pneumologie, cardiologie (urgences cardiologiques, coronarographie, rythmologie, etc.), chirurgie thoracique (dont oncologie), orthopédie, médecine polyvalente, soins de suite, unité de psychiatrie comportant de l'addictologie et tabacologie. La clinique comporte également un cabinet de pédiatrie et d'allergologie.

Nous recherchons un successeur temps plein (cinq jours par semaine). Association de type SELARL. Participation aux astreintes de pneumologie des week-ends (environ 7 WE par an).

→ **Contact** : Dr Vincent MASSART : massart.vincent@orange.fr

CABINET LIBERAL SAINT MALO, mai 2020

Étant actuellement en arrêt maladie, je recherche un (e) Remplaçant(e) pour les 3 mois qui viennent en cabinet libéral à Saint-Malo avec un associé, un secrétariat et tout le plateau technique nécessaire.

Merci de me contacter par mail à

claireyvon84@gmail.com

Dr Yvon Claire [3, rue maison neuve](#), 35430 Saint-Malo

POSTE DE REMPLACEMENT, Cabinet PARIS 75005 :

Cherche un remplaçant **dès que possible** pour cabinet à PARIS V jusqu'à début janvier 2021.

Le cabinet est agréable et dynamique avec équipe large (gynécologue, gastroentérologue, psychiatre, psychologue et ostéopathe). Un chirurgien de la main et un chirurgien maxillo-facial vont bientôt nous rejoindre.

Informatisation avec dossiers médicaux sur crossway. Prise de rendez-vous en ligne par doctolib, plateforme téléphonique à distance et une secrétaire pour l'accueil des patients. Équipée d'une cabine EFR, d'un automate de gaz du sang et de 2 polygraphes

→ **Contact** : Dr Diane CHEVALIER : 06.78.29.47.98.

BREST LIBERAL PNEUMOLOGUE cède cabinet cause (retraite), février 2020 :



ACTIVITE : Pneumologie tout-venant uniquement sur demande du médecin généraliste. Pas d'accès direct des patients. Potentiel d'activité départementale à développer. Très bons contacts avec les services de pneumologie CHU et HIA voisins...RCP, réhabilitation...Ni garde ni astreinte. Liberté totale de planning... 6 semaines de congés /an...

LOCAUX : neufs 2019, spacieux, en colocation avec 2 autres pneumologues non associés dans maison médicale spécialisée multidisciplinaire dont chirurgiens thoraciques, angiologues, ORL, Laboratoire biologie...située en face d'une polyclinique médico-chirurgicale (chirurgie thoracique vasculaire, bariatrique, réa, urgences 24/24, cardiologie interventionnelle, scanner, oncologie, chimiothérapie, radiothérapie...)

PERSONNEL : temps partiel 1 secrétaire et 1 technicienne.

MATERIEL : dossiers informatisés depuis plus de 20 ans (Axisanté), reconnaissance vocale, postes en réseau, radiologie numérisée partagée avec les 2 autres pneumologues, 1 cabine EFR neuve avec TCO, gaz du sang, 1 échographe portable, tests allergie...2 polygraphes Cidelec ...1 vacation par semaine pour fibroscopie, échocardiographie bronchique, ponction pleurale au bloc de la clinique qui est propriétaire du matériel.

PROPOSITION : reprise du matériel, sans rachat de patientèle...les revenus sont assurés dès le 1^{er} mois de travail 😊)) même à temps partiel ...

➔ **CONTACT** : Bernard BAUDET 06.81.65.99.66 ou bernard.baudet22@wanadoo.fr

NOUVELLE CLINIQUE LA CROIX DU SUD A TOULOUSE :

Recherche remplacement ou collaboration en vue d'une association à temps plein ou partiel

Emploi du temps : aménageable pour les consultations, astreintes de semaine et de week-end partagées par 6 praticiens.

Rémunération : dépend du mode d'exercice. Les associés exerçant sans partage d'honoraires, ils s'engagent à garantir une rémunération à l'associé entrant.

Projet médical vise à développer les compétences de chacun au sein d'une équipe soudée dans un établissement moderne ou exercent près de 200 praticiens.

Service :

- Activité de consultation, dotée d'un plateau technique complet, exclusivement alimentée par un solide réseau de correspondants généralistes (délai approprié, bilans en externe, suivi collaboratif)
- Hospitalisation programmée, ambulatoire ou de courte durée
- Urgences accueillies par urgentiste 24/24 en relation avec l'astreinte de pneumologie
- Unité de surveillance continue et Réanimation

➔ **Contact** : pneumolcds@gmail.com, 0532027150, Bâtiment des consultations, 52bis chemin de Ribaute 31130 QUINT FONSEGRIVES

