

Numéro
03
Janvier 2024

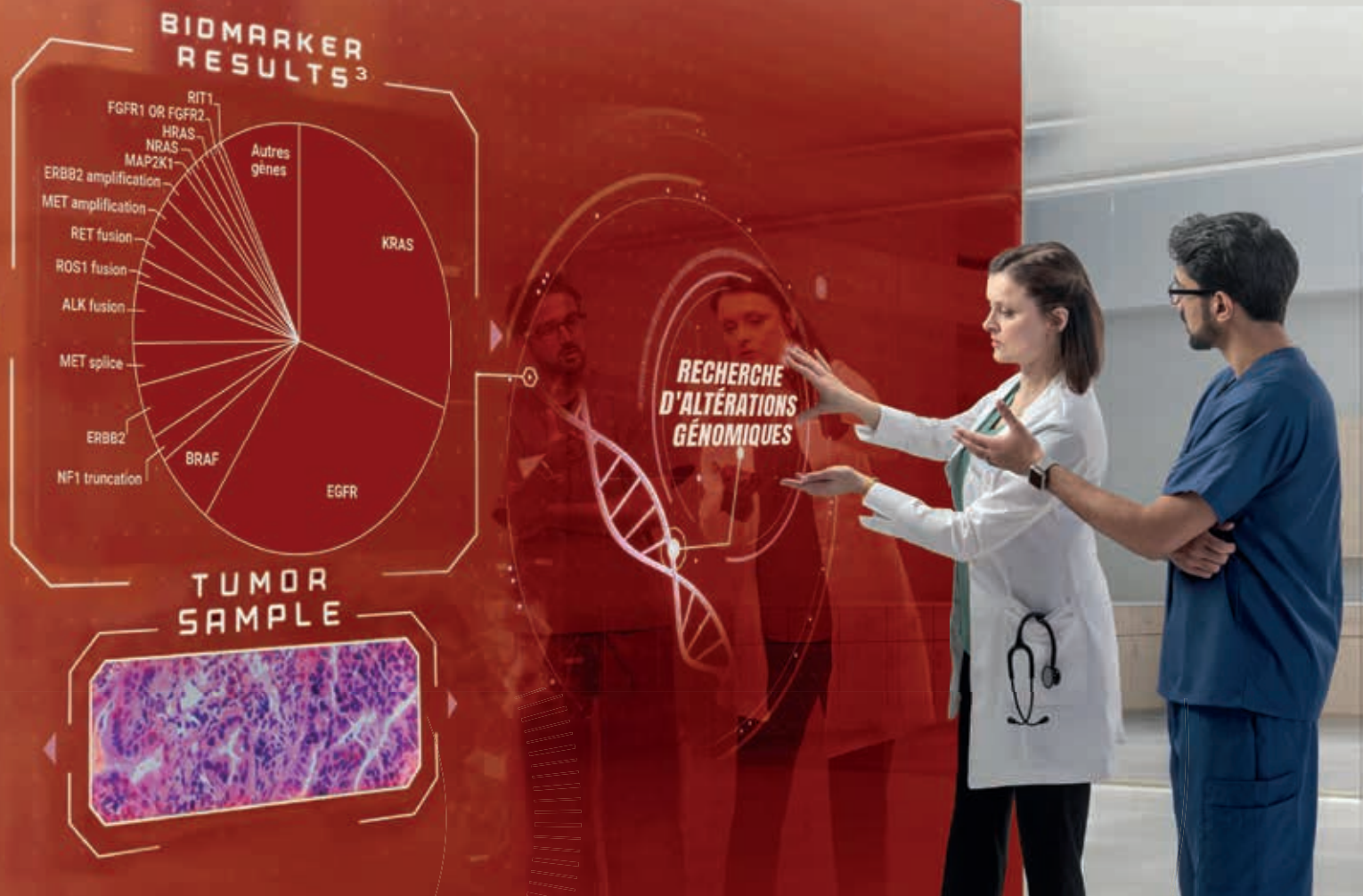
LA
REVUE DU **JEUNE**
PNEUMOLOGUE

***Point sur les
neoplasies
neuroendocrines***

***Actualité :
Vaccination VRS***

***Le Top des articles
2022-2023***

***Les CBNPC avec
réarrangement ALK***



L'essor de la médecine de précision dans les cancers broncho-pulmonaires

Le phénomène d'addiction oncogénique concerne un nombre important de cancers broncho-pulmonaires et justifie une recherche systématique et étendue des altérations pouvant être ciblées.¹

Les options thérapeutiques sont aujourd'hui multiples pour les patients présentant un CBNPC et reposent sur les caractéristiques moléculaires de la tumeur.

On estime ainsi à environ 40 % la proportion de patients caucasiens présentant un CBNPC de type non épidermoïde et de stade métastatique ou localement avancé pouvant bénéficier d'une thérapie ciblée.²

Etes-vous prêts pour la recherche systématique d'altérations génomiques ?

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

Références:

1. Blons H, et al. Revue des maladies respiratoires 2023;15:eS1-eS12
2. C. Mascaux, et al. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2023) 15, 2S39-2S4
3. Skoulidis F et al. Nat Rev Cancer. 2019 Sep;19(9):495-509.

PP-SE-FR-0185 - Octobre 2023 - ©Lilly. Tous droits de reproduction réservés.

Lilly France 24 boulevard Vital Bouhot - CS 50004 - 92521 Neuilly sur Seine - Cedex (FRANCE) - Tél. : 01 55 49 34 34
 Fax : 01 41 44 02 47 - www.lilly.fr - Société par Actions Simplifiée - R.C.S. Nanterre B 609 849 153.





L'AJPO2 RECRUTE !

Qui dit nouvelle année... Dit quelques changements au sein de l'AJPO2 ! Seul ou en binôme n'hésitez pas à nous rejoindre sur l'un des postes ci-dessous !

De nombreux projets sont en cours de développement avec comme objectif premier de favoriser la formation (webinaires, accès aux congrès, revue) et les interactions entre les jeunes pneumologues français.

VP REVUE DU JEUNE PNEUMOLOGUE

Rôle : Réunion de préparation, proposition d'idées / choix des thèmes en collaboration avec le comité de rédaction, récupération des articles, relecture, lien avec Réseau Pro Santé pour l'impression et la distribution de la revue.

Organisation : 2 numéros par an (janvier et juin/juillet).

Temps nécessaire : Temps de préparation = environ 2 demi-journées, temps de récupération des textes = quelques relance / mails, relecture = environ 2 demi-journées.

Contact : Marina GUEÇAMBURU, revuedujeunepneumologue@gmail.com



VP WEBINAIRE

Rôle : Organisation de webinaires en collaboration avec d'autres spécialités : sélection des intervenants, envoi de mails, choix d'une date, des thèmes abordés, etc.

Organisation : Nombre de webinaires variables (objectif 1 tous les 2 mois).

Temps nécessaire : Environ 1h par semaine, variable selon le nombre de mail et/ou réunion de préparation.

Contact : Farah MESLI, farah.mesli@aphp.fr



VP ÉVÈNEMENTIEL

Rôle : Organisation de la soirée du CPLF (+/- autres événements) collaboration et discussion avec les partenaires, choix du bar, des activités. Communication de la soirée.

Temps nécessaire : Réunions et appels de novembre à janvier, disponibilité sur place +/- participation ponctuelle à d'autres événements AJPO2.

Contact : Farah MESLI, farah.mesli@aphp.fr



VP WEBMASTER

Rôle : Gestion du site web de l'AJPO2, gestion des problèmes de connexion etc. Nous sommes ouverts à toutes suggestions pour modification/amélioration du site.

Temps nécessaire : Variable selon périodes de l'année et l'implication du VP.

Contact : webmaster.ajpo2@gmail.com, secretaire.ajpo2@gmail.com



Pulmon@ir

Un souffle d'inspiration
et de connaissances



Quoi?

Thèmes variés, travaillés et validés par un comité scientifique et soutenu par l'AJPO2*

Qui?

L'ensemble des acteurs de la pneumologie hospitalière

Quand?

Rendez-vous mensuel en distanciel, puis en replay sur GSKpro.com ou via le Qrcode ci-dessous

- Vous voulez en savoir plus?
- Découvrir le programme et les replay?
- Où vous inscrire à la prochaine session?

*L'association des internes et jeunes chefs de Pneumologie.

Flashez-moi



GSK

NP-FR-CAU-PRSR-230001- V1 Novembre 2023 © 2023 Groupe GSK ou ses concédants



SOMMAIRE

- 8** **RAPPORT D'ACTIVITÉ AJPO2 POUR L'ANNÉE 2023**
Dimitri LEITE FERREIRA
- 10** **LE TOP DES ARTICLES 2022-2023**
Antoine BEAUVAIS, Valentin MANDIN et Angélique LECLERC
- 20** **LA REVUE DE PRESSE DES ACTUALITÉS**
Ali CHOUR
- 23** **POINT SUR...**
Les CBNPC avec réarrangement ALK
Gaspard NAULEAU, Pascal WANG
- 27** **CAS CLINIQUE**
Mauvaise évolution d'une PID aiguë : La nocardiose disséminée
Natalie AVIGNON
- 32** **LE GUIDE DES VILLES**
La pneumologie au cœur des volcans
Lucien JURET
- 34** **PORTRAIT D'UN CORPS DE MÉTIER**
Le conseiller médical d'environnement intérieur (CMEI)
Romain HABEAU
- 36** **POINT SUR...**
Les neoplasies neuroendocrines bronchiques
Camille CHAUTEMPS
- 41** **TÉMOIGNAGE DE PATIENT**
La Mariposa
Eloïse NOISETTE
- 44** **LE JEU DE LA FIN**
Léa RIEAU-ARTUR
- 45** **LES ANNONCES DE RECRUTEMENT**



AJPO2 - Association des jeunes pneumologues de France
<https://ajpo2.org/www/>

@AJPO2



Rédactrice en chef : Marina GUEÇAMBURU (Bordeaux)

Comité de rédaction : Dimitri LEITE FERREIRA (Caen) - Valentin MANDIN (Nantes) - Natalie AVIGNON (Paris) - Angélique LECLERC (Nantes) - Léa RIEAU-ARTUR (Paris) - Camille CHAUTEMPS (Bordeaux) - Pascal WANG (Paris), Lucien JURET (Clermont Ferrand) - Gaspard NAULAUD (Paris) - Ali CHOUR (Lyon) - Antoine BEAUVAIS (Paris)

Régie publicitaire

Réseau Pro Santé

M. TABTAB Kamel, Directeur - 14, Rue Commines - 75003 Paris

Tél. : 01 53 09 90 05 - Email : contact@reseauprosante.fr

Web : www.reseauprosante.fr

Maquette & Mise en page

We Atipik - www.weatipik.com



ISSN : En cours

Fabrication et impression en UE.

Toute reproduction, même partielle, est soumise à l'autorisation de l'éditeur et de la régie publicitaire. Les annonceurs sont seuls responsables du contenu de leur annonce.

NOUVEAU

Chiesi Hephai

**UNE NOUVELLE SOLUTION
POUR UNE BONNE UTILISATION !**

Hephai, une solution digitale éducative pour les patients afin d'améliorer l'utilisation des dispositifs d'inhalation.



Découvrez le site Hephai en flashant le QR code



Hephai est également disponible sur



Innovair®

dipropionate de béclométasone/
fumarate de formotérol
100/6 µg/dose - solution pour inhalation
200/6 µg/dose - solution pour inhalation



Innovair® NEXThaler®

dipropionate de béclométasone/
fumarate de formotérol
100/6 µg/inhalation - poudre pour inhalation
200/6 µg/inhalation - poudre pour inhalation

Traitement continu chez l'adulte de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée : • chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande » ou • chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Traitement de deuxième intention.

NOTE : INNOVAIR® SPRAY® 200/6 µg/dose et INNOVAIR® NEXTHALER® 200/6 µg/inhalation ne correspondent pas au traitement de la crise d'asthme aiguë. Seuls INNOVAIR® SPRAY 100/6 µg/dose et INNOVAIR® NEXTHALER® 100/6 µg/inhalation peuvent être utilisés en traitement continu de fond et en cas de besoin pour soulager les symptômes de l'asthme.

• Liste I. Médicament agréé aux collectivités. Remb. Séc. Soc. 65%.



Pour une information complète sur Innovair® et Innovair® Nexthaler®, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique des médicaments en flashant ce QR code, ou directement sur le site internet : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Trimbow®

dipropionate de béclométasone/
fumarate de formotérol/glycopyrronium
87/5/9 µg/dose - solution pour inhalation
172/5/9 µg/dose - solution pour inhalation



Asthme

Traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthme ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et un corticoïde inhalé administré : • à une dose moyenne (pour Trimbow® 87/5/9 µg/dose), ou • à une dose élevée (pour Trimbow® 172/5/9 µg/dose), et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente.¹ La prise en charge est subordonnée à une prescription initiale réalisée en concertation avec un pneumologue.²

Trimbow®

dipropionate de béclométasone/
fumarate de formotérol/glycopyrronium
87/5/9 µg/dose - solution pour inhalation
88/5/9 µg/dose - poudre pour inhalation



BPCO

Traitement continu de la Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante : • par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action (CSI/LABA) ou • par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LABA/LAMA). (Voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP pour les résultats obtenus sur les symptômes de BPCO et la prévention des exacerbations).¹

Dans ses indications, seule la BPCO sévère pourra être prise en charge en termes de remboursement et d'agrément aux collectivités.²

La HAS recommande que la prescription initiale peut être instaurée par tout médecin sous réserve de la réalisation d'une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) confirmant l'existence d'un trouble ventilatoire obstructif, dans l'année précédant l'instauration du traitement par cette spécialité ; un suivi par un pneumologue doit être réalisé dans l'année suivant la prescription initiale.²

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

Pour une information complète sur ces médicaments, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique des médicaments en flashant ce QR code, ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



• Liste I - Médicament soumis à prescription médicale.
• Remboursé Séc. Soc. 30% - Agréé aux collectivités.²

² Avis de la commission de Transparence : 07/07/2021 pour l'asthme, 21/06/2023 pour la BPCO (sous réserve Publication au Journal Officiel (JO). Le JO en vigueur mentionne que la primoprescription doit être réalisée par un pneumologue).
1. RCP Trimbow®.



DITORIAL

“

Chèr(e)s lectrices et lecteurs,

C'est avec un grand plaisir que l'AJPO2 (« Association des Jeunes Pneumologues de France ») vous présente le troisième numéro de « la Revue du Jeune Pneumologue » créée par les jeunes et pour les jeunes pneumologues de France.

Comme dans chaque numéro, afin de poursuivre dans notre dynamique pédagogique, vous trouverez une synthèse des articles scientifiques phares de l'année écoulée. Notre rubrique « revue des actualités » sera consacrée à un point majeur qu'est la vaccination VRS : les différents vaccins autorisés, en cours de développement ainsi que leur mécanisme d'action seront résumés.

Côté oncologie, une revue de la physiopathologie, des méthodes diagnostiques et des traitements des cancers du poumon avec réarrangement ALK sera présentée. Ensuite, le témoignage d'Eloïse Noisette et la présentation de son projet de tour du monde pour la recherche sur les tumeurs endocrines, La Mariposa, seront l'occasion de faire des rappels et sensibiliser l'ensemble des jeunes pneumologues sur ces pathologies.

Enfin, vous découvrirez un nouveau cas clinique et le métier essentiel et passionnant de conseiller médical en environnement intérieur.

N'ayez crainte, vous trouverez cette fois encore, une petite surprise en fin de revue !

Nous tenons à remercier l'ensemble des participants à la fois rédacteurs/rédactrices mais aussi relecteurs/relectrices. En effet, la création de cette revue n'aurait pas été possible sans l'aide des membres du bureau de l'AJPO2 et de ses adhérents.

Si vous souhaitez participer aux prochains numéros, n'hésitez pas à nous contacter : revuedujeunepneumologue@gmail.com

En vous souhaitant une très bonne lecture,

”

Marina GUEÇAMBURU

Rédactrice en chef



APPORT D'ACTIVITÉ AJPO2 POUR L'ANNÉE 2023



Dimitri LEITE FERREIRA
Président de l'AJPO2
CHU de Caen

CONGRÈS CPLF

L'AJPO2 a très bien commencé l'année 2023 avec une nouvelle fois l'organisation d'une session lors du 27^e Congrès de Pneumologie de Langue Française (CPLF) organisé à Marseille. Celle-ci a été co-animée par le Pr Hery-Arnaud Geneviève (PU-PH de Bactériologie à Brest) et Mesli Farah (interne à Paris).

Elle avait pour titre : « Microbiote : une réalité à explorer ? » centrée sur le rôle du microbiote dans les pathologies pulmonaires. Les différentes thématiques abordées par d'excellents orateurs étaient : « le concept de microbiote : où en est-on ? » par le Dr LEPAGE Patricia (Jouy-En- Josas), « le microbiote dans l'asthme » par le Dr MARTIN Clémence (Paris) et enfin « le microbiote dans le cancer bronchique » par le Pr ZALCMAN Gérard (Paris). Cette session fut une réussite avec près de 156 participants dont 137 en présentiel. De plus, avec l'aide de la SPLF, du CHPG ainsi que de nos partenaires, nous avons pu rembourser l'inscription et/ou le déplacement de 122 adhérents. Cet évènement a aussi été marqué par le retour de la grande soirée de l'AJPO2 financée en grande partie par notre partenaire Oxyvie. Cette soirée a été un grand succès et plus de 120 personnes ont pu participer à la distribution de différents lots et cadeaux lors d'une tombola.

RENOUVELLEMENT DU BUREAU

Pour cette année, le rôle de Président était de nouveau assuré par Leite Ferreira Dimitri (Caen) et le rôle de Secrétaire général par Wang Pascal (Paris). La trésorière restait Clémence Roussel (Rouen), le webmaster El Husseini Kinan (Paris), le responsable référent des villes Mayenga Marie (Paris), le responsable CPLF – Webinaire : Mesli Farah, le VP communication Messekher Merouane (Toulouse) et Juret Lucien (Clermont-Ferrand) s'occupait à nouveau des Newsletters. Le bureau de l'année 2022 s'est aussi vu renforcé par de nouvelles recrues dans un projet futur de transition en douceur : Gueçamburu Marina (Bordeaux) pour la gestion de la revue du jeune pneumologue, Rieau-Artur Léa (Paris) qui devenait secrétaire adjointe et plus récemment Scatoli Lucie (Dijon) qui va prochainement succéder à Mayenga Marie.

FORMULE D'ADHÉSION PNEUMOBX, BRONCHIOLE ET ALVÉOLE

L'association continue sa progression avec une augmentation de 11 % de son nombre d'adhésion comparative-ment à 2022. Nous comptons 369 adhérents pour cette année avec environ 80 % d'internes et 20 % de jeunes pneumologues (assistants, jeunes PH et libéraux).

REPRÉSENTATION DES INTERNES

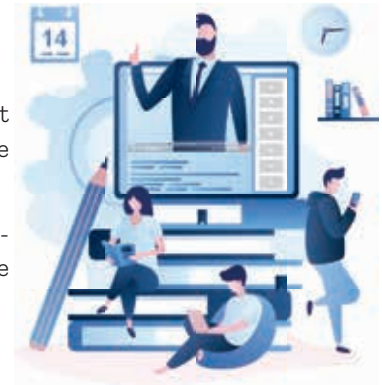
L'AJPO2 a toujours un rôle de représentation des internes avec le Groupe de Travail « Représentation des internes, CCA, jeunes PH et libéraux » au sein du Conseil d'Administration (CA) de la SPLF. Deux membres ont été élus en 2022 : Pierret Thomas (Lyon) et Messekher Merouane (Toulouse). Ces derniers continuent de voter lors des prises de décision des réunions du CA.

Le Président a pu participer à différentes réunions notamment au **Comité de suivi du troisième cycle des spécialités médicales** en mars où des discussions sur la localisation des stages, les inter-CHU, l'offre de formation ont eu lieu et le point de vue des différents référents internes de villes a pu être remonté. L'AJPO2 était également représenté à l'AG du **Collège des Enseignants de Pneumologie (CEP)** en novembre.

AIDE À LA FORMATION

Nouveauté pour cette année, l'AJPO2 est fier d'avoir pu participer au financement de l'ERS d'environ une dizaine de membres qui avait une communication orale ou poster lors de son congrès à Milan.

Les membres du bureau ont également participé aux différentes réunions d'information sur la pneumologie afin de faciliter l'aide au choix de la Pneumologie pour les futures internes.



PARTICIPATION AUX 19^{ÈMES} JOURNÉES DU SoFOG



L'AJPO2 est représenté lors des 19^{èmes} journées du SoFOG qui est la Société Francophone d'Onco-Gériatrie. En effet, lors du congrès à Marseille, une session modérée par les jeunes SPLF – SoFOG est organisée avec trois orateurs qui vont pouvoir présenter leurs travaux sur : l'optimisation de la planification chirurgicale des tumeurs bronchiques du sujet âgé, la chirurgie versus radiothérapie stéréotaxique chez les sujets âgés de plus de 75 ans atteints de tumeurs bronchiques

localisées et les déterminants de l'efficacité et de la tolérance d'une chimiothérapie adjuvante chez les sujets âgés atteints de tumeurs bronchiques localisées.

LA REVUE DU JEUNE PNEUMOLOGUE

Pour finir, l'AJPO2 continue de développer sa revue « La Revue du Jeune Pneumologue ». Deux numéros ont pu être édités pour l'année 2023 avec des thématiques incontournables : le top des articles, la revue de presse des actualités, le guide des villes avec la représentation d'une ville de DES, la présentation d'une association ou le portrait d'un corps de métier en lien avec la Pneumologie.

Nous sommes persuadés que cette revue va continuer à se développer et gagner en qualité d'année en année avec votre participation.



L'AJPO2 veut poursuivre également son développement avec un bureau en plein renouvellement. De nouveaux projets sont en cours d'élaboration toujours au service des internes de pneumologie francophones.

De plus, les inscriptions pour l'année 2024 sont ouvertes : vous pouvez flasher le QR Code.





TOP DES ARTICLES 2022-2023

L'ESSAI BOREAS

LE DUPILUMAB DANS LA BPCO AVEC INFLAMMATION T2, DÉTERMINÉE PAR LE TAUX D'ÉOSINOPHILES

S.P. Bhatt, K.F. Rabe, N.A. Hanania, C.F. Vogelmeier, J. Cole, M. Bafadhel, S.A. Christenson, A. Papi, D. Singh, E. Laws, L.P. Mannent, N. Patel, H.W. Staudinger, G.D. Yancopoulos, E.R. Mortensen, B. Akinlade, J. Maloney, X. Lu, D. Bauer, A. Bansal, L.B. Robinson, and R.M. Abdulai, for the BOREAS Investigators

Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med.* 20 juill 2023;389(3):205-14.



Antoine BEAUVAIS

Interne
Service de Pneumologie A
CHU Bichat - Claude-Bernard,
Paris

Relecture

Dr Mathilde LE BRUN

CCA
Service de Pneumologie A
CHU Bichat - Claude-Bernard,
Paris

L'inflammation de type 2 (T2) est caractérisée par la production des cytokines IL-4, IL-5, IL-13, la sécrétion des alarmines TSLP, IL-33, IL-25, ainsi que la production d'IgE et le recrutement des polynucléaires. Depuis une vingtaine d'années, des biothérapies ciblant spécifiquement ces médiateurs ont révolutionné la prise en charge des patients asthmatiques sévères, en diminuant les exacerbations et en améliorant leur qualité de vie.

Environ 20 à 40 % des patients atteints de BPCO auraient des marqueurs d'inflammation T2. Or, chez ces patients, l'inflammation T2 augmente à la fois le risque d'exacerbation qui est un critère de mauvais pronostic, et la réponse aux corticoïdes. Compte-tenu de la prévalence de la BPCO, les biothérapies apparaissent comme un espoir thérapeutique pour un grand nombre de patients.

Les essais ayant évalué les anti-IL-5 ont pour l'instant des résultats mitigés. C'est donc au tour du Dupilumab, un anti-récepteur de l'IL-4 et IL-13, de tenter sa chance dans l'essai BOREAS.

SCHÉMA DE L'ESSAI

Les patients inclus devaient avoir un trouble ventilatoire obstructif avéré et symptomatique, un VEMS entre 30 et 70 % de la théorique malgré un traitement inhalé maximal (2 bronchodilatateurs et 1 corticostéroïde inhalé) ainsi qu'une éosinophilie sanguine supérieure à 300/ μ L. Les patients avec diagnostic d'asthme étaient exclus. Enfin, ils devaient avoir un profil d'exacerbateur fréquent avec au moins deux exa-

acerbations modérées dans l'année (définies par la prise d'antibiotiques et/ou de corticostéroïdes par voie systémique) ou une exacerbation sévère (définie par une hospitalisation). Après une période nécessaire de 4 semaines de contrôle de leur BPCO, ils étaient randomisés entre un bras placebo et un bras interventionnel, et suivis durant 52 semaines. L'analyse du critère de jugement principal, représenté par le nombre

annualisé d'exacerbations modérées à sévères, était réalisée après une période de sécurité de 12 semaines sans traitement. Les critères secondaires étaient l'amélioration du VEMS et de la qualité de vie, ainsi que l'analyse en sous-groupe des patients avec une fraction expirée de NO (FeNO) supérieure ou égale à 20ppb. Le schéma de l'étude est résumé dans la Figure 1.

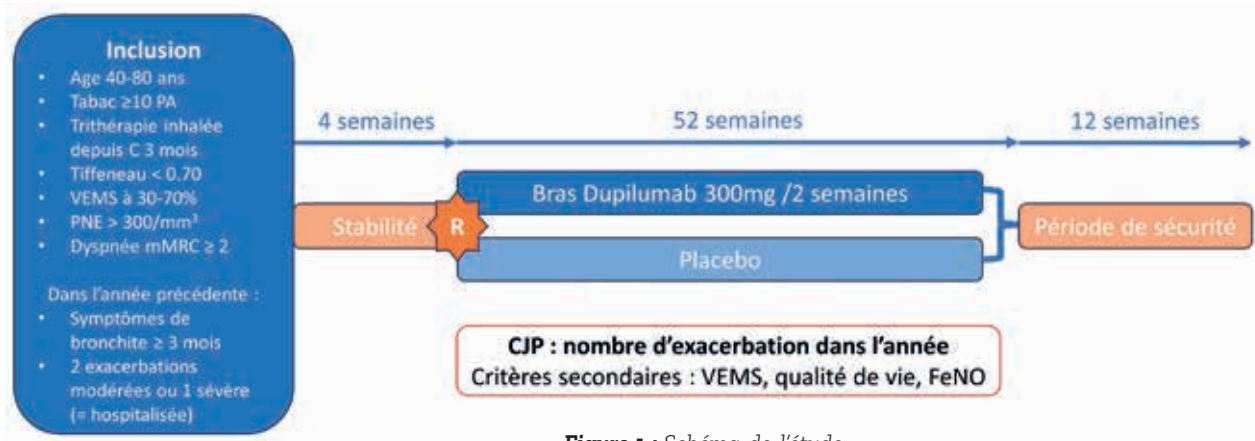


Figure 1 : Schéma de l'étude

RÉSULTATS

Neuf cent trente-sept patients BPCO ont été randomisés de mai 2019 à février 2022 : 468 ont reçu du Dupilumab et 471 le placebo. Il s'agissait principalement d'hommes (66 %) âgés de $65,1 \pm 8,1$ ans, à 84 % caucasien, avec un nombre d'exacerbations annuelles dans l'année précédente de 2,3.

Le taux annualisé d'exacerbations sévères à modérées était de 0,78 (CI95% [0.64 - 0.93]) dans le groupe Dupilumab et 1.10 (CI95% [0.93 - 1.30]) dans le groupe placebo, soit une réduction de risque relatif de 30 % (Figure 2). L'effet est encore supérieur dans le sous-groupe de patients avec FeNO ≥ 20 ppb, avec un taux de 1.12 sous placebo versus 0.70 sous Dupilumab.

Concernant les critères secondaires, on remarque également une amélioration significative du VEMS dans le groupe Dupilumab dès la 2^{ème} semaine

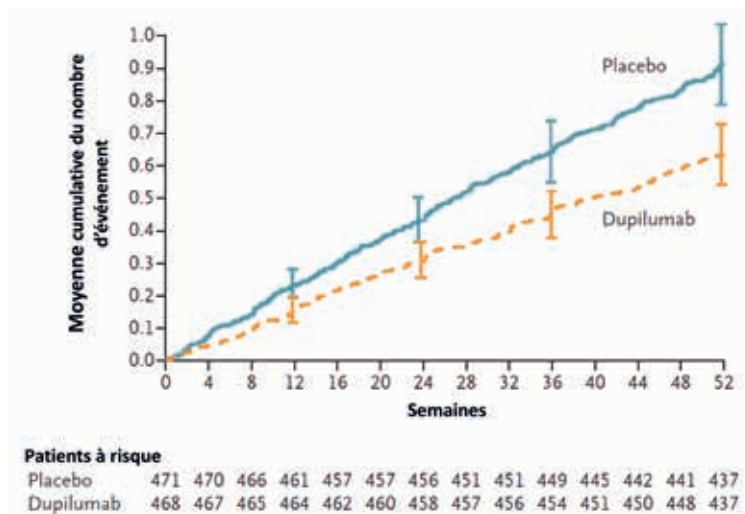


Figure 2 : Critère de jugement principal en fonction du temps

de traitement, persistant à la 52^{ème} semaine. La qualité de vie, rapportée par le questionnaire de Saint-Georges, était aussi meilleure dans le bras interventionnel dès la 4^{ème} semaine. Ces effets étaient également retrouvés dans le sous-groupe de patients avec FeNO initiale ≥ 20 ppb.

Enfin, les critères de sécurité étaient comparables entre les deux groupes

avec notamment un taux d'effets indésirables sévères chez 13,6 % des patients sous Dupilumab et 15,5 % des patients sous placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les suivants : rhinopharyngite, céphalées, et infections des voies aériennes supérieures. On déplore 8 (1,7 %) décès dans le bras placebo et 7 (1,5 %) dans le bras Dupilumab.

CONCLUSION

Les résultats de l'étude sont positifs avec une réduction du taux annualisé d'exacerbation associée à un gain de VEMS et une meilleure qualité de vie.

SYNTHÈSE

Certains patients BPCO présentent une inflammation T2 caractérisée par l'augmentation des éosinophiles sanguins. Ces patients ont un risque plus élevé d'exacerbation que les autres. Ils pourraient bénéficier d'une des biothérapies ciblant spécifiquement cette inflammation T2, comme c'est le cas dans l'asthme.

Après les résultats décevants des anti-IL5, le Dupilumab, un anti-IL-4 et anti-IL-13, est la première biothérapie à obtenir des résultats significatifs en termes de réduction du risque d'exacerbation mais également en termes de gain de VEMS et de qualité de vie. Il pourrait donc se faire une place prochainement dans l'arsenal

thérapeutique des patients BPCO avec éosinophiles et exacerbateurs malgré une trithérapie inhalée. Cependant, bien que prometteur, le Dupilumab n'a pas encore l'AMM dans la BPCO. Son utilisation doit donc rester exceptionnelle et être validée en discussion d'experts type réunion de concertation d'asthme sévère.

PNEUMONIES AIGUËS COMMUNAUTAIRES SÉVÈRES : CAP VERS UNE CORTICOTHÉRAPIE SYSTÉM(AT)IQUE ?

Dequin, P-F, et al. Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med* 2023; 388:1931-1941



Valentin MANDIN et Dr Naïla BENKALFATE
CHU de Nantes

Les pneumonies aiguës communautaires (PAC), s'intégrant dans le spectre des infections respiratoires basses, surviennent par définition chez des patients n'ayant pas été hospitalisés dans le mois précédant l'apparition des symptômes et représentent un véritable enjeu de santé publique tant par leur incidence - 1.07 à 1.2 cas pour 1000 habitants par an en Europe (jusqu'à 14 cas pour 1000 habitants chez les sujets de plus de 65 ans, avec une franche prédominance masculine) - que par leur sévérité (1). En effet, en dépit d'une amélioration significative du pronostic au cours des vingt dernières années, attribuable à divers facteurs (vaccination, antibiothérapie, évolution favorable des conditions socio-économiques et d'hygiène) (2), la mortalité à trente jours demeure extrêmement élevée, estimée jusqu'à 30 % chez les patients présentant une forme sévère, admis en unité de soins intensifs et nécessitant un support respiratoire (invasif ou non) (3).

D'un point de vue physiopathologique, les PAC sévères sont caractérisées par une dérégulation de la réponse immunitaire de l'hôte en faveur d'un état pro-inflammatoire marqué (en témoigne des concentrations plasmatiques élevées de nombreuses cytokines telles que l'IL-1, l'IL-6 et le TNF- α (4)). De par leurs actions anti-inflammatoires et immunomodulatrices, via des mécanismes à la fois génomiques et non-génomiques (5), l'intérêt et l'usage des glucocorticoïdes en tant que traitement adjuvant des PAC ont suscité de nombreuses discussions au sein de la communauté scientifique et médicale ces dernières années.

Plusieurs essais cliniques contrôlés et randomisés poolés au sein de deux méta-analyses se sont penchés sur cette épineuse question : y a-t-il un quelconque bénéfice clinique

à administrer une corticothérapie systémique à des patients atteints de PAC ?

La première méta-analyse, publiée en 2017 et regroupant dix-sept essais dont certains réalisés en l'absence d'aveugle et six jugés à haut risque de biais, suggérait une réduction de la mortalité liée à l'adjonction d'une corticothérapie chez les patients présentant une PAC sévère (6). Au contraire, l'année suivante, la seconde méta-analyse incluant six essais ne parvenait pas à démontrer un impact favorable sur la survie, avec toutefois une réduction significative du temps nécessaire à l'obtention d'une stabilité clinique ainsi que de la durée du séjour hospitalier (7). L'étude de Medurie et al. évaluait l'impact d'une corticothérapie systémique par méthylprednisolone à faible dose (40 mg/jour

pendant 7 jours suivi d'une décroissance progressive sur 20 jours) sur la mortalité toute cause à 60 jours dans une population de patients admis pour PAC sévère (584 patients randomisés en 1:1) : aucune différence significative entre les deux groupes n'était mise en évidence (16 % versus 18 %) (8). À la lumière des éléments sus-cités, les dernières recommandations européennes (ERS/ESICM/ESCMID/ALAT) d'avril 2023 suggèrent l'adjonction d'une corticothérapie dans un contexte de PAC sévère uniquement en cas d'état de choc septique associé (faible niveau de preuve) (9).

L'essai CAPE-COD (Community-Acquired Pneumonia : Evaluation of Corticosteroids) a pour objectif de déterminer l'intérêt et l'impact d'une introduction précoce d'hydrocortisone sur la mortalité à 28 jours en cas de PAC sévère.

MÉTHODES

Il s'agit d'un essai clinique de supériorité, multicentrique (31 centres français), randomisé en 1:1 avec une stratification sur le centre et sur la nécessité (ou non) d'une ventilation mécanique, en double-aveugle. L'inclusion nécessitait d'être majeur et admis en Médecine Intensive - Réanimation ou au sein d'une Unité de Soins Intensifs dans les 48h suivant l'admission à l'hôpital pour un diagnostic de pneumopathie aiguë communautaire (arguments cliniques et radiographiques) sévère définie par la présence d'au moins un des paramètres suivants : initiation d'une ventilation mécanique (invasive ou non) avec une PEP au moins égale à 5 cmH₂O, recours à une oxygénothérapie haut débit avec une FiO₂ ≥ 50% et un ratio PaO₂/FiO₂ < 300 ou une ventilation au masque avec un ratio PaO₂/FiO₂ estimé < 300, score PSI (Pneumonia Severity Index) > 130 (Fine Class V). Une documentation microbiologique n'était pas indispensable en dehors d'une recherche du virus Influenza au

cours des périodes épidémiques. Parmi les principaux critères d'exclusion, soulignons la pneumopathie grippale, le choc septique, une suspicion de pneumopathie d'inhalation, les patients sous corticothérapie au long cours, le fait d'avoir reçu au préalable une chimiothérapie intensive myélosuppressive et la décision de ne pas recourir à l'intubation.

Pour les patients randomisés dans le groupe « hydrocortisone », l'intervention se déroulait selon le protocole suivant : l'hydrocortisone était administrée de façon continue par voie IV, à la posologie de 200 mg/jour, dans les 24h suivant l'apparition d'au moins un critère de sévérité sus-cité, pour une durée minimale de 4 jours. Au 4^{ème} jour, la décision de poursuivre l'hydrocortisone pour un total de 8 jours (régime court) ou 14 jours reposait sur la présence de l'ensemble des critères prédéfinis suivants : patient en ventilation spontanée, ratio PaO₂/FiO₂ > 200, SOFA (J4) ≤ SOFA (admission),

haute probabilité (selon le clinicien en charge) que le patient sorte vivant de réanimation avant J14. Quant au placebo, il consistait en une solution saline administrée selon les mêmes modalités que l'hydrocortisone.

La mortalité toute cause à J28 constituait le critère de jugement principal : le nombre de sujets nécessaires afin de détecter une réduction relative de 25 % de la mortalité avec une puissance de 80 % (taux de mortalité au sein des groupes « hydrocortisone » et « placebo » estimés à 20 % et 27 % respectivement) s'élevait à 1146 patients. Soulignons que deux analyses intermédiaires étaient planifiées après inclusion d'un tiers puis deux tiers des patients. Enfin, concernant les critères de jugement secondaires, l'absence d'ajustement du risque statistique pour les comparaisons multiples doit faire considérer les résultats comme étant exploratoires.

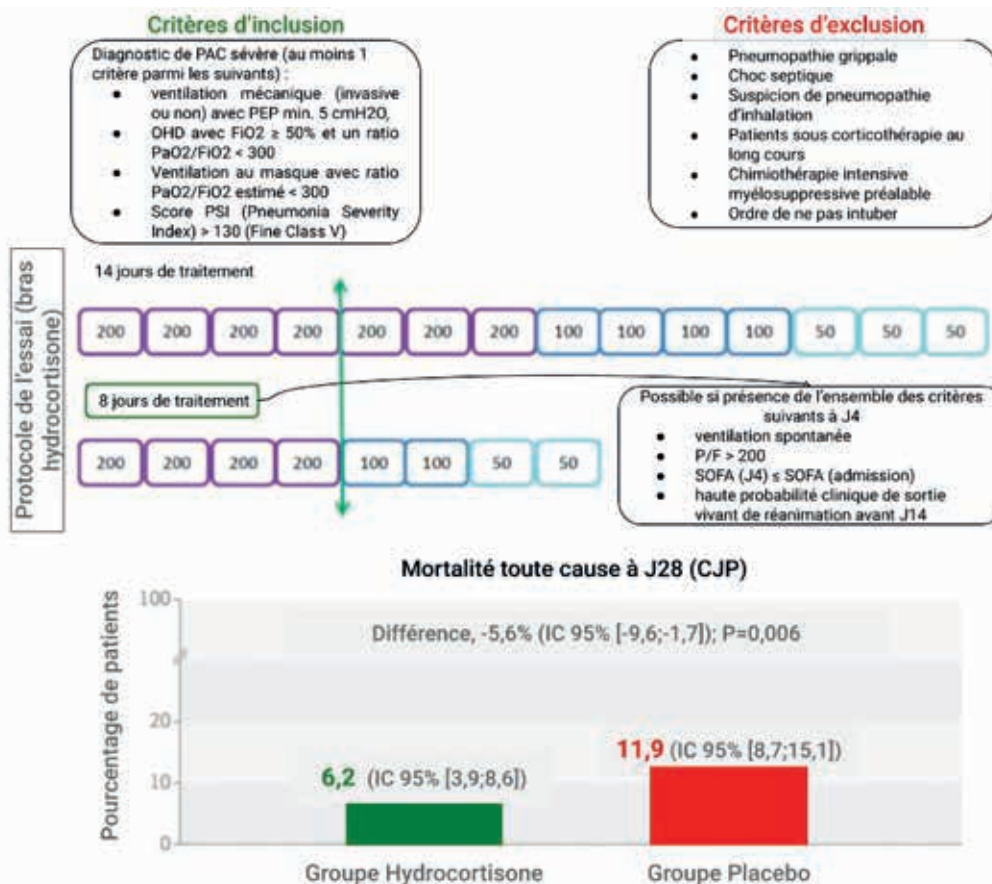


Figure : Résumé de l'étude CAPE-COD. Créé par Valentin Mandin, d'après Dequin, P-F, et al.

RÉSULTATS

Entre octobre 2015 et mars 2020, 795 patients ont été randomisés et inclus dans l'analyse principale sur près de 6000 patients éligibles (400 dans le groupe « hydrocortisone », 395 dans le groupe « placebo »). La population de l'étude, représentée par une majorité d'individus de sexe masculin (69 %), de 67 ans d'âge médian, était caractérisée par sa gravité (47 % de patients avec un score PSI > 130), un recours à la ventilation mécanique (invasive ou non) ou à l'oxygénothérapie haut débit dans respectivement 44 % et 42 % des cas. Enfin, 11,6 % des patients nécessitaient un support aminergique à l'admission.

À J28, 6,2 % des patients randomisés dans le groupe « hydrocortisone » étaient décédés (25/400) versus 11,9 % dans le groupe « placebo » (47/395) soit

une différence absolue de 5,6 % (IC95% [-9,6;-1,7], $p=0,006$). Ces résultats, correspondant à la seconde analyse intermédiaire prévue a priori, n'atteignent pas le seuil de significativité prédéterminé à 0,0055. Sur la base de cette analyse, une fois "l'orage pandémique" passé, le Comité de surveillance et de suivi des données a toutefois pris la décision d'interrompre le recrutement estimant, entre autre, que l'inclusion de 400 patients supplémentaires ne modifierait probablement pas les résultats obtenus et qu'il serait contraire à l'éthique, compte-tenu de la diminution de mortalité constatée dans le groupe "hydrocortisone", de poursuivre les inclusions dans le groupe « placebo ».

En termes de sécurité, les signaux se révélaient rassurants à la fois sur

le plan infectieux (incidence cumulée des infections acquises à l'hôpital à J28 de 9,8 % dans le groupe « hydrocortisone » et 11,1 % dans le groupe « placebo ») mais également concernant la tolérance digestive (incidence cumulée des saignements gastro-intestinaux de 2,2 % dans le groupe « hydrocortisone » et 3,3 % dans le groupe « placebo »), avec néanmoins - sans grande surprise - un recours à l'insulinothérapie plus important chez les patients recevant l'hydrocortisone.

Enfin, parmi les critères de jugement secondaires à considérer exploratoires, l'initiation d'un support aminergique (chez les patients hors amines initialement) et l'incidence du recours à l'intubation ou à la VNI (chez les patients non ventilés à l'inclusion) semblaient diminuées dans le groupe « hydrocortisone ».

CONCLUSION

CAPE-COD constitue le premier essai clinique multicentrique démontrant l'efficacité d'une corticothérapie systémique par hydrocortisone sur une réduction de la mortalité (critère de jugement principal robuste et pertinent) au sein d'une population de patients admis pour pneumopathies aiguës communautaires sévères (hors choc septique), avec un profil de sécurité jugé satisfaisant.

Ces divergences de résultats avec certaines études antérieures, notamment celle de Medurie et al. (8), peuvent s'expliquer, tout du moins en partie, par différents facteurs à savoir : les propriétés pharmacologiques de la molécule d'intérêt (méthylprednisolone versus hydrocortisone dans CAPE-COD), le timing d'administration (délai médian entre la randomisation et l'initiation du traitement de 40h versus 15h dans

CAPE-COD), le sex-ratio (population quasi-exclusivement masculine à 97 % versus 69 % dans CAPE-COD).

Compte-tenu de la faible proportion de patients immunodéprimés inclus (6 %, hors corticothérapie préalable et myélosuppression), les conclusions précédemment mises en avant doivent être interprétées avec précaution au sein de ce sous-groupe.

BIBLIOGRAPHIE

- Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, Menéndez R, Chalmers JD, Wunderink RG, et al. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:1-28. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00259-0>.
- Simonetti AF, Garcia-Vidal C, Viasus D, García-Somoza D, Dorca J, Gudiol F, et al. Declining mortality among hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clinical Microbiology and Infection* 2016;22:567.e1-567.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.03.015>.
- Cavallazzi R, Furmanek S, Arnold FW, Beavin LA, Wunderink RG, Niederman MS, et al. The Burden of Community-Acquired Pneumonia Requiring Admission to ICU in the United States. *Chest* 2020;158:1008-16. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.051>.
- Haugen J, Chandyo RK, Brokstad KA, Mathisen M, Ulak M, Basnet S, et al. Cytokine Concentrations in Plasma from Children with Severe and Non-Severe Community Acquired Pneumonia. *PLoS One* 2015;10:e0138978. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138978>.
- Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005;353:1711-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMr050541>.
- Stern A, Skalsky K, Avni T, Carrara E, Leibovici L, Paul M. Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;12:CD007720. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007720.pub3>.
- Briel M, Spoorenberg SMC, Snijders D, Torres A, Fernandez-Serrano S, Meduri GU, et al. Corticosteroids in Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: Systematic Review and Individual Patient Data Metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2018;66:346-54. <https://doi.org/10.1093/cid/cix801>.
- Meduri GU, Shih M-C, Bridges L, Martin TJ, El-Solh A, Seam N, et al. Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2022;48:1009-23. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06684-3>.
- Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal* 2023;61. <https://doi.org/10.1183/13993003.00735-2022>.

POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE ET CANCER DU POUMON

Hill W, Lim EL, Weeden CE, Lee C, Augustine M, Chen K, et al. Lung adenocarcinoma promotion by air pollutants. *Nature*. avr 2023;616(7955):159-67.



Angélique LECLERC
Interne de pneumologie
CHU Nantes



Relecture
Dr Elvire PONS-TOSTIVINT
MCU-PH en oncologie médicale
CHU Nantes

Le cancer pulmonaire est la 1^e cause de mortalité par cancer en France. Il représente 33 000 décès par an, soit 20 % des décès par cancer, et 53 000 nouveaux cas par an. Le principal facteur de risque identifié est le tabagisme. D'après les résultats de l'étude KBP 2020, incluant au total près de 22 000 patients atteints de cancers pulmonaires, sur 3 périodes (2000, 2010 et 2020), la proportion de patients tabagiques actifs était stable (52.9 % en 2000, 49.2 % en 2010, 52.5 % en 2020) mais celle des patients non-fumeurs était en augmentation (7 % en 2000, 10.9 % en 2010, 12.6 % en 2020) (1). Les cancers pulmonaires des patients non-fumeurs ont plus fréquemment une mutation activatrice de l'oncogène EGFR (environ 40 % des cancers pulmonaires des non-fumeurs dans les pays occidentaux), touchent plus souvent des femmes, et des sujets asiatiques. D'autres facteurs de risques ont été mis en évidence dans des études épidémiologiques, notamment l'exposition au radon et la pollution atmosphérique. Cependant, l'oncogénèse reste mal comprise dans ces situations.

Les particules fines sont également appelées les PM_{2.5} (particule matter 2.5). Ce sont des particules de diamètre égal ou inférieur à 2,5 µm. Elles sont principalement issues du transport routier (combustion des moteurs, abrasion des freins et des pneus) et du secteur résidentiel et tertiaire (combustion du bois, fioul et gaz pour le chauffage). Du fait de leur petite taille, elles sont capables de pénétrer profondément dans les voies respiratoires. Ainsi, elles sont les polluants les plus souvent utilisés pour étudier l'impact de la pollution de l'air extérieur et intérieur sur la santé respiratoire.

Les PM_{2.5} sont classées carcinogènes avérés (groupe 1) depuis 2013 par le CIRC (centre international de recherche sur le cancer) et associées à un risque plus élevé de cancer pulmonaire (2).

L'OMS recommande une exposition inférieure à 10 µg/m³ en moyenne sur l'année. Cependant, en 2019, 99 % de la population mondiale vivait dans des zones où les seuils préconisés ne sont pas respectés (3).

D'après la méta-analyse de Hamra et al. publiée en 2014, l'augmentation de 10 µg/m³ de PM_{2.5} annuelle augmenterait de 9 % le risque de survenue de cancer pulmonaire (4).

Une méta-analyse plus récente, publiée en 2019 dans *The Lancet*, estimait la fraction attribuable de chaque facteur de risque du cancer du poumon. La fraction attribuable au tabagisme actif serait de 62 %, aux PM_{2.5} de 15 %, au tabagisme passif de 6 %, à la pollution de l'air intérieur et au radon de 4 % (5).

En France, une étude a été menée en 2015 estimant le risque attribuable aux PM_{2.5} en croisant les données de morbi-mortalité et les mesures des taux de particules fines. Sur 40 451 cas incidents de cancers pulmonaires, 1 566 cas pourraient être attribuables aux PM_{2.5}, soit 3,6 % (6).

La pollution atmosphérique est donc bien associée au risque de cancer pulmonaire. Se posent actuellement les questions suivantes :

- La pollution atmosphérique pourrait-elle expliquer certains cancers pulmonaires chez les patients non-fumeurs, notamment ceux ayant une addiction oncogénique ?
- Et si oui, par quels mécanismes oncogéniques ?

L'oncogenèse des cancers avec addiction oncogénique consiste en un processus en 2 phases. La première est la phase d'initiation, avec l'apparition de mutations oncogéniques dans les cellules. La deuxième est la phase de promotion, favorisant la prolifération des cellules mutées. Des études récentes ont montré que l'exposition aux PM_{2.5} n'entraîne pas de mutation directement sur l'ADN. L'hypothèse de l'article que

nous allons présenter, récemment publié dans la revue Nature, est que l'exposition aux PM_{2.5} entraînerait une réaction inflammatoire dans le microenvironnement, ce qui favoriserait la phase de promotion au sein des cellules de l'épithélium respiratoire avec une mutation oncogénique de l'EGFR.

RÉSULTATS

Les trois étapes de l'article pour établir un lien entre la survenue d'un cancer pulmonaire chez les patients non-fumeurs et l'exposition aux PM_{2.5} étaient les suivantes :

- Des études épidémiologiques à partir de plusieurs cohortes indépendantes ;
- Des études précliniques sur des modèles murins, afin de démontrer l'impact d'une exposition aux PM_{2.5} sur la carcinogenèse bronchique ;
- Des études sur des prélèvements de tissus pulmonaires humains.

1. Études épidémiologiques dans le but d'établir une corrélation géographique entre la pollution environnementale et le cancer du poumon chez le patient non-fumeur.

Une première étude a été menée au sein des populations anglaises, coréennes du sud et taiwanaises. L'incidence des cancers du poumon mutés EGFR était plus élevée dans les zones géographiques où le taux de PM_{2.5} était plus élevé (figure 1).

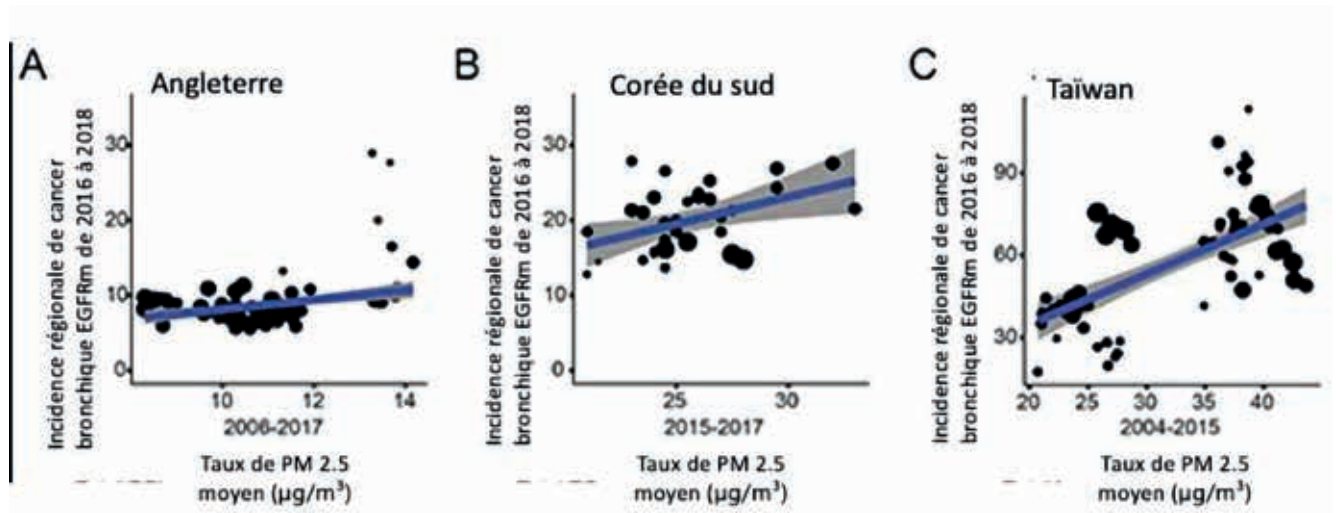


Figure 1 : D'après l'article de Hill et al. Nature, 2023 : diagrammes montrant les relations entre les niveaux d'exposition aux PM_{2.5} et l'incidence estimée du cancer du poumon muté EGFR (pour 100 000 habitants) au niveau national en Angleterre (n=25 567 patient avec cancer bronchique EGFRm) (a), en Corée du Sud (n=2563) (b) et à Taïwan (n=4599) (c).

Une seconde analyse a été effectuée sur une cohorte de 208 femmes Canadiennes, en prenant en compte leur migration géographique d'une zone à l'autre (zones de forte, intermédiaire et faible exposition), sur 3 ans et sur 20 ans. Une exposition forte aux PM_{2.5} dès 3 ans était corrélée à une plus forte proportion de cancers pulmonaires mutés EGFR (72 % de patientes avec une tumeur mutée EGFR dans les zones de forte exposition versus 40 % dans les zones à faible exposition) (figure 2).

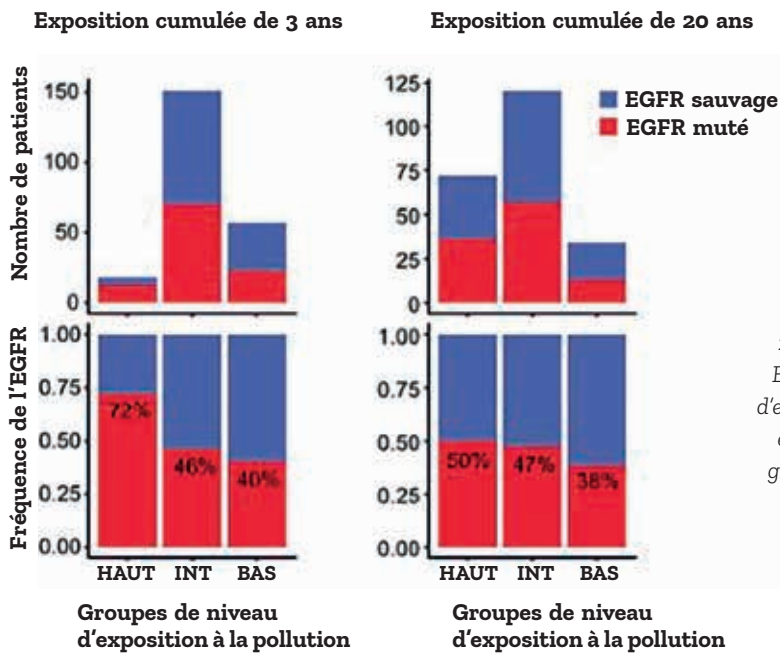


Figure 2 : D'après l'article de Hill et al. Nature, 2023 : effectifs et proportions de patients mutés EGFR dans la cohorte canadienne, où les niveaux d'exposition cumulée aux PM_{2.5} sur 3 ans et 20 ans étaient disponibles. Les patients sont répartis en groupes d'exposition élevée, intermédiaire et faible.

Conclusion 1 : Les auteurs retrouvaient une association épidémiologique entre la prévalence de patients porteurs d'un cancer du poumon mutés EGFR et une exposition à un niveau de PM_{2.5} élevé.

2. Études précliniques sur les modèles murins : démontrer que l'exposition aux PM_{2.5} peut induire une transformation oncogénique et préciser le mécanisme.

Des souris ont été génétiquement modifiées avec induction d'une mutation EGFR dans l'arbre bronchique via un virus trachéal (« souris ET »). Elles ont ensuite été exposées pendant 3 semaines aux PM_{2.5} ou à un agent neutre (témoin). La charge tumorale était évaluée à 10 semaines. Les auteurs observent plus de lésions pré-cancéreuses chez les souris exposées aux PM_{2.5} avec un effet dose-dépendant (figures 3 et 4).

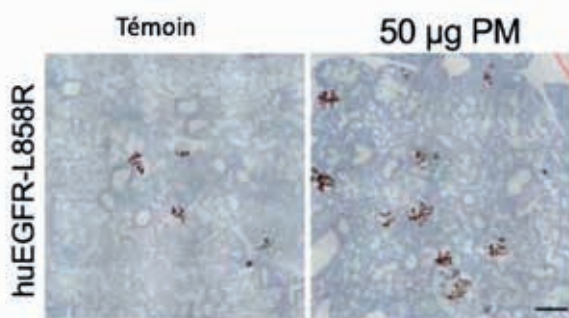


Figure 3 : D'après l'article de Hill et al. Nature, 2023 : Immunohistochimie de la mutation huEGFRL858R de souris ET exposées aux PM_{2.5} ou à un agent neutre (témoin).

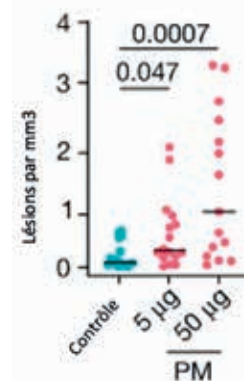


Figure 4 : D'après l'article de Hill et al. Nature, 2023 : quantification des lésions néoplasiques après exposition aux PM 2.5µm.

Par quel mécanisme oncogénique ?

- Les auteurs ont confirmé par séquençage whole genome qu'il n'y avait pas d'augmentation significative du nombre de mutations après l'exposition aux PM_{2.5}.
- Chez les souris immunodéprimées, il n'était pas observé d'augmentation des lésions cancéreuses après exposition aux PM_{2.5}. Cela implique qu'un système immunitaire compétent était nécessaire à l'oncogenèse induite par l'exposition aux PM_{2.5}.

Conclusion 2 : Les PM_{2.5} augmenteraient l'incidence des lésions néoplasiques, par un mécanisme non mutagène, de façon dépendante au système immunitaire.

Après l'exposition aux PM2.5, il était observé une augmentation de l'infiltrat en macrophages (figure 5).

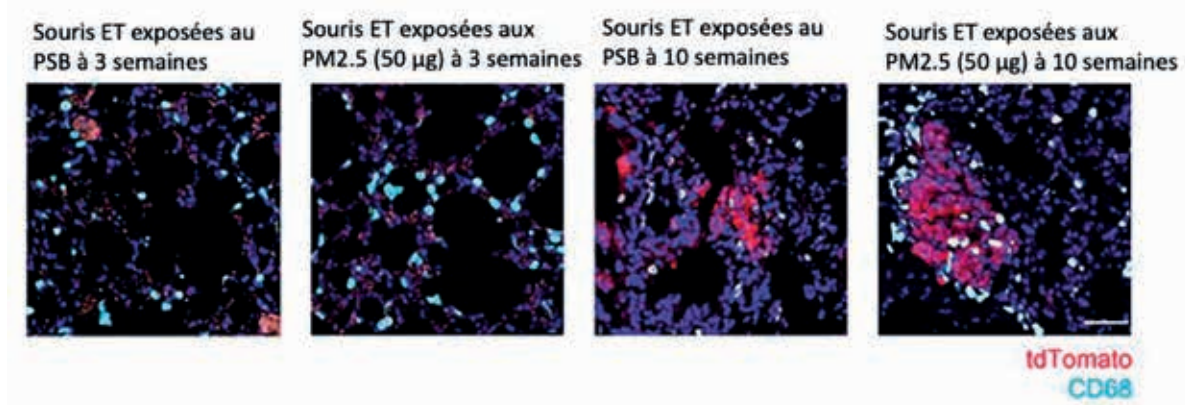


Figure 5 : D'après l'article de Hill et al. Nature, 2023 : immunofluorescence des macrophages CD68+ (cyan) et des cellules mutantes EGFR tdTomato+ (rouge) dans les poumons de souris ET exposés à l'agent neutre (témoin) ou à 50 µg de PM2.5.

Une analyse du profil transcriptionnel des cellules épithéliales pulmonaires a été réalisée. Les auteurs ont observé une augmentation de l'expression des gènes impliqués dans la production de cytokines pro-inflammatoires, favorisant le recrutement des macrophages. Ceci correspondait à un profil de

cellules épithéliales alvéolaires de type 2, dites AT-2 (alveolar type 2 cells), cellules déjà décrites comme progénitrices des cellules d'adénocarcinome muté EGFR.

L'IL1β était produit par les macrophages exposés aux PM2.5 en cultures cellulaires.

En ajoutant des anticorps anti-IL1β, le nombre de lésions adénocarcinomeuses diminuait. Ainsi, l'IL1β produite par les macrophages a favorisé la prolifération des cellules adénocarcinomeuses si elles étaient mutées EGFR.

Conclusion 3

L'exposition aux PM2.5 :

- Induirait la transformation en cellules progénitrices AT2 chez les souris EGFR mutés.
- Conduirait à un recrutement macrophagique.
- Induirait la sécrétion d'IL-1β par les macrophages.

La mutation EGFR est-elle préexistante ?

3. Études sur des prélèvements de tissus pulmonaires humains

Les auteurs se sont ensuite demandés si la mutation oncogénique de l'EGFR était présente dans les tissus pulmonaires d'individus sains (indemnes de cancer).

Les cohortes de prélèvement de tissus pulmonaires humains utilisées étaient :

- TRACERx : tissus pulmonaires sains de patients avec un cancer pulmonaire ;
- PEACE : autopsies de patients décédés de cancers non pulmonaires.

Les auteurs ont mis en évidence l'existence de mutations EGFR dans les tissus sains d'une proportion significative de patients :

- 38 patients / 195 (19 %) dans l'étude TRACERx avaient une mutation EGFR dans le tissu pulmonaire sain, à distance des cellules tumorales, elle-même non mutées.
- 3 patients sur 19 (16 %) dans la cohorte PEACE avaient une mutation oncogénique de l'EGFR dans leurs cellules pulmonaires.

Un âge élevé et le sexe féminin étaient corrélés à la présence de cette mutation EGFR dans le tissu sain.

Conclusion 4 : Certains sujets indemnes de cancer pulmonaire, majoritairement les femmes, auraient une mutation oncogénique de l'EGFR préexistante. La pollution agirait comme un promoteur de la transformation néoplasique sur les cellules EGFR mutées, via la production d'IL1β par les macrophages.

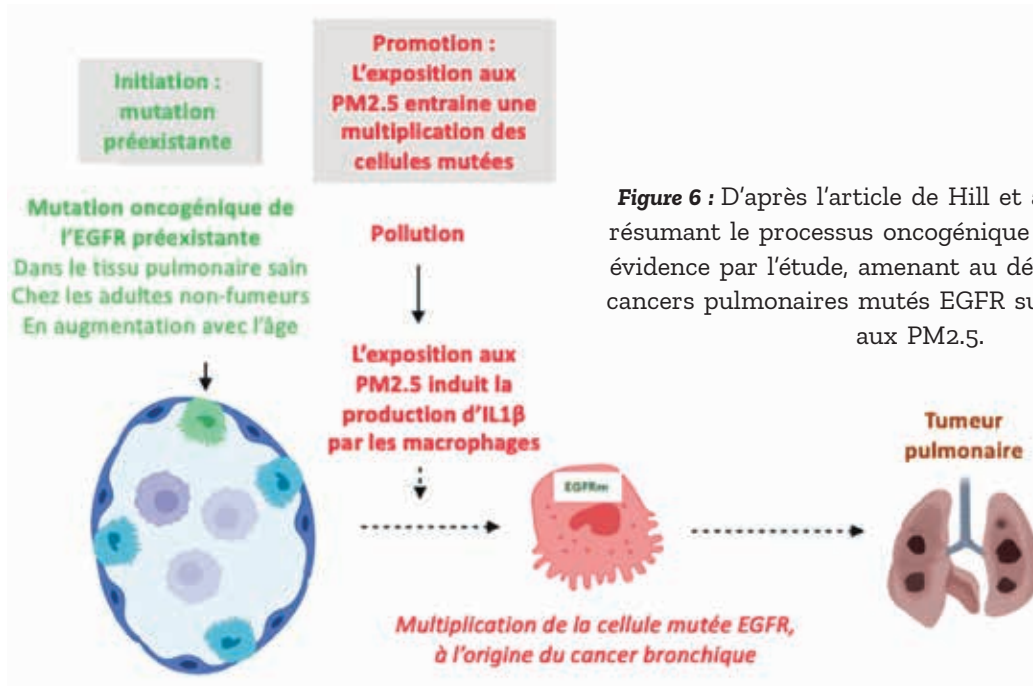


Figure 6 : D'après l'article de Hill et al. Nature, 2023, résumant le processus oncogénique qui a été mis en évidence par l'étude, amenant au développement des cancers pulmonaires mutés EGFR suite à l'exposition aux PM2.5.

DISCUSSION

Cette étude est la première étude mettant en évidence un processus oncogénique amenant au développement de cancers pulmonaires mutés EGFR suite à l'exposition aux particules fines. Tout d'abord, cette étude démontre une association entre la fréquence de l'incidence du cancer du poumon muté EGFR et l'augmentation des niveaux de PM2.5. L'analyse temporelle suggère

que seul trois ans d'exposition aux PM2,5 peuvent être suffisants pour accroître le risque de développer un cancer du poumon induit par l'EGFR. La principale limite à cette conclusion est qu'elle porte sur des données agrégées, et non des données individuelles de chaque participant. Les auteurs ont ensuite montré que l'exposition aux PM2.5 agirait comme un promoteur de la transformation

oncogénique sur les cellules EGFR mutées, via la production d'IL-1β par les macrophages. Une limite est que ces modèles murins peuvent développer des cancers, indépendamment de l'exposition aux PM2.5. Le spectre complexe des mutations observées dans les tissus humains n'était pas représenté chez les souris.

CONCLUSION

Il existe donc de nombreux facteurs de risque de cancer pulmonaire autre que le tabagisme, notamment la pollution atmosphérique. L'un des moteurs clé de la tumorigenèse pourrait être un axe inflammatoire, notamment chez les patients non tabagiques. Il est important de poursuivre ces explorations pour mieux comprendre et caractériser ces mécanismes de l'oncogénèse, et éventuellement de trouver des pistes thérapeutiques. Des mesures de santé publique plus efficaces semblent indispensables pour réduire les émissions de PM2.5.

BIBLIOGRAPHIE

1. Debievre D, Locher C, Falchero L, Duval Y, Molinier O, Morel H, et al. Vingt ans d'épidémiologie des cancers broncho-pulmonaires diagnostiqués dans les hôpitaux non-universitaires français, l'étude KBP-2020-CPHG comparée aux éditions 2000 et 2010. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 1 janv 2022;14(1):24-5.
2. IARC. Outdoor Air Pollution [Internet]. [cité 23 août 2023]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Outdoor-Air-Pollution-2015>
3. Qualité de l'air ambiant et santé [Internet]. [cité 6 nov 2023]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health)
4. Hamra GB, Guha N, Cohen A, Laden F, Raaschou-Nielsen O, Samet JM, et al. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*. sept 2014;122(9):906-11.
5. Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. oct 2020;396(10258):1223-49.
6. PAF_FR_ch15_air.pdf [Internet]. [cité 23 août 2023]. Disponible sur : https://gco.iarc.fr/includes/PAF/PAF_FR_ch15_air.pdf

NOUVEAUX VACCINS ANTI-VRS : LE DÉBUT DE LA FIN ?



Ali CHOUR
Interne de Pneumologie
Lyon

Relecture

Dr Elodie BLANCHARD
Service de pneumologie de l'hôpital
Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Le Virus Syncytial Humain (VRS) est un virus à ARN extrêmement contagieux responsable d'infections respiratoires hautes et basses potentiellement sévères. S'il est surtout connu pour la bronchiolite du nourrisson avec 50.000 hospitalisations par an en France, la plupart chez des enfants de moins d'un an, le VRS touche aussi les personnes âgées et fragiles. Avec une incidence annuelle de 3 à 7 % des personnes de plus de 60 ans, une méta-analyse récente estimait à 470.000 hospitalisations et 33.000 décès hospitaliers en lien direct avec le VRS en 2019, en cumulant les données des États-Unis, Canada, Japon, Corée et des pays européens [1].

Véritable problème de santé publique, la recherche d'un vaccin anti-VRS a longtemps été ralentie par des difficultés d'identification de la protéine « candidate » capable d'induire une réponse vaccinale robuste.

Le tableau 1 reprend les différents vaccins autorisés ou en cours de développement pour la population de 60 ans et plus par plateforme vaccinale. Par ailleurs, des anticorps monoclonaux ont été développés et sont actuellement autorisés chez le nouveau-né (Nirsevimab en prévention et Palivizumab en traitement).

	Phase I	Phase II	Phase III	Autorisation européenne (EMA)
Vaccins protéiques	VRS/métapneumovirus - particules pseudovirales (Icosavax) VRS protéine SH (Immunovaccine VIB) VRS protéine F (NIH, NIAD, VRC)	VRS protéine G (Advaccine biotechnology)		VRS protéine F (GSK) VRS protéine F (Pfizer)
Vaccins à ARNm	VRS ARN (Sanofi)		VRS ARN (Moderna)	
Vaccins utilisant des vecteurs viraux		Adénovirus (Janssen)	Métapneumovirus (Bovarian Nordic)	

Tableau 1 : Essais cliniques en cours évaluant des vaccins anti-VRS chez des patients de plus de 65 ans. Source Media Path.org

LA PROTÉINE F DU VRS, CIBLE PHARE DES VACCINS ANTI-VRS

La figure 1 récapitule le mécanisme d'action des vaccins ciblant la protéine F.

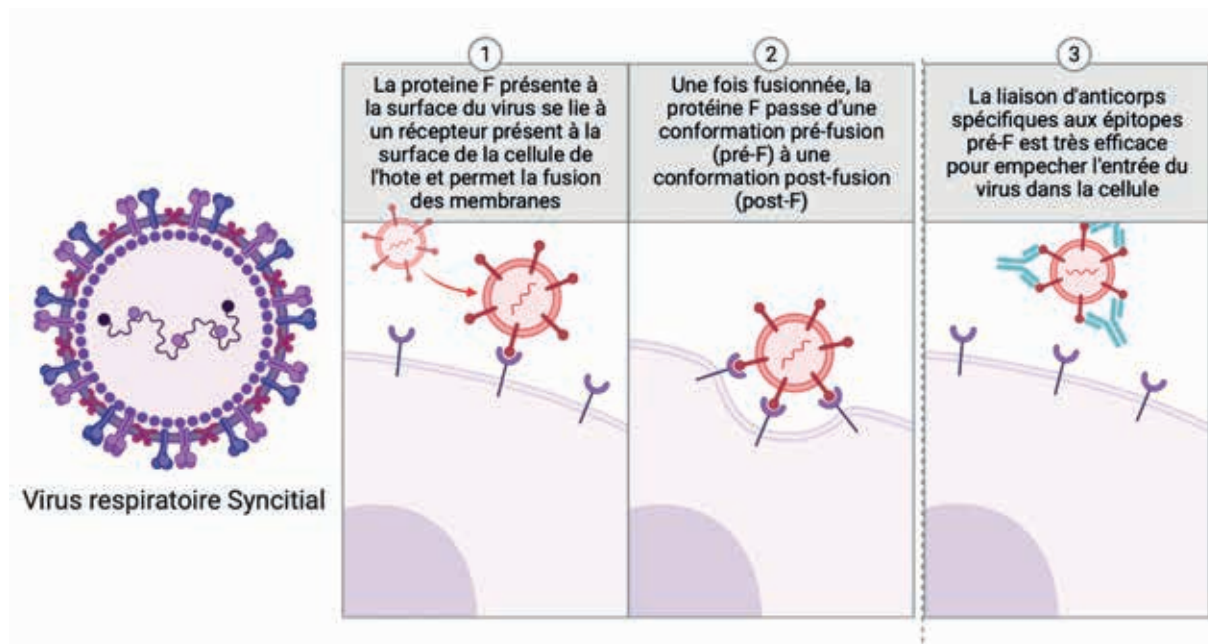


Figure 1 : Cibler la protéine F, rationnel biologique. Illustration réalisée via BioRender.com

La protéine F est une protéine transmembranaire du VRS qui est particulièrement conservée parmi les deux sous-types les plus fréquents du VRS, le VRS A et le VRS B. Le rôle de cette protéine est d'initier la fusion entre la membrane virale et la membrane des cellules de l'hôte. La protéine se présente sous deux conformations, pré-fusion (pré-F) et post-fusion (post-F).

Pré-F présente des épitopes pour lesquels la liaison avec des anticorps spécifiques est très efficace pour empêcher la fusion virale. C'est la cible de la plupart des vaccins en cours de développement contre le VRS, ainsi que des traitements par anticorps immunoprophylactiques.

DEUX VACCINS POUR UN VIRUS

L'année 2023 a été particulièrement riche avec la publication de deux essais de phase III majeurs dans le New England Journal of Medicine : RENOIR (Pfizer) [2] et AReSVI-006 (GSK) [3].

Les vaccins Pfizer et GSK contiennent des glycoprotéines issues de la protéine pré-F.

Le tableau 2 page suivante récapitule les principales données de ces deux essais.

La difficulté principale dans la comparaison des trois essais est liée à la définition même du critère de jugement principal. L'essai AReSVI-006 a considéré les infections à VRS « sévères » sur la base des signes cliniques ou de la nécessité de mise sous traitement de support ; l'essai RENOIR a considéré le nombre de symptômes d'infection respiratoire basse présente. La présence d'au moins 3 symptômes d'infection respiratoire basse correspond à la définition la plus sévère retenue.

L'efficacité vaccinale est très bonne pour ces 2 vaccins (entre 80 et 94 %) mais la population de moins de 80 ans est peu représentée comme celle des patients immunodéprimés. La population de patients ayant une BPCO ne dépasse pas les 7 % dans l'étude RENOIR.



Il est à noter une plus faible proportion d'évènements par rapport à celle attendue en période épidémique habituelle. La période de recrutement des deux études durant l'épidémie de SARS-CoV2 a pu jouer un rôle majeur, notamment du fait de l'utilisation importante des gestes barrières dans la population générale.

	RENOIR (Phase III)		AResVI-006 (Phase III)	
	Contrôle	Vaccin	Contrôle	Vaccin
Nombre de patients inclus	17069	17215	12499	12467
Age (années), moyenne (écart-type)	68,3 +- 6,18	68,3 +- 6,18	69,6 +- 6,4	69,5 +- 6,5
Age (années), médiane (range)	67 (60-97)	67 (59-95)	NS	NS
Fumeurs (%)	2571 (15,1 %)	2642 (15,3 %)		
Antécédents de pathologies cardio-respiratoires, n (%)	2640 (15,5 %)	2595 (15,1 %)	2422 (19,4 %)	2496 (20 %)
Antécédent de BPCO (%)	1080 (6,3 %)	1012 (5,9 %)	NS	NS
Antécédent d'Asthme (%)	1598 (8,8 %)	1541 (9 %)	NS	NS
Antécédents d'autre maladie pulmonaire chronique (%)	NS	NS	NS	NS
Nombre de cas sévères, n (%)	14 (0,08 %)	2 (0,01 %)	17 (0,13 %)	1 (0,008 %)
Efficacité du vaccin pour les cas sévères, % (IC94,2%)	85,7 % (32-98,7)		94,1 % (62,4-99,9)	
Effets indésirables aigus de grade 3 et plus, n (%)	0	2 (0,01 %)	25 (0,2 %)	112 (0,9 %)

Tableau 2 : Caractéristiques à l'inclusion, efficacité sur les cas sévères et effets indésirables sévères des vaccins anti-VRS. Légende : NS : Non spécifié.

QUEL FUTUR POUR LES VACCINS ANTI-VRS ?

Les vaccins anti-VRS produits par GSK (Arexvy, essai AReSVI-006) et Pfizer (Abrysvo, essai RENOIR) ont reçu une autorisation de mise sur le marché de l'Agence Européenne du médicament en juin et août 2023 respectivement.

De nombreuses questions restent encore en suspens, notamment concernant l'efficacité de ces vaccins spécifiquement chez nos patients âgés de plus de 80 ans, insuffisants respiratoires chroniques, fragiles et chez les immunodéprimés. De même, des données sont attendues concernant la durabilité de la réponse et l'intérêt éventuel d'une revaccination.

BIBLIOGRAPHIE

1. Savic M, Penders Y, Shi T, Branche A, Pirçon J-Y. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: A systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2023;17:e13031. <https://doi.org/10.1111/irv.13031>.
2. [Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2023;388:1465-77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213836>.
3. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee D-G, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2023;388:595-608. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209604>.

P

POINT SUR LES CBNPC AVEC RÉARRANGEMENT ALK



Gaspard NAULEAU
Interne, Paris



Pascal WANG
Interne, Paris

Le cancer du poumon avec réarrangement ALK concerne 4 à 5 % des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC). Le profil des patients est classique des addictions oncogéniques : on retrouve une majorité de femmes (60 %), non fumeuses (60 %) et plus jeunes que les CBNPC sans mutation ciblable (55-58 ans). Histologiquement, on retrouve plus de 90 % d'adénocarcinome, essentiellement mucineux (1). Classiquement, on décrit trois sites métastatiques préférentiels : le cerveau (25 % à 40 % de métastases cérébrales inauguraux), les ganglions lymphatiques et les séreuses (pleurale, péricardique et péritonéale).

Relecture
Pr Marie WISLEZ
CHU Cochin, Paris

PHYSIOPATHOLOGIE ET VOIES DE SIGNALISATION

Le gène ALK, pour *Anaplastic Lymphoma Kinase*, est un gène situé sur le chromosome 2 qui code pour une protéine membranaire avec un domaine intracellulaire à activité

tyrosine kinase. Le récepteur ALK active plusieurs voies de signalisations intracellulaires essentielles au développement embryologique et à la neurogenèse mais aussi à

l'homéostasie cellulaire, telles que la voie des MAP kinases, de PI3K/AKT/mTOR ou encore de JAK2-3/STAT3 (Figure 1) (2).

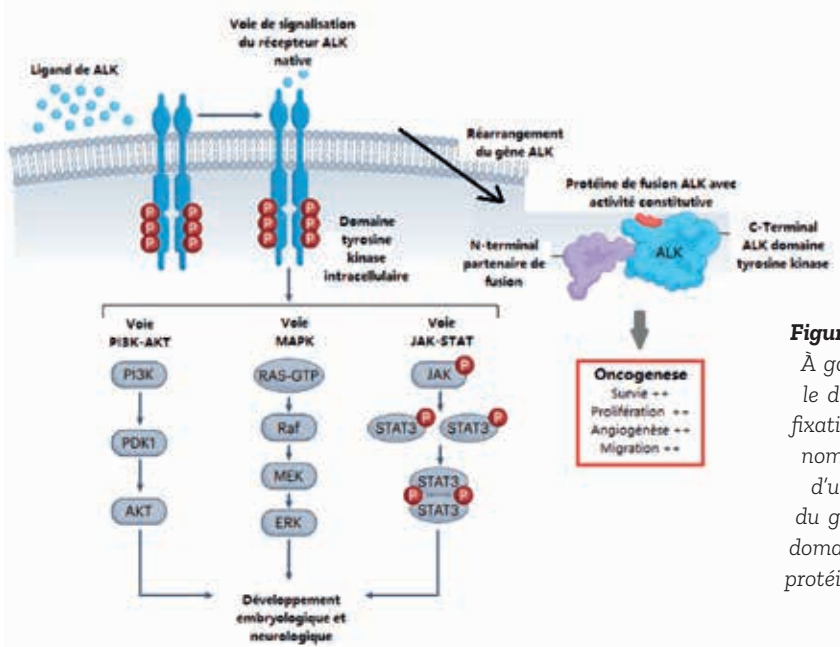


Figure 1 : Voies de signalisation intracellulaire de ALK. À gauche, récepteur natif et physiologique ALK dont le domaine intracellulaire est autophosphorylé après fixation d'un ligand spécifique, permettant d'activer de nombreuses voies de signalisation. À droite, création d'une protéine de fusion ALK après réarrangement du gène ALK (domaine c-Ter codé par le gène ALK et domaine n-Ter codé par un gène partenaire). Cette néo protéine intracellulaire possède une activité constitutive qui va promouvoir les voies de l'oncogenèse.

Un réarrangement (une translocation ou une inversion) du gène ALK, le plus souvent avec le gène EML4 sur le bras court du chromosome 2, crée un transcrite de fusion, permettant la synthèse d'une proté-

ine de fusion ALK ayant une activité constitutive. La cassure intervient toujours au niveau de l'exon 20 du gène ALK, mais peut concerner différentes zones du gène EML4 (variant 1 avec l'exon 13 ; variant 2 avec l'exon

20 ; variant 3a/b avec l'exon 6 qui sont les trois plus fréquents). Il existe une vingtaine de variants connus avec EML4, et d'autres encore avec d'autres partenaires tels que KIF5B, KLC1TFG ou encore PTPN3 (3).

TECHNIQUES DE DÉTECTION

La technique la plus rapide et la moins chère est l'immuno-histochimie sur un prélèvement tissulaire, qui détecte la présence de la protéine ALK. Le résultat rendu varie entre 0 et 3+. Ce test présente une excellente valeur prédictive positive pour la détection du gène ALK (moins pour ROS1 par exemple) et peut suffire à l'indication d'un traitement par thérapie ciblée anti-ALK. Cette méthode peut être confirmée par hybridation in situ fluorescente (FISH) en cas de résultat douteux notamment (+ ou ++). En effet, la FISH confirme le réarrangement si on retrouve au moins 15 % de cellules positives sur un minimum de cent noyaux. Cependant, ces

techniques ne peuvent pas détecter précisément le variant en question, information qui pourrait à l'avenir avoir son importance dans le choix des thérapies ciblées (2).

Pour pallier ce défaut, il est possible d'avoir recours à la RT-qPCR (*Reverse Transcription quantitative Polymerase Chain Reaction*) qui permet de mettre en évidence les réarrangements de ALK à partir des transcrits de fusion d'ARN. Cette technique ne permet cependant de ne rechercher que les variants de gènes partenaires connus dans la littérature et ciblés par un panel de gènes exhaustif qui varie selon les laboratoires. Lorsque

le variant n'est pas encore décrit dans la littérature ou non ciblé par le panel de la RT-qPCR, il est alors possible d'avoir recours à la *Next Generation Sequencing* (NGS) ou séquençage à haut débit. Le NGS permet d'analyser des panels très larges de gènes (voire tout le génome si un *Whole Genome Sequencing* (WGS) est demandé) à partir d'ADN après une étape d'amplification. C'est la meilleure technique pour détecter avec précision la mutation en cause. C'est une technique désormais relativement rapide et qui peut être moins coûteuse que la multiplication des recherches, gène par gène.

SÉQUENCE THÉRAPEUTIQUE

Trois traitements sont aujourd'hui indiqués en première ligne métastatique du CBNPC avec réarrangement ALK : l'alectinib et le brigatinib, inhibiteurs de 2^e génération, et le lorlatinib, de 3^e génération. Ils ont tous fait preuve d'une efficacité supérieure par rapport au crizotinib en première ligne de traitement (4–6) :

- Essais ALEX, J-ALEX et ALESIA pour l'alectinib.
- Essai ALTA-L1 pour le brigatinib.
- Essai CROWN pour le lorlatinib.

Ci-dessous deux tableaux récapitulatifs des comparaisons entre les différents essais.

Étude	Alectinib ALEX	Brigatinib ALTA-1L	Lorlatinib CROWN
Test diagnostic	IHC	IHC/FISH/autre	IHC
% de métastases cérébrales tout au long de l'étude	40	29	26
Radiothérapie cérébrale antérieure (%)	38	13	6
Chimiothérapie antérieure (%)	0	27	0
HR de SSP (BIRC)	0.50 [0.36 – 0.70]	0.48 [0.35 – 0.66]	0.27 [0.18 – 0.39]
HR de SSP (investigateurs)	0.43 [0.32 – 0.58]	0.43 [0.31 – 0.58]	0.19 [0.13 – 0.27]
HR de SSP : présence de métastases cérébrales	0.37 [0.23 – 0.58] (Investigateurs)	0.25 [0.14 – 0.56] (BIRC)	0.21 [0.10 – 0.44] (BIRC)
HR de SSP : absence de métastases cérébrales	0.46 [0.31 – 0.68]	0.65 [0.44 – 0.97]	0.29 [0.19 – 0.44]
Taux de réponse objectif (%)	83	74	76
Taux de réponse intracrânien (%) (BIRC)	81	78	82
Taux de réponse cérébrale complète (%) (BIRC)	45	45	60
Taux d'incidence cumulative de progression SNC comme premier événement à 12 mois (%)	9.4	9	2.8

	ALEX		ALTA-1L		CROWN	
Données d'efficacité	Alectinib	Crizotinib	Brigatinib	Crizotinib	Lorlatinib	Crizotinib
SSP médiane (mois)	34.8	10.9	24.0	11.1	Non atteinte	9.3
HR (IC 95%)	0.43 (0.32 – 0.58)		0.48 (0.35 – 0.66)		0.27 (0.18 – 0.39)	
Taux SSP à 3 ans (%)	46.4	13.5	43.0	19.0	63.5	18.9
Durée médiane de suivi (mois)	37.8		40.4		36.7	

IHC = Immuno-histochimie ; FISH = Hybridation in situ fluorescente ; BIRC = Blinded Independent Review Committee = Comité indépendante et centrale d'évaluation ; SSP = Survie sans progression ; SNC = Système Nerveux Central ; HR = Hazard Ratio et IC 95 % : Intervalle de Confiance à 95 %

Ces essais mettent en évidence des profils de tolérance satisfaisant, notamment pour l'alectinib. Les effets secondaires suivants sont plus spécifiques de chaque traitement et à surveiller en particulier :

- Brigatinib : symptômes gastro-intestinaux, hyper-amylasémie, hyper-lipasémie ; quelques cas de pneumonies interstitielles ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été décrits.
- Alectinib : perturbation du bilan hépatique avec hyperbilirubinémie, constipation, myalgies.
- Lorlatinib : atteinte du système nerveux central avec hallucinations sensorielles, terreurs nocturnes et troubles cognitifs, notamment à la mise en route du traitement, hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie. Ce sont des effets indésirables moins classiques et dont la prise en charge est moins codifiée. Par ailleurs, nous avons moins de recul sur l'utilisation du lorlatinib en vie réelle.

Nous l'avons vu, les CBNPC avec réarrangement ALK ont un tropisme cérébral préférentiel. Ainsi, l'efficacité de chaque TKI au niveau cérébral est une priorité. On observe dans le tableau précédent que les trois molécules ont un taux de réponse cérébral majeur autour de 80 %. Cependant, le lorlatinib semble présenter de meilleurs résultats, à la fois sur la progression cérébrale à 1 an mais aussi sur l'apparition de métastases cérébrales chez des patients initialement indemnes.



Pour le choix de la deuxième ligne, il faut savoir que plusieurs mécanismes de résistance sont possibles :

- Des mécanismes dépendants de la voie ALK, dits "ON-target", dont le plus fréquent est la mutation G1202R à la suite de la prise de TKI de 2^e génération. Cette mutation est sensible au lorlatinib, ce qui explique que le lorlatinib soit souvent prescrit après une première ligne par alectinib ou brigatinib.
- Des mécanismes indépendants de la voie ALK, dits "OFF-target" ou "bypass", tels que les mutations et/ou amplifications de MET, les mutations de l'EGFR et les réarrangements de RET... Ces mécanismes de résistance seront traités par des TKI ciblant les voies de signalisation correspondantes, avec toujours en association un TKI anti ALK, qui est souvent celui précédemment utilisé.
- Des transformations histologiques, notamment en carcinome à petites cellules (CPC) ont été rapportées. En effet, certains cas reports retrouvent la persistance d'un contingent réarrangé ALK avec une partie transformée en CPC justifiant le traitement conjoint par TKI et chimiothérapie (7).

Pour cette raison, il faut dans l'idéal rebiopsier les patients au moment de la progression pour identifier avec précision les mécanismes de résistance. Si la résistance est liée à une nouvelle mutation sur la voie ALK, on peut utiliser un autre TKI anti-ALK adapté au profil moléculaire à la progression et non utilisé au préalable.

Il est important de noter que l'on observe un moins bon taux de réponse en 2^e ou 3^e ligne avec les TKI anti-ALK si des inhibiteurs plus puissants ont été utilisés en première ligne auparavant. Ainsi, les différents traitements indiqués en première ligne ont tous été comparés par rapport au crizotinib et non les uns avec les autres, il est donc difficile de conclure sur des comparaisons historiques d'essais quant à la supériorité de l'un des TKI de 2^{ème} ou 3^{ème} génération (8). Le choix du TKI anti ALK en première ligne dans les CBNPC métastatiques réarrangés ALK reste à la discrétion du prescripteur et devra être adapté aux caractéristiques du patient.

LES PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Les nouvelles perspectives thérapeutiques sont nombreuses, avec par exemple l'arrivée des TKI de 4^e génération qui semblent actifs sur l'ensemble des mutations de résistance connues, tels que le TPX-0131 et le NVL-655 (9, 10). En parallèle, plusieurs études évaluent les associations de différentes modalités de traitement, notamment la combinaison TKI et chimiothérapie comme dans le cadre de l'étude Masterpro-

tolcol-ALK mené par l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) comparant le Brigatinib et l'association Brigatinib + Pemetrexed + Carboplatine (11). Enfin, de la même manière que l'osimertinib est désormais validé pour les patients ayant un CBNPC localisé avec mutation commune de l'EGFR dans certaines situations, des essais sont en cours pour évaluer l'intérêt des TKI anti-ALK en adjuvant. Récem-

ment, l'étude de phase III, ALINA, ayant comparé l'Alectinib (600 mg 2 fois par jour) contre 4 cycles de chimiothérapie à base de platine a démontré la supériorité de l'anti ALK en termes de survie sans maladie chez les patients CBNPC stades IB – IIIA mutés ALK avec résection RO. Les résultats sur la survie globale sont donc très attendus (12).

CONCLUSION

En conclusion, les CBNPC avec réarrangement ALK traités par l'un des trois TKI anti ALK possèdent de très bonnes survies sans progression à 3 et 5 ans ; les traitements de deuxième ligne n'ont pas la même efficacité selon les mécanismes de résistances développées. Le défi est donc d'identifier les mécanismes mais aussi les causes de résistances aux traitements de première ligne afin d'adapter au mieux la séquence thérapeutique. Il est primordial d'inclure ces patients dans les essais cliniques afin d'optimiser leur prise en charge thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Sep 10;27(26):4247–53.
2. Schneider JL, Lin JJ, Shaw AT. ALK-positive lung cancer: a moving target. *Nat Cancer*. 2023 Mar;4(3):330–43.
3. Pinsolle J. Détection des variants de fusion du gène ALK par séquençage massif parallèle ciblé à partir d'ARN et réponse au crizotinib dans les cancers bronchiques non à petites cellules. 2017 Sep 15;87.
4. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol*. 2020 Aug 1;31(8):1056–64.
5. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Lee JS, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 22;379(21):2027–39.
6. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19;383(21):2018–29.
7. Majeed U, Li S, Seegobin K, Nassar A, Manochakian R, Zhao Y, et al. First Report of Management of Sequential Small Cell Transformation and ALK I1171T Mutation as Resistance Mechanisms in a Patient With ALK-EML4 Fused Non-Small Cell Lung Adenocarcinoma With a Novel Combination of Temozolomide and Lorlatinib: A Case Report. *JTO Clin Res Rep*. 2023 Jul 1;4(7):100536.
8. Ou SHI, Lee ATM, Nagasaka M. From preclinical efficacy to 2022 (36.7 months median follow -up) updated CROWN trial, lorlatinib is the preferred 1st-line treatment of advanced ALK+ NSCLC. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023 Jul 1;187:104019.
9. Murray BW, Zhai D, Deng W, Zhang X, Ung J, Nguyen V, et al. TPX-0131, a Potent CNS-penetrant, Next-generation Inhibitor of Wild-type ALK and ALK-resistant Mutations. *Mol Cancer Ther*. 2021 Sep 1;20(9):1499–507.
10. Tangpeerachaikul A, Bigot L, Friboulet L, Pelish HE. Abstract 3337: Preclinical activity of NVL-655 in ALK-driven cancer models beyond non-small cell lung cancer. *Cancer Res*. 2022 Jun 15;82(12_Supplement):3337.
11. Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique. A Phase II Randomized, Open-Labelled, Multicenter Study of Safety & Efficacy of Combination Brigatinib and Carboplatin-Pemetrexed Therapy or Brigatinib Monotherapy as First-Line Treatment in Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 Feb [cited 2023 Aug 1]. Report No.: NCT05200481. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05200481>
12. Solomon BJ, Ahn JS, Dziadziuszko R, Barlesi F, Nishio M, Lee DH, et al. LBA2 ALINA: Efficacy and safety of adjuvant alectinib versus chemotherapy in patients with early-stage ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 2023 Oct 1;34:S1295–6.

CAS CLINIQUE

MAUVAISE ÉVOLUTION D'UNE PID AIGÜE : LA NOCARDIOSE DISSÉMINÉE

Cas clinique issu du service de pneumologie de l'hôpital Saint Joseph, Paris



Natalie AVIGNON
Interne



Relecture
Dr Amira BENATTIA
PH, Paris

*La nocardiose est une infection bactérienne rare causée par un bacille gram positif filamenteux aérobique, saprophyte du sol du type *Nocardia spp* (appartenant à l'ordre Actinomycetales et au sous ordre des actinomycètes aérobies). Ce germe de la famille des pyogènes est responsable de deux types de présentations cliniques : la nocardiose dite invasive (80-90 % des cas) survenant après inhalation chez un patient immunodéprimé, pouvant être isolée à un organe ou disséminée et la nocardiose cutanée primitive observée après un traumatisme tellurique chez un patient immunocompétent. La nocardiose invasive a un tropisme particulier pour le poumon (et le système nerveux central).*

Le déficit de l'immunité cellulaire, la corticothérapie prolongée, l'infection à VIH, les hémopathies et cancers solides, et la transplantation sont les principaux facteurs favorisant la nocardiose invasive. Les pathologies broncho-pulmonaires chroniques, telles que la bronchopneumopathie chronique obstructive, les dilatations des bronches, les fibroses pulmo-

naires sont également associées à un risque accru de nocardiose invasive (baisse de l'immunité locale) (1-7).

La colonisation humaine étant rare, la mise en évidence du germe dans un prélèvement doit conduire à une approche diagnostique rigoureuse afin de ne pas méconnaître une infection active.

Nous rapportons ici le cas d'une patiente ayant présenté une nocardiose invasive disséminée de diagnostic retardé et difficile survenue dans un contexte de co-infection à *Pseudomonas Aeruginosa*. Ce cas illustre les difficultés diagnostiques et rappelle les manifestations cliniques et scannographiques de la nocardiose invasive.

DESCRIPTION DU CAS

Une patiente de 49 ans est prise en charge en réanimation fin septembre 2022 pour une détresse respiratoire aiguë hypoxémique. Elle a pour principal antécédent un thymome métastatique, diagnostiqué

en 2012 traité par thymectomie suivie d'une radiothérapie puis par radiothérapie stéréotaxique et pleurectomie droite sub-totale devant une rechute pleurale en 2016. La suite a été marquée par une

progression tumorale traitée par radiothérapie (dernière séance en février 2022). Elle n'a pas reçu de chimiothérapie.

Les symptômes ayant précédé la détresse respiratoire aiguë étaient une toux grasse ramenant des expectorations jaunâtres, une diarrhée non glairo-sanglante et une asthénie marquée. À l'arrivée en réanimation, la patiente est apyrétique, polypnéique et la saturation

pulsée en oxygène (O₂) est à 82 % sous 6L/min d'oxygène. Elle n'a pas de défaillance hémodynamique ou neurologique. Le gaz du sang réalisé sous 9 L/min d'O₂ montre un pH à 7,49, une PaCO₂ à 31 mmHg, une PaO₂ à 83 mmHg des bicarbonates à 24 mmol/L et des lactates

à 2,8 mmol/L. La radiographie de thorax montre une condensation alvéolaire basale droite et l'angioscanner thoracique révèle une atteinte interstitielle avec un aspect de crazy paving bilatéral et la condensation de la base droite visualisée sur la radiographie (Figure 1).

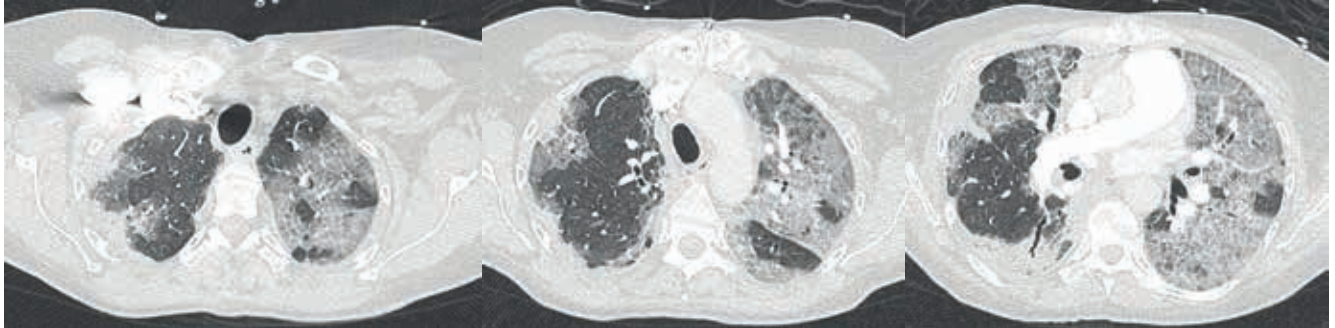


Figure 1 : Angioscanner pulmonaire en coupe axiale fenêtre parenchymateuse - entrée en réanimation

Le bilan biologique montre une hyperleucocytose (14600 mm³) à polynucléaires neutrophiles (PNN) (126300/mm³) une lymphopénie à 1000/mm³ avec des lymphocytes T CD4+ à 165/mm³ et une anémie microcytaire à 10 g/dL. La CRP est à 13 mg/L et la PCT inférieure à 0,06 µg/L. À noter, une dénutrition sévère avec une albuminémie à 21 g/L.

Le dosage pondéral des immunoglobulines est normal.

La prise en charge initiale a consisté en une ventilation mécanique et une antibiothérapie probabiliste large

spectre par méropénem. Les prélèvements microbiologiques (aspiration bronchique et lavage broncho-alvéolaire) ont identifié par la suite un *Pseudomonas Aeruginosa* à taux significatif. Un nouveau scanner thoracique est réalisé 7 jours plus tard devant une absence d'amélioration clinique. Celui-ci montre une évolution dissociée des lésions avec une majoration de l'étendue des lésions en crazy paving du lobe supérieur droit (LSD) et de la condensation basale droite et une diminution de celles touchant le lobe inférieur gauche. On note l'apparition

de micronodules bronchiolaires du LSD (Figure 2). Ces éléments ont conduit à rechercher une étiologie non infectieuse. Le bilan auto-immun a mis en évidence la présence d'anticorps anti-nucléaires à plus de 1/1280 d'aspect homogène d'anticorps anti-ADN natif (IgG) à 490 UI (N< 100), DOT myosite négatif (dont MDA5), anti NOR 90 positif, et d'anticorps anti-TPO et anti-thyroglobuline élevée.

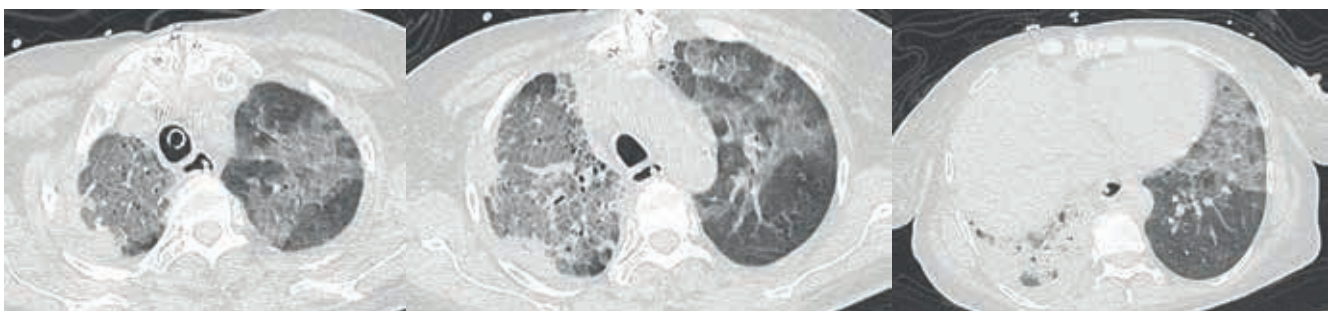


Figure 2 : Scanner thoracique en coupe axiale fenêtre parenchymateuse : ré-évaluation à J7

Le lavage broncho-alvéolaire (LBA), réalisé après 15 jours d'antibiothérapie a montré une alvéolite (780 000 cellules/ml), avec des PNN à 40 %, éosinophiles à 42 %, macrophages à 14 %, sidérophages à 66 %, score de GOLDE à 14,8. L'aspect macroscopique clair du LBA et la négati-

vité de la coloration PAS (Periodic Acid Schiff) n'étaient pas en faveur du diagnostic de protéinose alvéolaire.

Après discussion multidisciplinaire, un traitement par méthylprednisolone (bolus durant 3 jours puis relais par 1 mg/kg) est instauré dans l'hypothèse d'une pneumopathie in-

filtrante diffuse (PID) auto-immune. L'évolution est très rapidement favorable permettant une extubation trois jours après l'initiation de la corticothérapie, puis un retour rapide à domicile sous prednisone 80 mg/jour.

Six semaines plus tard, la patiente décrit une dyspnée au moindre effort, une persistance de la toux et des expectorations. Le bilan biologique montre une persistance du syndrome inflammatoire biologique avec des PNN à 12700/mm³, et une lymphopénie à 330/mm³. Un nouveau scanner thoracique est réalisé (Figure 3)

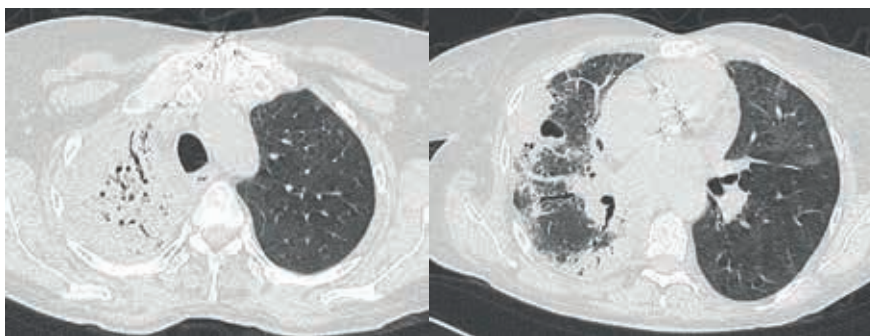


Figure 3 : Scanner thoracique coupe axiale fenêtre parenchymateuse : 6 semaines d'évolution

Une éventuelle récurrence de pneumopathie à pyocyanique est traitée en probabiliste par piperacilline tazobactam 7 jours. La corticothérapie est poursuivie avec une décroissance progressive.

Début janvier 2023, la patiente signale la persistance de la toux, d'expectorations verdâtres et de l'essoufflement à l'effort. Elle rapporte un amaigrissement de 4 kg en une semaine, des sueurs nocturnes sans fièvre et des signes digestifs avec diarrhée non glairo-sanglante et douleurs abdominales hypogastriques et des vomissements. L'auscultation montre des crépitations diffus de l'hémichamps droit. À noter, un érythème de la joue au niveau maxillaire gauche, une tuméfaction inflammatoire douloureuse de 3 cm de diamètre située en cervical postérieur et sus-sternale (Figure 4).

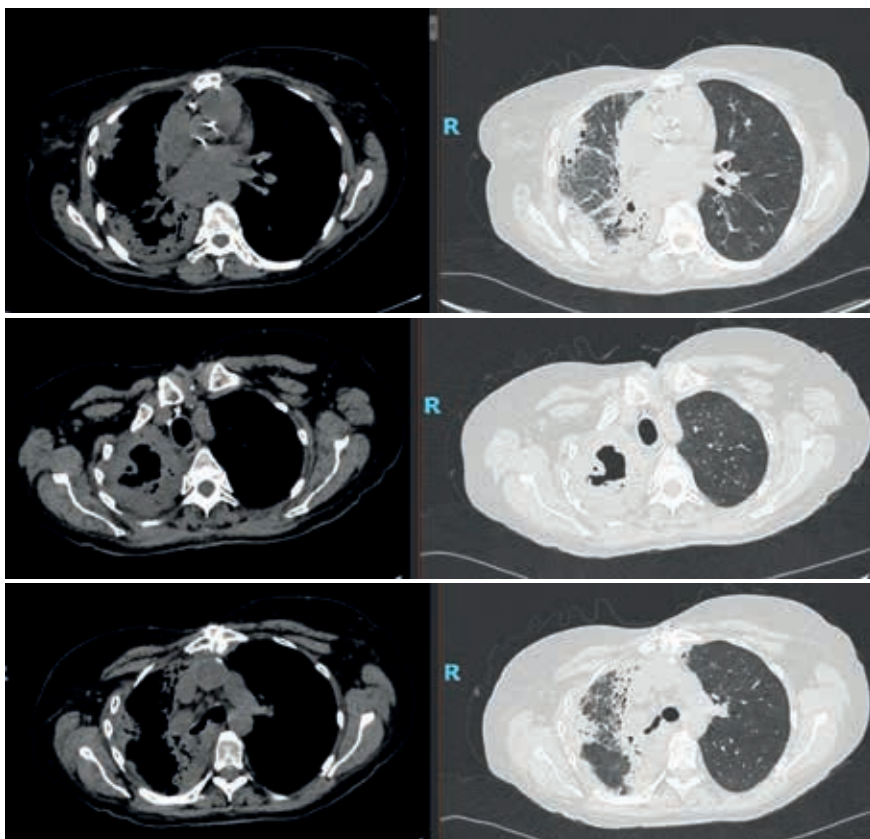


Figure 4 : Coupes axiales de scanner thoracique : à gauche en fenêtre médiastinales et à droite en fenêtre parenchymateuse : ré-évaluation début janvier

Le nouveau scanner (Figure 5) montre une lésion de l'apex droit excavée de 4 cm, une condensation du lobe moyen excavée, une nouvelle condensation du lobe inférieur droit de 10 mm, et une stabilité des autres condensations.

Le bilan biologique montre un syndrome inflammatoire avec une CRP à 353 mg/L. L'immunophénotypage sanguin objective une diminution franche de la population lymphocytaire T avec un taux de lymphocytes CD4 à 62/mm³ et de CD8 à 32/mm³. L'hémoculture a mis en évidence des bacilles gram positifs ponctiformes ramifiés identifiés comme *Nocardia farcinica* à la culture. Le prélèvement local de la collection sus sternale a identifié le même germe.



Figure 5 : Collection sus sternale une fois drainée (accord de la patiente)

Le bilan d'extension comprenant IRM cérébrale et scanner sinusien, cervical et abdomino-pelvien a montré de multiples lésions sous-cutanées (en plus des abcès cervicaux objectivés à l'examen clinique), musculaires, rénales bilatérales et au niveau cérébral un abcès occipital gauche de 7 mm. Les explorations

cardiaques, réalisées compte tenu de la bactériémie et de l'antécédent de bioprothèse aortique, ont éliminé une endocardite. Une antibiothérapie par bactrim, imipénème/cilastatine, amikacine est initiée après discussion multidisciplinaire avec l'équipe d'infectiologie devant cette forme invasive disséminée. Les abcès

cervicaux et sus-sternaux ont nécessité une prise en charge locale par drainage répété et technique d'incision-méchage. Les cultures ont été adressées au centre de référence pour identification, typage de l'espèce et confirmation de l'antibiogramme. L'évolution a été rapidement favorable sous traitement.

DISCUSSION

La nocardiose est une infection bactérienne rare potentiellement grave dans sa forme invasive disséminée. Il s'agit d'un pyogène formant des foyers infectieux suppuratifs ayant la capacité de disséminer par voie hématogène à n'importe quel organe (1, 2, 6). La mortalité est élevée, de l'ordre de 20 à 30 % et de plus de 50 % en cas d'atteinte du système nerveux central (SNC) (4, 6, 7, 10). Le diagnostic est à évoquer devant toute infection pulmonaire survenant sur un terrain d'immunodépression et/ou en cas de pathologie pulmonaire chronique.

Les facteurs de risque chez notre patiente étaient la présence d'une néoplasie active (thymome métastatique), et son antécédent de radiothérapie pleurale. L'instauration récente de corticothérapie haute dose sans prophylaxie a probablement aggravé l'infection et sa dissémination multi-organes (3, 4, 6, 7). D'autres facteurs comme la lymphopénie, être porteur d'une maladie auto-immune et l'infection à *Nocardia farcinica* ont été montrés comme facteur indépendant de dissémination (6, 7, 10). L'antécédent de radiothérapie thoracique semble important, il est en effet décrit de multiples infections pulmonaires compliquant une radiothérapie thoracique notamment des infections aspergillaires chroniques, mycobactériologiques et infections pulmonaires à *Actinomyces* (11). En cas de survenue d'une nocardiose invasive sans facteur de risque identifié (facteurs d'immunosuppression évident ou pathologie pulmonaire sous-jacente), il est alors important de vérifier l'absence d'anticorps anti

GM CSF et de rechercher un déficit immunitaire primitif tel que la granulomatose septique chronique, la lymphopénie CD4 idiopathique ou encore les déficits en IL12RB1 ou ILp40 (10).

Comme chez notre patiente, des coinfections sont fréquemment décrites (4, 7, 10), retrouvées dans 20 à 40 % des cas, et peuvent être fongiques (aspergillose, histoplasmoses), mycobactéries dont *Mycobacterium tuberculosis*, virales (CMV surtout en transplantation d'organes solides) ou bactériennes. Dans l'étude de Soueges S. et al. (7), une coinfection bactérienne a été objectivée dans 26 % des cas et fongique dans 20 % des cas environ. Le *Staphylococcus aureus* et le *Pseudomonas aeruginosa* comptaient pour 50 % des bactéries coinfectant la nocardiose. De ce fait, même en cas d'identification d'un germe à croissance rapide devant une pneumopathie d'évolution défavorable, à fortiori excavée, il faudra rechercher une nocardiose chez les patients présentant des facteurs de risque.

Plusieurs types de lésions peuvent être observées sur le scanner thoracique : nodules, masses, parfois excavées, condensations, infiltrat réticulo-nodulaire, parfois aspect de miliaire (2, 4). Les pleurésies et empyèmes sont fréquents. Les adénopathies médiastinales sont possibles (2, 4). L'aspect de crazy paving observé initialement chez notre patiente nous a interrogé quant à la présence de la nocardiose depuis le début. En effet, les infections font parties des étiologies connues

de crazy paving. Néanmoins, chez notre patiente, l'amélioration spectaculaire après bolus de corticoïdes va à l'encontre de cette hypothèse.

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence du germe par la culture ou la PCR (1, 4, 5, 8). Il est important de spécifier au laboratoire la recherche de ce type de germe afin que les cultures soient poursuivies plusieurs semaines (jusqu'à 3 semaines) (2, 4, 5, 8). Les PCR ARN 16S ainsi que les PCR spécifiques visant les germes à croissance lentes pourront être demandées en cas de suspicion clinique, soulignant l'importance de la concertation clinicien - microbiologiste (4, 5).

Une biopsie guidée par le bilan d'extension est parfois nécessaire en cas de négativité des prélèvements usuels. L'anatomopathologie montre des lésions pyogranulomateuses, avec abcédations et couronne de polynucléaires neutrophiles (PNN) et un tissu fibreux renfermant des histiocytes (13). L'absence de fibrose, le faible nombre de fistules et l'absence de granules différencie l'aspect anatomopathologique de celui retrouvé dans l'actinomycose (2).

Le typage de l'espèce et l'antibiogramme avec détermination des CMI par méthode de dilution sont indispensables pour le choix du traitement (1, 3, 8, 9). Les souches de *Nocardia spp* ont en effet des profils variés de sensibilité aux bêta-lactamines. Le cotrimoxazole, les aminosides et le linezolid semblent actifs sur plus de 95 % des espèces, mais du fait de l'utilisation prolongée, les deux dernières molécules sont

à risque de toxicité (3, 9). Le cotrimoxazole est le pilier du traitement car il est actif sur presque toutes les souches, a une excellente biodisponibilité orale et une bonne diffusion cérébrale (3, 4). Une bi voire une tri-antibiothérapie (bactrim plus au choix parmi une bétalactamine selon

le profil de sensibilité, un aminoside ou le linezolid) est indiquée en traitement d'attaque les 3-6 premières semaines dans les formes disséminées, en cas d'atteinte du SNC ou d'atteinte pulmonaire sévère (3, 4). La durée totale de l'antibiothérapie est de 6 mois pour une nocardiose

invasive sans atteinte du SNC à 1 an pour une nocardiose avec atteinte du SNC (4, 9). Une prophylaxie secondaire par bactrim, à posologie plus élevée que celle utilisée en prophylaxie de la pneumocytose, est discutée en cas de persistance du facteur d'immunosuppression (4, 9).

CONCLUSION

La nocardiose invasive est une infection rare mais dont le diagnostic est à évoquer devant un terrain à risque car elle est potentiellement mortelle. Elle peut toucher virtuellement tous les organes mais a un tropisme particulier pour le poumon, le SNC et la peau. L'atteinte du système nerveux central pouvant être asymptoma-

tique, il est recommandé de réaliser une imagerie cérébrale systématique dans les nocardioses invasives. Les coinfections avec d'autres germes sont fréquentes et leur mise en évidence ne doit pas faire oublier de rechercher la nocardiose en cas d'évolution défavorable malgré un traitement adapté. Le diagnostic re-

pose sur la culture et les PCR. L'obtention du typage de l'espèce est essentielle pour l'adaptation du traitement. Une prophylaxie secondaire est à discuter en cas de persistance du facteur d'immunosuppression.

RÉFÉRENCES

1. Muñoz J, Mirelis B, Aragón LM, et al. Clinical and microbiological features of nocardiosis 1997-2003. *J Med Microbiol.* 2007 Apr;56(Pt 4):545-550.
2. Corti ME, Villafañe-Fioti MF. Nocardiosis: a review. *Int J Infect Dis.* 2003 Dec;7(4):243-50.
3. Wilson JW. Nocardiosis: updates and clinical overview. *Mayo Clin Proc.* 2012 Apr;87(4):403-7.
4. Ambrosioni J, Lew D, Garbino J. Nocardiosis: updated clinical review and experience at a tertiary center. *Infection.* 2010 Apr;38(2):89-97.
5. Couble A, Rodríguez-Nava V, de Montclos MP, et al. Direct detection of *Nocardia* spp. in clinical samples by a rapid molecular method. *J Clin Microbiol.* 2005 Apr;43(4):1921-4.
6. Martínez Tomás R, Menéndez Villanueva R, Reyes Calzada S, et al. Pulmonary nocardiosis: risk factors and outcomes. *Respirology.* 2007 May;12(3):394-400.
7. Soueges S, Bouiller K, Botelho-Nevers E, et al. Prognosis and factors associated with disseminated nocardiosis: a ten-year multicenter study. *J Infect.* 2022 Aug;85(2):130-136.
8. Martínez R, Reyes S, Menéndez R. Pulmonary nocardiosis: risk factors, clinical features, diagnosis and prognosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2008 May;14(3):219-27.
9. Lebeaux D, Freund R, van Delden C, et al. Outcome and Treatment of Nocardiosis After Solid Organ Transplantation: New Insights From a European Study. *Clin Infect Dis.* 2017 May 15;64(10):1396-1405.
10. Lafont E, Conan PL, Rodriguez-Nava V, et al. Invasive Nocardiosis: Disease Presentation, Diagnosis and Treatment - Old Questions, New Answers? *Infect Drug Resist.* 2020 Dec 22;13:4601-4613.
11. Choi Y, Noh JM, Shin SH, et al. The Incidence and Risk Factors of Chronic Pulmonary Infection after Radiotherapy in Patients with Lung Cancer. *Cancer Res Treat.* 2023 Jul;55(3):804-813.
12. Soueges S, Bouiller K, Botelho-Nevers E, et al. Prognosis and factors associated with disseminated nocardiosis: a ten-year multicenter study. *J Infect.* 2022 Aug;85(2):130-136.
13. McHugh KE, Sturgis CD, Procop GW, et al. The cytopathology of *Actinomyces*, *Nocardia*, and their mimickers. *Diagn Cytopathol.* 2017 Dec;45(12):1105-1115.



GUIDE DES VILLES

LA PNEUMOLOGIE AU CŒUR DES VOLCANS

Le CHU de Clermont-Ferrand se répartit sur deux sites à proximité du centre-ville : le CHU Gabriel Montpied et le CHU d'Estaing. Le service de Pneumologie est situé sur le site de Gabriel Montpied et est dirigé par le Dr MERLE et le Dr ROLLAND-DEBORD.



IL SE COMPOSE DE PLUSIEURS UNITÉS

- Un service d'hospitalisation complète avec 4 secteurs ayant chacun une orientation spécifique : ventilation, pathologies interstitielles, pathologie infectieuses et bronchiques et oncologie thoracique.
- Un hôpital de jour de pneumologie et allergologie, orienté sur la prise en charge de diverses pathologies : asthme sévère, pathologies interstitielles, appareillage des patients insuffisants respiratoires chroniques, dyspnée post COVID, allergologie.
- Un hôpital de jour d'oncologie thoracique.
- Une activité de consultation diverses de pneumologie, oncologie thoracique, allergologie, tabacologie, post-réanimation, et d'asthme post-urgences.
- Un service d'explorations fonctionnelles respiratoires dirigé par le Pr COSTES destiné à la réalisation et interprétation des EFR, EFX, recherche de dysfonctions laryngées à l'effort, test à la métacholine, test d'hypoxie, test d'hypoxie, test d'effort en air sec.
- Un plateau d'endoscopie où sont réalisées des endoscopies bronchiques vigiles ainsi que des EBUS.

LA RECHERCHE

Dans le domaine de la recherche, divers travaux locaux sont en cours et portent essentiellement sur la dyspnée et son handicap respiratoire, la sarcopénie et les pathologies respiratoires. Au niveau national, le service de pneumologie est impliqué dans divers protocoles afin d'y inclure des patients, avec notamment la participation à plusieurs PHRC (exacerbations de fibrose pulmonaire, hémoptysies, haut débit nasal et dyspnée).



Lucien JURET
Interne de pneumologie

LA FORMATION

Concernant la formation des internes, nous participons à :

- Au fonctionnement de l'ensemble des unités du CHU.
- Des cours hebdomadaires réalisés par les médecins du service et du CHU.
- Des consultations seniorisées variées (consultation post-urgences, suspicion de BPCO, suivi de pneumothorax).
- Des séances de bibliographie ou revue des thèses, préparées par les internes.
- Des ateliers pratiques de ventilation.
- Une semaine en immersion dans le service de chirurgie thoracique dans notre cursus.
- Diverses RCA, DMD ou encore RCP d'oncologie.
- Participation aux cours de DES régionaux et aux différents congrès régionaux et nationaux.
- Accessibilité aux FST suivantes : FST Sommeil – Oncologie thoracique – Allergologie – Soins palliatifs.



LA VIE À CLERMONT-FERRAND

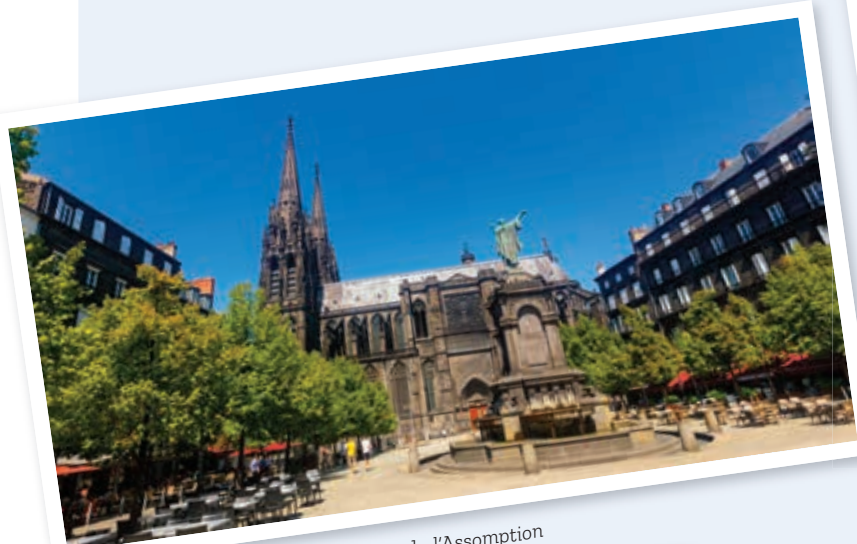
Mais Clermont-Ferrand, c'est aussi et avant tout :
Des grands espaces naturels pour pratiquer des activités sportives diverses et variées (randonnées, trail, VTT, escalade, parapente, ski...) dans des paysages magnifiques avec notamment la chaîne des puys, de nombreux lacs, le massif du Sancy...

Une ville à taille humaine avec une concentration importante de bar et de restaurants de qualité. Les planches à déguster y sont particulièrement bien garnies du fait d'une diversité fromagère à faire pâlir les savoyards...

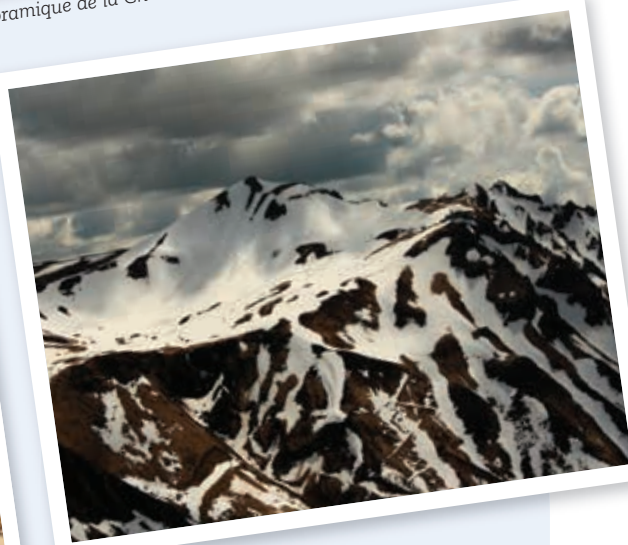
La culture n'est également pas délaissée avec la présence de plusieurs cinémas, théâtres, salles de spectacle et musées, avec notamment le musée MICHELIN, fierté locale !



Panoramique de la Chaîne des Puys



Vue de la Cathédrale Notre-Dame-de-l'Assomption



Puy de Sancy



Musée L'Aventure Michelin

Concernant les festivals, il est organisé chaque année le festival de musique Europavox début juillet, ou encore le reconnu festival du court métrage en janvier.

Au niveau accessibilité, certes il n'y a pas le TGV, mais du fait de sa localisation centrale, tout est à 3h30 ! Et pour voir de plus grand horizon, il existe l'aéroport d'AULNAT à proximité qui propose quelques destinations exotiques au départ de Clermont-Ferrand.

Et pour les déplacements du quotidien, tout est rapidement accessible à pied, en vélo ou en tramway !

*Au plaisir de vous recevoir
sur Clermont-Ferrand !*

ORTRAIT D'UN CORPS DE MÉTIER

LE CONSEILLER MÉDICAL D'ENVIRONNEMENT INTÉRIEUR (CMEI)



**ROMAIN HABEAU,
CMEI AU CHU NANTES**

PRÉSENTEZ-NOUS VOTRE MÉTIER EN QUELQUES MOTS

Je suis conseiller médical en environnement intérieur depuis juin 2015 au sein du service de pneumologie du CHU de Nantes. Je suis le seul dans le département de Loire-Atlantique, mais la région Pays de la Loire est dotée de 3 conseillers à temps plein.

Mon rôle est d'agir directement sur le lieu de vie des patients pour analyser leur domicile, leur environnement, pour mieux comprendre les causes d'aggravation des maladies respiratoires ou des allergies, puis de proposer des solutions adaptées au cas particulier de chacun.

Il s'agit ainsi d'améliorer l'environnement du patient et de favoriser son acculturation aux bonnes pratiques sur l'éviction des allergènes, l'entretien du logement ou l'aération par exemple.

Je réalise autour de 160 visites par an sur le département. Sur la région, environ 400 visites par an sont effectuées, en majorité à la demande des pneumologues.

Concrètement, c'est le médecin pneumologue, allergologue ou pneumopédiatre qui propose au patient une intervention à son domicile, prise en charge par le CHU et l'ARS le plus souvent, pour rechercher des facteurs aggravants sa pathologie. Un bilan allergologique préalable est indispensable.

Les principales pathologies concernées par mon intervention sont celles favorisées et/ou entretenues par les polluants de l'air intérieur, principalement l'asthme, les allergies respiratoires, les aspergillooses ou encore les pneumopathies d'hypersensibilité.

L'enquête environnementale s'attache à étudier les caractéristiques du bâtiment : le chauffage, l'isolation et la ventilation. Elle est menée avec le patient pour mieux connaître ses habitudes de vie, la présence d'animaux, ses loisirs, les travaux récents au domicile, les sources de pollution extérieure, etc.

Des prélèvements et analyses sont réalisés selon les cas :

- En routine : température, humidité relative, dioxyde de carbone, monoxyde de carbone.
- Prélèvements de poussières domestiques et analyse d'allergènes biologiques (acariens par exemple).
- Prélèvements fongiques selon les situations : analyses des surfaces contaminées, des poussières, de l'air intérieur et extérieur.
- Dans certains cas, l'analyse de polluants chimiques comme les composés organiques volatiles (COV) peut s'avérer utile (proviennent des produits d'entretien, du tabac, des travaux de peintures ou encore de la cuisson des aliments) ainsi que l'étude d'exposition aux particules fines PM2.5 (à l'aide de micro-capteurs par exemple).
- Le radon peut faire l'objet d'une analyse en cas de logement à risque.

Un compte rendu de visite est ensuite adressé au patient et au médecin prescripteur accompagné des conseils personnalisés délivrés lors de la visite. Des supports d'informations validés sont également communiqués au patient ainsi que certaines applications sur la pollution atmos-

phérique ou les pollens (Reco Santé <https://recosante.beta.gouv.fr/> les sites des AASQA, www.atmo-france.org/, du RNSA <https://www.pollens.fr/> et des Pollinariums sentinelles www.alertepollens.org).

Si je suis seul CMEI au CHU de Nantes, je travaille en réalité avec de multiples acteurs assez éloignés les uns des autres : la communauté médicale ou le réseau ETP du territoire mais aussi les biologistes du laboratoire de parasitologie hospitalier. Puis à l'extérieur du CHU, je suis en lien avec les collectivités locales, les travailleurs sociaux et les organismes qui interviennent dans la rénovation thermique de l'habitat ou la lutte contre l'habitat indigne.

L'efficacité de l'intervention du CMEI à domicile sur le contrôle des maladies respiratoires et notamment de l'asthme est prouvée par plusieurs études.

- De Blay et al. en 2004 ont mis en évidence une meilleure observance des techniques d'éviction des acariens et la diminution du taux d'allergènes en cas d'intervention d'un CMEI associée aux conseils du médecin par rapport aux conseils du médecin seul (1).
- Une étude prospective contrôlée randomisée a été menée aux États-Unis chez 937 enfants présentant un asthme allergique. Il est mis en évidence que l'intervention d'un CMEI permet de diminuer la charge en allergènes et les symptômes (2).

BIBLIOGRAPHIE

- De Blay F, Fourgaut G, Hedelin G, Vervloet D, Michel FB, Godard P, et al. Medical Indoor Environment Counselor (MIEC): role in compliance with advice on mite allergen avoidance and on mite allergen exposure. *Allergy*. janv 2003;58(1):27-33.
- Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans R, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med*. 9 sept 2004;351(11):1068-80.
- Gangneux JP, Morel H, Blanc FX, Bonniaud P, Boza G, Briault A, et al. Évaluation multicentrique et randomisée de l'impact des conseillers en environnement intérieur sur le contrôle de l'asthme : l'étude ECENVIR. *Rev Fr Allergol*. 1 avr 2022;62(3):330-1.

- L'étude ECENVIR a récemment été menée en France et publiée en mai 2022. Il s'agit d'une étude prospective multicentrique randomisée chez 85 patients asthmatiques. On compare l'intervention d'un CMEI à l'inclusion et à 12 mois par rapport à l'intervention à 12 mois seulement. Il est mis en évidence une amélioration du contrôle de l'asthme et une diminution du nombre d'asthme sévère dans le groupe interventionnel par rapport au groupe contrôle. Une diminution de la consommation en soin est en cours d'investigation via les données de l'Assurance Maladie (3).

QUELLE FORMATION ?

Un diplôme universitaire technologique à Lorient en Hygiène, sécurité et environnement (HSE) puis à l'EHESP Rennes où j'ai suivi une formation de technicien des risques sanitaires liés à l'environnement pour exercer en agence régionale de santé (ARS) et en service communal d'hygiène et de santé (SCHS). Enfin j'ai obtenu un DIU santé respiratoire et habitat à l'Université de Strasbourg pour devenir CMEI.

UN MOT POUR FINIR ?

Toutes les régions françaises ne disposent peut-être pas encore d'un nombre suffisant de CMEI. Aussi, il faut faire un état des besoins sur le

Les principales pathologies concernées par mon intervention sont celles favorisées et/ou entretenues par les polluants de l'air intérieur, principalement l'asthme, les allergies respiratoires, les aspergilloses ou encore les pneumopathies d'hypersensibilité.

territoire, notamment en allergologie et pneumologie, et en faire une demande auprès des agences régionales de santé ou des plans régionaux santé environnement (PRSE). En 2021 en France, on comptait 66 CMEI actifs. Chaque année, une douzaine de CMEI valident le DIU santé respiratoire et habitat à Strasbourg et une dizaine de Conseillers Habitat Santé (CHS) sont formés à Marseille via un DIU santé environnementale en milieu intérieur.

QUELQUES LIENS

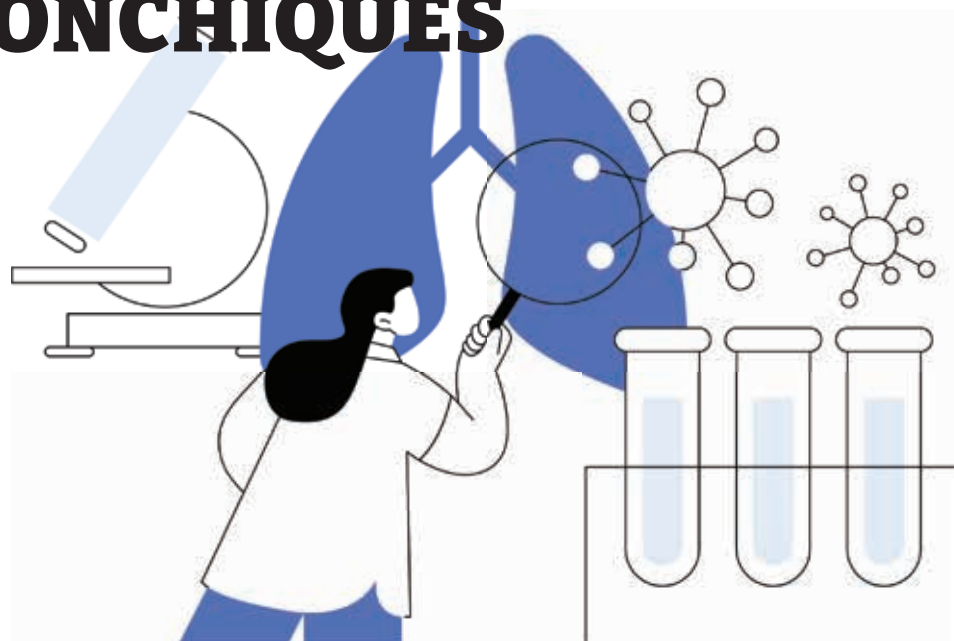
- CMEI France <https://cmei-france.fr/>
- Formation CHS <http://umfcs.univ-amu.fr/notre-catalogue/par-type-de-formation/formations-diplomantes/sante-environnementale-en-milieu>
- Formation CMEI https://sfc.unistra.fr/formations/sante-medecine_-readaptation-kinesitherapie_-diplome-interuniversitaire-de-sante-respiratoire-et-habitat_-3948/

POINT SUR LES NEOPLASIES NEUROENDOCRINES BRONCHIQUES



Camille CHAUTEMPS
Interne de Pneumologie
CHU de Bordeaux

Relecture
Dr Samy CHELABI
Praticien Hospitalier
CHU Cochin, Paris



Les néoplasies neuroendocrines bronchiques sont des tumeurs d'origine épithéliale avec une différenciation neuroendocrine. La classification de l'OMS de 2015, actualisée en 2021 (1) distingue les néoplasies neuroendocrines en fonction de leur grade malignité :

Lésion pré-invasive	Hyperplasie neuroendocrine pulmonaire diffuse idiopathique (DIPNECH)	
Tumeurs neuroendocrines (bien différenciées)	Les carcinoïdes typiques (CT)	Tumeur de bas grade (G1)
	Les carcinoïdes atypiques (CA)	Tumeur de grade intermédiaire (G2)
Les carcinomes neuroendocrines	Carcinomes neuroendocrines à grandes cellules	
	Carcinomes neuroendocrines à petites cellules	

Cette classification OMS 2021 distingue les tumeurs neuroendocrines repose selon certains critères, comme suit :

	Carcinoïde typique	Carcinoïde atypique	Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	Carcinome neuroendocrine à petites cellules
Mitoses/mm ²	< 2	2 à 10	> 10	> 10
Nécrose	non	Possible nécrose focale	oui	oui
Morphologie neuroendocrine	oui	oui	oui	oui
Index Ki67	0 - 5 %	jusqu'à 30 %	30 - 100 %	30 - 100 %
Expression TTF1	Souvent positive dans les tumeurs périphériques	Souvent positive dans les tumeurs périphériques	positive	positive
Expression p40	non	non	possible	possible

Dans cet article, nous nous concentrerons sur les lésions pré-invasives et les tumeurs carcinoïdes bronchiques.

LÉSIONS PRÉ-INVASIVES : HYPERPLASIE NEUROENDOCRINE PULMONAIRE DIFFUSE IDIOPATHIQUE (DIPNECH)

DÉFINITION

L'hyperplasie neuroendocrine pulmonaire diffuse idiopathique, ou DIPNECH, est syndrome caractérisé par la présence de lésions pré-néoplasiques carcinoïdes. Histologiquement, il existe une hyperplasie des cellules neuroendocrines pulmonaires.

L'hyperplasie des cellules neuroendocrines pulmonaires peut être secondaire (infection, cancers, PID, fumeurs, personnes vivant en altitude) ou idiopathique (DIPNECH).

La distinction d'étiologie ne peut se faire sur l'histologie seule et nécessite de la contextualiser (clinique, radiologie, etc.).

ÉPIDÉMIOLOGIE

La DIPNECH est une maladie rare qui touche en grande majorité des femmes (92 %), avec un âge moyen de 58 ans (2).

CLINIQUE

Une majorité de patients atteints de DIPNECH peuvent présenter des symptômes respiratoires chroniques : majoritairement : toux (71 %), dyspnée (63 %). Plus rarement des sibilants (25 %) (2). Une certaine proportion de patients est asymptomatique (de 14 % à 45 % selon les études (3-4), avec une découverte fortuite sur des scanners réalisés pour un autre motif.

FONCTIONNEL

Une majorité de patients porteurs de DIPNECH présente un trouble ventilatoire obstructif (52 %). Dans une moindre proportion, on constate un trouble ventilatoire restrictif chez 11 % des patients atteints de DIPNECH (3).



RADIOLOGIQUE

La séméiologie scannographique des DIPNECH est dominée par la présence de nodules et micronodules souvent bilatéraux et nombreux (80 % des cas > 10 nodules) (5). Leur distribution est préférentiellement péri-bronchique. Certains nodules peuvent être calcifiés (11 % des cas).

Associés aux nodules, on peut retrouver des opacités en verre dépoli avec un aspect de mosaïque perfusionnelle par phénomène de trapping (environ 1/3 des patients). Cet aspect s'explique par une vasoconstriction dans les aires en aval de l'obstruction bronchique et une redistribution de la vascularisation aux aires normalement ventilées. Les parois bronchiques sont épaissies chez environ 1/3 des patients (6).

D'un point de vue physiopathologique, les anomalies radiologiques de la DIPNECH sont en partie expliquées par une obstruction des petites voies respiratoires due à la combinaison d'une protrusion lumineuse des cellules neuroendocrines et d'une bronchiolite constrictive liée à une fibrose péribronchiolaire (6)

ÉVOLUTION

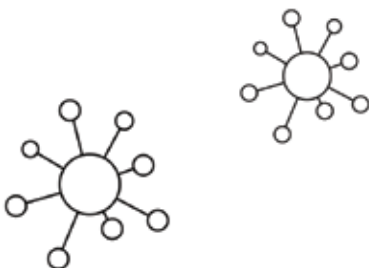
Il existe 2 risques évolutifs principaux :

- Évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique obstructive.
- Évolution vers une tumeur carcinoïde.

Cette évolution vers une tumeur carcinoïde justifie une surveillance prolongée. En effet, dans l'étude de Sun et al. (7), parmi 33 patients présentant une DIPNECH, 9 avaient des nodules évolutifs, qui se sont avérés être des tumeurs carcinoïdes typiques lors de la résection.

De plus, dans une autre étude française, 27 patients avec une DIPNECH prouvée histologiquement étaient suivis pour une durée médiane de plus de 5 ans. Soixante dix pourcent des patients présentaient au cours du suivi des nodules pulmonaires évolutifs. On observait des localisations métastatiques extra-thoraciques chez 11 % des patients au cours du suivi (6).

Il est donc raisonnable de proposer une surveillance régulière et prolongée aux patients atteints de DIPNECH.



TUMEURS CARCINOÏDES BRONCHIQUES

DÉFINITION

Les tumeurs carcinoïdes sont des tumeurs neuroendocrines bien différenciées, de bas grade pour les carcinoïdes typiques et de grade intermédiaire pour les carcinoïdes atypiques. Ces tumeurs sont dotées d'une agressivité locale et ont un potentiel métastatique limité mais existant.

EPIDÉMIOLOGIE

Les tumeurs carcinoïdes pulmonaires représentent 1 à 2 % de l'ensemble des tumeurs primitives bronchiques et 25 % de l'ensemble des tumeurs neuroendocrines tous organes confondus.

L'âge moyen de découverte des tumeurs carcinoïdes est de 50 ans, avec prédominance féminine (Ratio= 2/1) chez les moins de 50 ans.

HISTOLOGIE

L'histologie est incontournable car elle seule permet de distinguer les carcinoïdes typiques (bon pronostic) des carcinoïdes atypiques (moins bon pronostic), en suivant les critères de Travis et al. (1), non modifiés dans la classification OMS 2021 :

→ Tumeur carcinoïde typique (CT) : tumeur de morphologie NE (ou organoïde) avec moins de 2 mitoses par 2 mm², absence de nécrose, et mesurant au moins 0,5 cm. L'index Ki67 doit être inférieur à 5 %.

→ Tumeur carcinoïde atypique (CA) : tumeur de morphologie carcinoïde avec 2 à 10 mitoses par 2 mm² et/ou avec une nécrose (focale). L'index Ki67 est inférieur à 30 %.

Le diagnostic de certitude ne pourra être posé que sur pièce opératoire. Sur biopsie ou sur cytologie, le diagnostic est plus incertain, ce pourquoi le terme de "tumeur carcinoïde NOS" a été proposé dans la classification OMS 2021, afin de nommer les tumeurs carcinoïdes diagnostiquées sur des biopsies ou pour les tumeurs carcinoïdes métastatiques (chez qui une exérèse chirurgicale ne pourra être proposée).



L'abord fibroscopique reste dangereux du fait du risque de saignement. D'autant plus qu'il ne permettra souvent pas une exérèse complète et donc un diagnostic de certitude, cet abord ne doit pas être privilégié.

Il semble que les tumeurs carcinoïdes bronchiques expriment peu le PDL1. Un essai rétrospectif publié en 2019, portant sur l'analyse du statut PD1 et PDL-1 de 168 tumeurs carcinoïdes opérées entre 1990 et 2013, dont 131 (78 %) carcinoïdes typiques et 37 (22 %) carcinoïdes atypiques, retrouvait 5 % des tumeurs exprimant PDL1 ≥ 1 %. Aucune tumeur carcinoïde atypique n'exprimait le PDL1 (8).

Concernant la biologie moléculaire, les tumeurs carcinoïdes ont une charge mutationnelle faible. Les mutations les plus fréquentes sont retrouvées sur les gènes de remodelage de la chromatine (notamment : MEN1). Plus rarement, on trouve une mutation de PI3K. Enfin une uprégulation du pro-oncogène RET a été retrouvée dans des formes agressives (9).

CLINIQUE

Les symptômes dépendent de la localisation de la tumeur. Les tumeurs carcinoïdes se développent plus particulièrement au niveau des bronches souches ou lobaires. De fait, les symptômes les plus courants sont les hémoptysies, une dyspnée ou des douleurs thoraciques.

Au-delà des symptômes en lien avec le syndrome tumoral local, la particularité des tumeurs carcinoïdes est la présence possible d'un syndrome sécrétoire.

Le syndrome sécrétoire, principalement un syndrome carcinoïde, est causé par un excès de production de sérotonine. Les principaux symptômes sont : diarrhées motrices, flushes du visage, larmoiements, hypersialorrhée, douleurs abdominales, palpitations, bronchospasme, etc.

Les symptômes peuvent être d'apparition spontanée ou être favorisés par l'ingestion d'alcool, le stress, une alimentation riche en tryptophane (acide aminé précurseur de la sé-



Une des complications du syndrome carcinoïde est la cardiopathie carcinoïde (50 % des patients présentant un syndrome carcinoïde). Il s'agit le plus souvent d'une cardiopathie droite par fibrose de la valve tricuspide.

Les facteurs prédictifs de développer cette cardiopathie carcinoïde sont la présence d'un syndrome carcinoïde et un taux de 5HIAA (métabolite urinaire de la sérotonine) supérieur à deux fois la normale.

Les patients présentant ces facteurs de risque doivent bénéficier d'une échographie cardiaque lors du bilan initial puis annuellement.

De manière très rare dans les tumeurs carcinoïdes bronchiques, d'autres syndromes sécrétoires peuvent être présents, comme le syndrome de Cushing ou l'acromégalie.

Les tumeurs carcinoïdes bronchiques peuvent, dans de rares cas, s'intégrer dans un tableau de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 ou NEM1 (3 à 5 % des cas) (10), avec une mutation du gène MEN1 situé sur le chromosome 11. Dans la NEM1 on peut retrouver : tumeur de parathyroïde (90 %), tumeur neuro-endocrine duodéno-pancréatique, adénome hypophysaire, tumeur surrénalienne.

En cas de diagnostic de tumeur carcinoïde bronchique, il est donc nécessaire de réaliser a minima un dosage de la vitamine D et de la PTH, et de rechercher des antécédents personnels et familiaux évocateurs.

rotonine, que l'on retrouve dans la viande, le poisson, les céréales et légumineuses ou encore le chocolat, la bière et la banane). Un autre facteur déclenchant à prendre en compte est l'anesthésie générale.

Le syndrome carcinoïde est rare en cas de maladie localisée, mais touche environ 40 % des patients au stade métastatique. Il apparaît lorsqu'il existe des métastases hépatiques ou des localisations pulmonaires au contact de la circulation systémique, ce qui shunte le premier passage hépatique.

IMAGERIE

Le bilan d'extension repose sur une imagerie des récepteurs à la somatostatine : la TEP DOTA-TOC. Cette imagerie permet également une évaluation pronostique (meilleur pronostic en cas de fixation homogène).

De plus, le référentiel AURA (http://referentiels-aristot.com/wp-content/uploads/04_TNE_2023_Texte-integral.pdf) recommande la réalisation d'une IRM hépatique à la recherche de métastases hépatiques ou, à défaut, un scanner hépatique, injecté avec un temps artériel tardif.

TRAITEMENT

Formes Localisées

La prise en charge des tumeurs carcinoïdes localisées repose sur une chirurgie d'exérèse avec curage ganglionnaire systématique.

La réalisation d'une endoscopie interventionnelle peut représenter une alternative à la chirurgie en cas de contre-indication chirurgicale ou d'exérèse parenchymateuse disproportionnée, dans les formes bronchiques proximales accessibles endoscopiquement.

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'argument pour la réalisation d'un traitement adjuvant.

Surveillance des maladies localisées

La probabilité de récurrence après chirurgie est de l'ordre de 5 % pour les CT et supérieur à 20 % pour les CA.

Le référentiel AURA propose le rythme de surveillance suivant :

CT No	Pas de consensus pour une surveillance systématique. Si celle-ci est néanmoins décidée, privilégier les examens non ou peu irradiants (échographie abdominale/ IRM hépatique) et sur une période longue (au moins 10 ans)
CT N+ et CA	TDM thoraco-abdominal avec injection et acquisitions vasculaires précoces à 4 mois puis annuellement, à espacer progressivement. Imagerie des récepteurs à la somatostatine et imagerie dédiée en cas de suspicion de récurrence. Durée de surveillance CT et CA : au moins 10 ans

FORMES MÉTASTATIQUES

Pour les tumeurs carcinoïdes bronchiques métastatiques, les décisions thérapeutiques doivent être prises en collaboration avec la RCP RENATEN. L'inclusion dans des essais cliniques doit être systématiquement envisagée en première intention.

En dehors des essais cliniques, plusieurs options thérapeutiques existent :

1. Analogues de la somatostatine

Les analogues de la somatostatine peuvent être utilisés dans les tumeurs carcinoïdes avec 2 objectifs principaux : Le contrôle du syndrome sécrétoire et/ou le contrôle de la maladie métastatique.

Contrôle du syndrome sécrétoire

Le syndrome carcinoïde peut être contrôlé par les analogues de la somatostatine (ASM) grâce à leur effet inhibiteur sur les sécrétions endocrines et exocrines du tractus digestif.

Le syndrome carcinoïde DOIT être contrôlé par ASM avant toute anesthesie générale ou tout geste invasif car il existe un risque de crise aiguë carcinoïde (flush intense, hypoten-

sion sévère ou HTA rebelle, arythmie, bronchospasme rebelle, insuffisance rénale).

Deux ASM sont disponibles avec une forme à libération prolongée : l'Octréotide (Sandostatine®) L.P en une injection intramusculaire mensuelle et le Lanréotide (Somatuline®) L.P en une injection sous-cutanée mensuelle.

Contrôle de la maladie métastatique

Les analogues de la somatostatine n'ont pas d'AMM dans les tumeurs carcinoïdes bronchiques métastatiques. Néanmoins, ils pourront être proposés en première ligne de traitement pour les tumeurs exprimant fortement les récepteurs à la somatostatine et/ou d'évolution lente.

2. Anti-mTOR

L'Évérolimus est la seule molécule disposant d'une AMM dans les tumeurs carcinoïdes pulmonaires métastatiques. Son bénéfice est surtout démontré pour les tumeurs carcinoïdes métastatiques exprimant peu les récepteurs à la somatostatine.

3. Chimiothérapie

Elle sera à discuter en cas de maladie rapidement évolutive ou après échec des inhibiteurs de mTOR ou des ASM.

Les schémas à discuter sont l'association Temozolomide/Capécitabine ou un doublet de chimiothérapie incluant l'Oxalipatine (GEMOX ou FOLFOX).

Il n'existe pas d'AMM pour les inhibiteurs de checkpoints à l'heure actuelle.

Enfin, la luthathérapie (lithium 177) est une piste thérapeutique chez les patients présentant une tumeur neuroendocrine exprimant les récepteurs à la somatostatine.

Ces différentes options thérapeutiques seront discutées en RCP RENATEN, et la décision thérapeutique sera guidée par la possibilité d'une inclusion dans un essai thérapeutique et par la dissémination tumorale : une forme oligométastatique hépatique permettra d'envisager des traitements locaux. Dans une forme multi-métastatique, l'évolutivité des lésions guidera la décision : soit vers une surveillance ou vers des traitements locaux en cas de maladie peu évolutive, ou fera privilégier des traitements systémiques en cas de maladie évolutive.

BIBLIOGRAPHIE

1. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *J Thorac Oncol.* sept 2015;10(9):1243-60.
2. Nassar AA, Jaroszewski DE, Helmers RA, Colby TV, Patel BM, Mookadam F. Diffuse Idiopathic Pulmonary Neuroendocrine Cell Hyperplasia: A Systematic Overview. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juill 2011;184(1):8-16.
3. Samhouri BF, Azadeh N, Halfdanarson TR, Yi ES, Ryu JH. Constrictive bronchiolitis in diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. *ERJ Open Res.* oct 2020;6(4):00527-2020.
4. Gorshtein A, Gross DJ, Barak D, Strenov Y, Refaeli Y, Shimon I, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia and the associated lung neuroendocrine tumors: Clinical experience with a rare entity. *Cancer.* 1 févr 2012;118(3):612-9.
5. Samhouri BF, Koo CW, Yi ES, Ryu JH. Is the combination of bilateral pulmonary nodules and mosaic attenuation on chest CT specific for DIPNECH? *Orphanet J Rare Dis.* déc 2021;16(1):490.
6. Chung C, Bommart S, Marchand-Adam S, Lederlin M, Fournel L, Charpentier MC, et al. Long-Term Imaging Follow-Up in DIPNECH: Multicenter Experience. *J Clin Med.* 30 juin 2021;10(13):2950.
7. Sun TY, Hwang G, Pancirer D, Hornbacher K, Codima A, Lui NS, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: clinical characteristics and progression to carcinoid tumour. *Eur Respir J.* janv 2022;59(1):2101058.
8. Vesterinen T, Kuopio T, Ahtiainen M, Knuutila A, Mustonen H, Salmenkivi K, et al. PD-1 and PD-L1 expression in pulmonary carcinoid tumors and their association to tumor spread. *Endocr Connect.* août 2019;8(8):1168-75.
9. Derks JL, Leblay N, Lantuejoul S, Dingemans AMC, Speel EJM, Fernandez-Cuesta L. New Insights into the Molecular Characteristics of Pulmonary Carcinoids and Large Cell Neuroendocrine Carcinomas, and the Impact on Their Clinical Management. *J Thorac Oncol.* juin 2018;13(6):752-66.
10. Sachithanandan N, Harle RA, Burgess JR. Bronchopulmonary carcinoid in multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancer.* 1 févr 2005;103(3):509-15.
11. http://referentiels-aristot.com/wp-content/uploads/04_TNE_2023_Texte-integral.pdf

T ÉMOIGNAGE DE PATIENT

LA MARIPOSA



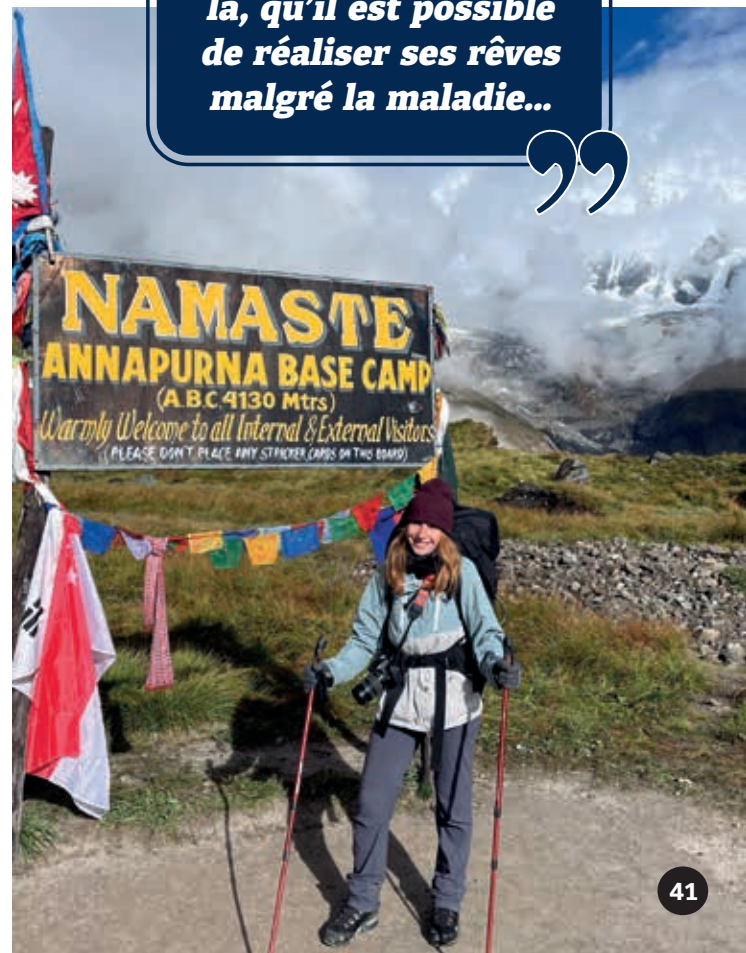
Eloïse NOISSETTE

L'HISTOIRE DE LA MARIPOSA

La Mariposa est un projet indépendant né de mon parcours face à la maladie. Après 2 ans d'infections pulmonaires régulières et répétitives, un énième examen et le verdict tombe, une tumeur carcinoïde bouche un de mes lobes du poumon et crée des infections. C'est une tumeur endocrine bronchique, une

forme rare de cancer du poumon. Les examens s'enchaînent entre différents établissements parisiens. Scanners, TEP Scan, prises de sang, rendez-vous en tous genres.. Le 10 janvier 2019, lobectomie : ablation d'un lobe de poumon par une intervention chirurgicale. J'avais 21 ans. J'ai ensuite fait un déni pendant près de 3 ans. 2 semaines après mon opération j'étais sur les skis et ai ensuite couru 3 semi marathons, fais la fête à outrance et décidé que rien de tout ça n'avait existé. Originaire de Haute-Savoie, j'ai passé beaucoup de temps à faire des randonnées et à voyager. Jusqu'à un voyage au Pérou et en Bolivie au printemps 2022. Une bactérie mortelle s'est nichée dans mon poumon et s'est associée à d'autres pathologies du voyage. Retour à l'hôpital, à Cusco (Pérou) cette fois-ci. 10 jours d'hospitalisation au Pérou puis un retour en France en Urgence. Fin du voyage. C'est à ce moment-là que j'ai pris conscience que les choses ne pouvaient pas être comme avant. Il fallait vivre avec, et de façon consciente et respectueuse avec mon corps. De là a commencé à germer l'idée d'un projet. Un tour du monde des grandes randonnées pour mettre en avant le dépassement de soi, mais aussi tester mes nouvelles limites et surtout, donner espoir aux malades que la vie ne s'arrête pas là, qu'il est possible de réaliser ses rêves malgré la maladie et que la reconstruction est possible. M'est venue aussi l'idée de, à mon retour, créer des cercles de pâtisserie (mon métier de base) afin d'ouvrir le dialogue entre les patients, leur entourage, un psychologue et une personne de l'équipe médicale, le tout en dehors du cadre hospitalier. Il me semble important d'éviter au maximum aux patients de tomber dans le déni et d'être conscient que l'entourage est présent, mais aussi pour l'entourage de comprendre ce qu'il se passe pour le patient et de mieux l'accompagner ainsi que d'ouvrir le dialogue sur les questions et ressentis de chacun. La Mariposa est née.

Un tour du monde des grandes randonnées pour mettre en avant le dépassement de soi, mais aussi tester mes nouvelles limites et surtout, donner espoir aux malades que la vie ne s'arrête pas là, qu'il est possible de réaliser ses rêves malgré la maladie...



LES PRINCIPALES ACTIONS DE LA MARIPOSA

La Mariposa, c'est des grandes randonnées mythiques autour du monde. Les actions du projet sont des randonnées emblématiques afin de mettre en avant la reconstruction, la communication et sensibilisation à propos des tumeurs endocrines et de la réalité de la maladie au quotidien et la mise en place, au retour, de cercles de pâtisserie afin d'ouvrir le dialogue entre le patient, son entourage et le corps médical en dehors du cadre hospitalier.

LES PROJETS DE LA MARIPOSA

Les projets actuels de la Mariposa sont la préparation du trek du Kilimandjaro en janvier, du tour du Mont Uluru en décembre mais aussi d'une exposition photo à mon retour. Il y a également la préparation du projet de retour (les cercles de pâtisserie) ainsi que la sensibilisation et communication autour des tumeurs endocrines et la recherche de sponsors pour réussir le projet afin de mettre en place le futur de La Mariposa, à mon retour.



ME CONTACTER ET CONTRIBUER À LA MARIPOSA

Pour soutenir, partager ou échanger à propos de La Mariposa. Pour devenir partenaire, sponsor ou curieux de la cause, une cagnotte en ligne est mise en place (QR code ci-dessous). Chaque participation, quelle qu'elle soit, est essentielle à la réussite du projet. Pour suivre le voyage, inscrivez-vous à la newsletter sur le site internet www.la-mariposa.fr et suivez-moi sur les réseaux sociaux [@la_mariposa.fr](https://www.instagram.com/la_mariposa.fr). Pour les gourmands, nous avons créé une tablette de chocolat solidaire avec The French Art de Vivre, chocolatier lyonnais. Pour l'achat d'une tablette, 5€ est reversé au projet La Mariposa.





ENQUÊTE SUR LA QUALITÉ DE VIE DES PNEUMOLOGUES : VOTRE TÉMOIGNAGE NOUS INTÉRESSE !

Comme les autres disciplines médicales, la pneumologie est confrontée à une crise démographique majeure, avec notamment d'importants changements dans les aspirations des jeunes pneumologues ; en termes d'équilibre entre vie professionnelle et personnelle.



Notre enquête explore notamment :

- Les **souhais** concernant les types d'exercice et de carrière ;
- Les **attraits** et les freins de chacun de ces types d'exercices ;
- Le **retentissement** que ces différents parcours peuvent avoir sur la vie personnelle (vie de couple, de famille et impact sur la maternité...).

L'avis des jeunes pneumologues est primordial, afin de pouvoir connaître les attentes et aspirations des nouvelles générations. Votre parcours compte : alors n'hésitez pas à remplir le questionnaire (disponible via le QR code). Merci !



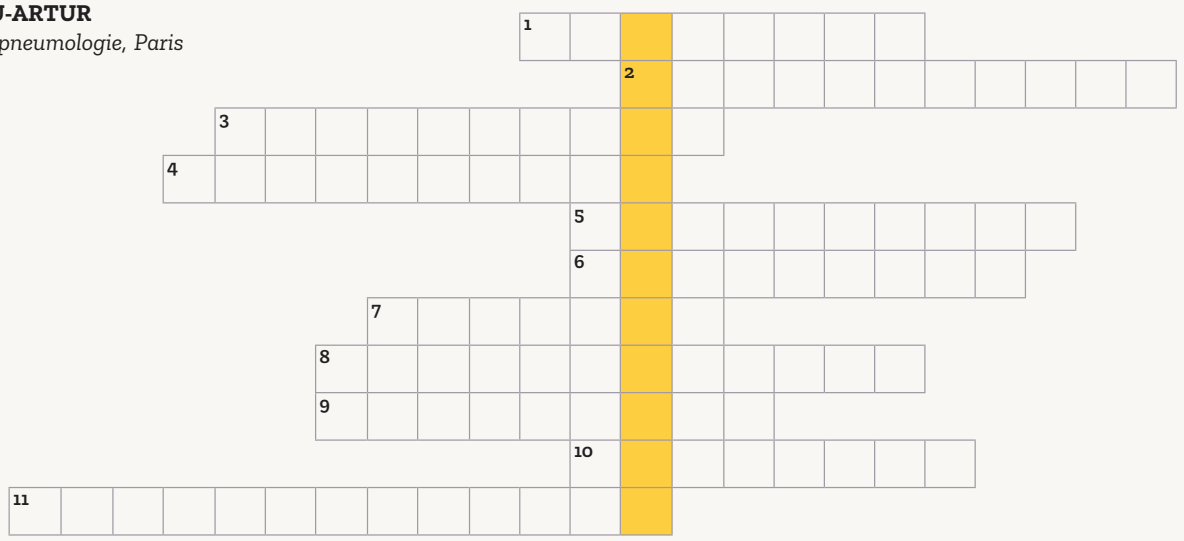
Notre enquête s'adresse à l'ensemble des pneumologues et bénéficie du concours de la SPLF et de la Fédération Française de Pneumologie (FFP).

EU DE LA FIN

Mots croisés

Mot caché : Je permets la mesure des volumes pulmonaires, qui suis-je ?

Réalisé par
Léa RIEAU-ARTUR
Interne de pneumologie, Paris



1. A donné son nom à une respiration rapide et profonde qui survient souvent chez les patients atteints de certaines affections métaboliques
2. Médecin spécialiste des maladies respiratoires
3. Expectorations sanglantes
4. Dispositif médical qui transforme les médicaments liquides en fines gouttelettes pour qu'ils puissent être inhalés
5. Maladie infectieuse causée par Bordetella pertussis
6. Maladie chronique caractérisée par la destruction des parois des alvéoles pulmonaires
7. Sensation subjective de gêne respiratoire, d'essoufflement
8. Effusion d'air entre les deux feuillets de la plèvre
9. Permet la mesure de la quantité d'oxygène dans le sang
10. Maladie pulmonaire causée par l'inhalation de poussières de silice
11. Examen permettant de visualiser macroscopiquement les bronches



RÉPONSE

1. Kussmaul, 2. Pneumologue, 3. Hémoptyse, 4. Nébuliseur, 5. Coquelette, 6. Emphysème, 7. dyspnée, 8. Pneumothorax, 9. Oxymétrie, 10. Silicose, 11. bronchoscopie



“

LES ANNONCES DE RECRUTEMENT

”



LE GRAND HOPITAL DE L'EST FRANCILIEN

RECHERCHE

Site de Marne-la-Vallée, hôpital de référence du Nord de Seine-et-Marne, situé dans un cadre agréable, à 30 minutes proche du RER A et de l'autoroute A4, offrant de nombreux avantages.

UN MÉDECIN PNEUMOLOGUE

Temps plein pour le service de pneumologie du site de Marne-la-Vallée

CONDITIONS : Diplôme de spécialistes Pneumologue.
Inscription au Conseil de l'Ordre obligatoire.

DESCRIPTION ACTIVITÉ DU SERVICE

- 26 lits d'hospitalisation conventionnelle. Consultations de Pneumologie générale.
- Collaboration étroite avec les services de cardiologie, oncologie, réanimation, urgences.
- Les patients accueillis dans le service sont très variés, toutes les pathologies de pneumologie générale sont représentées.
 - Les praticiens du service ne font pas de garde, mais des astreintes de sécurité.
 - Le service reçoit des externes et des internes de spécialité.

Le plateau technique comporte une unité d'explorations fonctionnelles (avec cabine de pléthysmographie, DLCO, test à la métacholine), une unité d'endoscopies bronchiques et écho endoscopie. Nous réalisons des EBUS et prochainement des examens par mini sonde.

Les échographies pleurales, ponctions, drainages et biopsies pleurales sont réalisées dans le service. Nous travaillons en lien étroit avec les chirurgiens thoraciques pour la réalisation de biopsies pleurales, prises en charge diagnostique et thérapeutique des pathologies pleuro parenchymateuses.

L'unité de sommeil permet la réalisation des PNV.

La réalisation de VO 2 max a été entreprise mais est pour l'instant interrompue, à reprendre après formation d'un praticien du service.

Le service assure également 2 journées par semaine (sur la base du volontariat) de consultations et avis dans les services à l'hôpital de Coulommiers.

L'hôpital a acheté un étage au niveau de la structure du Carré Haussmann en face de l'hôpital, qui nous permet de réaliser des consultations dans un cadre très agréable.

Le service se compose actuellement de 4 PH temps plein et de 2 praticiens hospitaliers temps partiel.

POUR TOUT RENSEIGNEMENT OU POUR PROPOSER VOTRE CANDIDATURE, VOUS POUVEZ CONTACTER :

Dr Jeanine IGUAL
☎ 01.61.10.70.93
✉ jigual@ghef.fr
Dr Alexandra BEDOSSA
☎ 01.61.10.70.98
✉ abedossa@ghef.fr



LA CLINIQUE TEISSIER



RECHERCHE

DES MÉDECINS PNEUMOLOGUES (H/F)

Poste en CDI/CDD.

Temps complet ou temps partiel (minimum 50%).

Pôle d'excellence en pneumologie dans le valenciennois, la Clinique Teissier est un établissement privé à but non lucratif. Elle propose 108 lits et places spécialisés dans la prise en charge des pathologies respiratoires, elle compte environ 200 collaborateurs dont 14 médecins pneumologues.

La clinique Teissier accueille également 18 lits de SSR polyvalent et spécialisé respiratoire.

La Clinique Teissier présente un large champ de compétences et d'expertise en pneumologie sur le bassin de vie du Hainaut :

- Centre référent en oncologie thoracique.
- Centre référent dans la prise en charge de l'asthme sévère.
- Centre référent en pathologie pulmonaire interstitielle.
- Centre référent en allergologie respiratoire, alimentaire et médicamenteuse.

Le praticien participera aux astreintes médicales au forfait.

Le praticien recruté bénéficiera du statut salarié (CE, Forfait jours 211 jours, 6 jours de formation/congrès, mutuelle, prévoyance...) sur la base d'une rémunération régie par la convention 51 et fonction de ses compétences, de son expérience et de l'ancienneté.

Poste basé sur Valenciennes.

Salaires : Selon expérience.

Le + : Excellente ambiance de travail avec une équipe dynamique et soudée, des spécialistes accessibles et disponibles, une équipe paramédicale formée et compétente.

RENSEIGNEMENTS

Dr Elodie SAGBO, Président de CME - esagbo@ahnac.com

Mme Anne Claire CRIE, Directrice - accrie@ahnac.com

Mme Florence EVENO, Directrice Générale Adjointe en charge des Affaires médicales feveno@ahnac.com





LE CENTRE HOSPITALIER BRETAGNE ATLANTIQUE (CHBA) VANNES - AURAY (MORBIHAN)



RECRUTE UN ONCO- PNEUMOLOGUE (H/F)

Un Praticien Hospitalier
Pneumologue formé en
oncologie thoracique

Le CHBA, c'est :

- Une activité d'urgence et de SAMU.
- 3 Scanners, 3 IRM, 4 échographes, 1 salle d'angiographie.
- 2 Réanimations adulte et néonatale.
- 2 blocs opératoires et plusieurs plateaux d'interventionnel (vasculaire, imagerie, endoscopies).
- Une maternité niveau 3.
- Des spécialités médicales dont l'hématologie, l'oncologie, les maladies infectieuses.
- Des spécialités chirurgicales d'ortho-traumatologie, de digestif, d'urologie, de gynécologie, d'Orl, d'ophtalmologie et Vasculaire...

L'activité d'Onco-Pneumologie, c'est :

Un temps partagé entre :

- L'activité de pneumologie (hospitalisation conventionnelle de 28 lits, HDJ, sommeil, consultation, endoscopie et EBUS, épreuve d'effort) ou sera assurée la permanence des soins avec les 9 autres pneumologues.
- L'activité d'oncologie thoracique (HDJ, consultation, recherche clinique).

Au sein d'une équipe dynamique !

Qualités :

Autonomie, rigueur, pédagogie, disponibilité, bon relationnel, polyvalence.

Formation et compétences :

- Inscription à l'Ordre des Médecins.
- DES de Pneumologie.
- DESC ou FST d'Oncologie.

Conditions du poste :

- Praticien Contractuel, Assistant ou mutation d'un Praticien Hospitalier.
- Poste proposé à temps plein ou temps partiel.

Candidature (CV + lettre de motivation + copie de diplôme) à adresser par mail à

Direction des Affaires Médicales : Tél. : **02 97 01 47 22**
20 bd Général Maurice Guillaudot
BP 70555 - 56017 VANNES Cedex

Pour tout renseignement, bien vouloir contacter :

Docteur Gonzague de CHABOT, Onco-Pneumologie CHBA Vannes
Tél. : **02 97 01 43 60**
gonzague.dechabot@ch-bretagne-atlantique.fr



RECRUTE PNEUMOLOGUE H/F

DESCRIPTION DE LA FONCTION ET DES MISSIONS

Au sein d'une équipe forte de 3 PH + 1 Praticien attaché de pneumologie + 2 PH de médecine générale, d'un service comportant 2 unités d'hospitalisation conventionnelle, un d'HDJ et un HDS, votre mission comportera la prise en charge de 10 lits d'hospitalisation conventionnelle, une ½ journée de consultations externes et une matinée de techniques.

PRÉSENTATION DU SERVICE

2 unités d'hospitalisation complète (24 lits au total dont 2 lits de soins palliatifs), 6 places d'hôpital de jour et 8 lits d'HDS.

Notre service prend en charge les patients atteints de toutes les pathologies thoraciques habituelles en collaboration étroite avec des services de haut niveau : chirurgie thoracique (2 chirurgiens spécialisés), de réanimation, de cardiologie et de médecine interne... Réhabilitation respiratoire et Tep Scanner sur site.

PLATEAU TECHNIQUE

- 1 équipe paramédicale dédiée.
- Accès à un plateau complet y compris endoscopie interventionnelles (EBUS, bronchoscopie, prothèses et minisondes).

DIPLÔMES ET/OU FORMATIONS EXIGÉES

- Praticien Hospitalier, Praticien Contractuel ou Assistant à temps plein – possibilité de temps partiel à discuter.
- Rémunération : poste éligible à la prime d'engagement dans la carrière hospitalière.

QUALITÉ DE VIE EN CÔTES D'ARMOR

- À quelques minutes des plages et du sentier côtier des douaniers, loin des embouteillages.
- Paradis des sports-nature : randonnées voile, kite, paddle et kayak de mer, trail, cyclisme et VTT, équitation etc.
- Une gastronomie tournée vers la mer qui met en valeur des produits locaux de grande qualité (la fameuse coquille Saint-Jacques dont la réputation n'est plus à faire).
- Une vie culturelle et associative riche pour un épanouissement personnel.
- Les enfants pourront y grandir dans un cadre protégé et profiter au quotidien des plaisirs de la plage.

Le tout, à 2h15 de Paris en TGV.

Rejoignez-nous vite !



POUR TOUT RENSEIGNEMENT CONTACTER :

- M. Le Dr BRIENS ☎ 02 96 01 73 18 @ eric.briens@armorsante.bzh
- Ou Mme LE ROUX, Directeur Adjoint chargé des Affaires Médicales @ recrutement.medical.ch-stbrieuc@armorsante.bzh

LETTRE DE CANDIDATURE ET CV À ENVOYER À :
@ recrutement.medical.ch-stbrieuc@armorsante.bzh



POSTE DE PNEUMOLOGUE - PH/ PHC/ASSISTANT

LE CENTRE/LA VILLE DU HAVRE

Le Groupe Hospitalier du Havre : 4500 ETP dont 400 médecins et internes, 1500 lits, 70 000 séjours. Ville de 170 000 habitants à 2 heures de Paris

CANDIDATURE (CV + LETTRE DE MOTIVATION + COPIE DE DIPLÔME) À ADRESSER PAR MAIL À

Direction des Affaires Médicales
Léna GAZAIX DAM - lena.gazaix@ch-havre.fr

POUR TOUT RENSEIGNEMENT, BIEN VOULOIR CONTACTER

Docteur Marie Hélène MARQUES, Cheffe de Service
mariehelene.marques@ch-havre.fr

LE SERVICE DE PNEUMOLOGIE

Le service de pneumologie universitaire avec le CHU de Rouen depuis 2016 comporte 36 lits d'hospitalisation traditionnelle répartis en 2 unités où toutes les pathologies de la spécialité sont prises en charge : Insuffisance respiratoire (ventilation non invasive si besoin), asthme, BPCO, cancérologie thoracique, infections respiratoires, pathologies interstitielles, maladies du sommeil, hypertension pulmonaire et chirurgie thoracique (pré et post opératoire).

- **3 lits d'hospitalisation de nuit** pour exploration des pathologies du sommeil et réévaluation de l'Insuffisance respiratoire appareillée.
- **Un hôpital de jour partagé avec d'autres spécialités du GHH divisé en 2 ailes** : une partie de bilans respiratoires variés/allergologie et une autre dédiée aux traitements oncologiques et un hôpital de semaine partagé (gastro/onco/pneumo).
- Un plateau de consultation associé à la pathologie professionnelle.
- **Un plateau technique varié** :
- Explorations fonctionnelles respiratoires, test de marche, EFX.
- Endoscopie bronchique simple, mini sonde et écho-endoscopie, drainage et ponctions pleurales.
- Polygraphie ventilatoire, polysomnographie.
- **Réhabilitation respiratoire** : une unité de 6 lits d'hospitalisation, 2 HDJ et une activité ambulatoire.
- Un **centre de lutte anti-tuberculeuse** (CLAT).
- Une **activité de consultations externes** sur l'hôpital et dans les hôpitaux périphériques (Fécamp, Pont-Audemer, Lillebonne).
- **RCP** d'oncologie thoracique et staff de pneumologie hebdomadaires.
- **RCP** pathologie interstitielle, hypertension pulmonaire, insuffisance respiratoire grave et asthme, biologie moléculaire avec le CHU de Rouen et le centre Baclesse de Caen.

LE PERSONNEL MÉDICAL

- Le personnel médical comprend 5 PH, 1 PU-PH, 2 docteurs juniors, 1 stagiaire associé.
- Il accueille 2 à 3 internes et 3 à 4 externes chaque semestre.
- Équipe dynamique, bienveillante et ambiance de travail conviviale.

MISSIONS DU POSTE

- Recherche d'un assistant, praticien contractuel, praticien hospitalier spécialisé en pneumologie polyvalente.
- L'activité se répartit entre les consultations, semaine de visite en salle, encadrement des internes et docteurs juniors, plateau technique, avis (BIP).
- Astreinte de pneumologie (nuits et week-ends).
- Possibilité de formation pour la fibroscopie mini sonde et EBUS.

COMPÉTENCES REQUISES & FORMATION

DES de pneumologie, diplôme français, européen ou équivalence - poste à pourvoir dès à présent.



Le Centre Hospitalier Agen-Nérac (47)

est acteur des actions de coopération hospitalières de territoire. Il est l'établissement pivot du GHT de Lot-et-Garonne et membre d'un GIE d'imagerie et d'un GCS de biologie.



RECHERCHE

UN MÉDECIN PNEUMOLOGUE

LE TERRITOIRE

La ville d'Agen, préfecture de Lot-et-Garonne, est située dans la région Nouvelle-Aquitaine, au cœur du sud-ouest ; sa population est de 40 000 habitants ; l'agglomération agenaïse dépasse les 100 000 habitants.

Elle offre de nombreuses possibilités de loisirs, activités sportives et d'enseignements (lycées, facultés).

Gare TGV, Autoroute (Toulouse 1h et Bordeaux 1h 15).

La ville de Nérac est située à 25 kms au sud-ouest d'Agen, sa population est de 7000 habitants.

PRÉSENTATION DU CENTRE HOSPITALIER AGEN-NÉRAC

Il comporte 3 sites principaux :

- L'hôpital Saint-Esprit à Agen avec ses services de médecine, chirurgie, gynéco-obstétrique et médico-technique : l'ensemble comprend 371 lits et 29 postes d'hémodialyse.
- L'hôpital de Nérac : 20 lits de médecine, 20 lits de SSR, 185 lits EHPAD et 45 places SSIAD.
- Le centre de gérontologie de Pompeyrie à Agen : 146 lits EHPAD et 36 lits de longue durée.

POSTE À POURVOIR

Il est recherché un médecin pneumologue, inscrit au conseil de l'Ordre des médecins. Tout type de statut accepté : praticien hospitalier temps plein, praticien contractuel, assistant spécialiste.

CONTACT

Dr Pierre CHOLLET, Chef du service de Pneumologie
Tél. : 05 53 69 70 21
Mail : cholletp@ch-agen-nerac.fr

Mme Isabelle MARTIN, Directrice des Affaires Médicales.
Tél. : 05 53 69 78 11
Mail : recrutement.dam@ch-agen-nerac.fr

Et dispose de services spécialisés :

- Réanimation de 12 lits et USC de 6 lits.
- Neurologie avec télé-thrombolyse.
- Maternité de niveau IIb.
- Néonatalogie avec soins intensifs.
- Centre de dialyse de 29 postes.
- Service de médecine nucléaire (TEP, gamma-caméras, ostéodensitomètre).

PRÉSENTATION DU SERVICE DE PNEUMOLOGIE

L'équipe médicale est composée de 4 praticiens (3 médecins temps plein et 1 médecin temps partiel à 0,4 ETP) et de deux internes ou FFI.

Service et activités médicales :

- Unité d'hospitalisation conventionnelle de 16 lits.
- Consultations de pneumologie adultes et enfants
- Enregistrements du sommeil : polygraphie (CIDELEC) et polysomnographie (MEDATEC).
- Salle d'endoscopie bronchique (matériel endoscopique OLYMPUS).
- EFR avec pléthysmographie et test au CO.
- Gazométrie à l'étage du service.
- Unité de Coordination de Tabacologie (2 IDE tabacologues, 1/2 ETP psychologue).

Le service est agréé pour recevoir des internes de spécialités et des Docteurs Juniors en pneumologie.

La permanence des soins est assurée par une astreinte à domicile.





Le CH Intercommunal de Mont de Marsan et du Pays des Sources est l'Établissement support du Groupement Hospitalier de Territoire des Landes - **GHT 40**. Il dispose d'une offre de soins complète (**Médecine, Chirurgie, Obstétrique, Gériatrie et Psychiatrie**).

LE CHI EN CHIFFRES

- 1 338 lits et places.
- 2 895 salariés dont 300 médecins.
- 7 pôles d'activité clinique.
- Un plateau technique complet de haute technologie (TEPscan, bloc chirurgical et plateau de consultations flambant neuf).

RECRUTE PNEUMOLOGUE (H/F)

VIVRE À MONT DE MARSAN, C'EST :

- La proximité de l'Océan (1h), des Pyrénées et de l'Espagne (2h), d'autres villes sympathiques comme Bayonne (1h), Pau (1h) ou Bordeaux (1h30), le tout à 4h de Paris.
- La qualité de vie du Sud-Ouest : gastronomie, vie culturelle, associative et sportive importante.
- Avec une offre immobilière raisonnable et sans bouchons le matin !

LE POSTE

Activité de consultations et d'avis dans les services, hôpital de jour (oncologie thoracique, bilans, immunothérapie allergénique), fibroscopies bronchiques, ponctions pleurales, pose de drains, CLAT.

LE SERVICE

Équipe médicale actuelle de 1 praticienne. Rattachement fonctionnel au service de médecine polyvalente.

PROFIL

Docteur en Médecine spécialité pneumologie. Obligatoirement inscrit(e) au Conseil National de l'Ordre des Médecins Français.



CONTACT : Dr KOFFI Basile
05 58 05 11 68 - basile.koffi@ch-mdm.fr
Affaires-medicales@ch-mdm.fr



Établissement support du Groupement Hospitalier de Territoire Béarn et Soule, le Centre Hospitalier de Pau est l'hôpital de recours de son territoire (réanimation adulte et pédiatrique, UNV, thrombectomie, maternité de niveau 3).

Le Centre Hospitalier de Pau totalise 846 lits et places.

Le service de pneumologie du CH de PAU recherche

**UN PNEUMOLOGUE,
PRATICIEN HOSPITALIER OU
CONTRACTUEL OU ASSISTANT**
Poste à pourvoir immédiatement

Le service accueille une activité de pneumologie générale et oncologique. Activité polyvalente, hospitalisation traditionnelle 16 lits, HDS 4 lits et HJMO onco, plateau technique complet (avec EFX et EBUS), possibilité de développer une activité de polysomnographie. RCP onco hebdomadaire, RCA trimestrielle, projet DMD PID. Actuellement 5 praticiens pour une équipe de 6.

CONTACT

Dr Aldo RENAULT - Mail : aldo.renault@ch-pau.fr
Mme Audrey LIORT, Directrice des affaires médicales - Mail : audrey.liort@ch-pau.fr



LE CENTRE MÉDICAL TOKI-EDER

établissement de soins médicaux de réadaptation de 127 lits à Cambo-les-Bains (64)

NOUS RECHERCHONS

UN MÉDECIN PNEUMOLOGUE en CDI

En renforcement de l'équipe en place au sein du centre médical Toki Eder situé à 20 mn de Biarritz.

Centre de Soins Médicaux de Réadaptation, privé à but non lucratif, spécialisé dans la réhabilitation pulmonaire et cardiovasculaire proposant des prises en soins en hospitalisation complète et ambulatoire. La prise en charge des patients est assurée par des praticiens et des équipes soignantes spécialisées. L'établissement est doté de 4 plateaux techniques modernes et innovants, d'un parcours de marche extérieur, d'une unité d'évaluation.

CONTEXTE DU RECRUTEMENT

- Équipe de 3 pneumologues et 1 médecin généraliste : 2 pneumologues à temps complet et 1 à temps partiel.
- Activité mixte : Libéral en cabinet et salariat à la clinique envisageable.
- Vous intégrerez une équipe pluridisciplinaire regroupant : assistante sociale, psychologue, diététiciennes, kinésithérapeutes, éducateurs sportifs, infirmières formées à l'éducation thérapeutique...

LE TERRITOIRE

- À 1h de Paris en avion, à 2h de Bordeaux en train, à 15 mn de l'Espagne en voiture.
- Implanté au cœur du Pays basque, TOKI EDER bénéficie d'un microclimat doux et ensoleillé réputé, entre l'Océan Atlantique et les contreforts des Pyrénées.
- Il est situé à Cambo-les-Bains dans un cadre de vie privilégié très agréable et sur un territoire de santé attractif, à 15mn du CH de Bayonne et à 2h du CHU de Bordeaux.

RÉMUNÉRATION

- À définir en fonction de l'expérience.
- Garde rémunérée sur place (3 par mois en moyenne).

LE CANDIDAT IDÉAL

- Diplôme français ou européen en pneumologie avec si possible une expérience en rééducation + Inscription au tableau de l'Ordre des Médecins Français.
- Poste salarié à temps plein ou activité mixte, possibilité temps partiel.

Rejoignez une équipe dynamique spécialisée dans la réhabilitation pulmonaire et cardiovasculaire.



POUR PLUS D'INFORMATIONS

✉ g.dieusaert@toki-eder.fr
☎ 07 83 55 96 96

LE CENTRE MÉDICAL L'ÉGRÉGORE

est un établissement SMR de la Fondation Audavie, dans le Gard à côté de NÎMES.

Hospitalisation Complète : 30 lits en pneumologie + 30 lits d'addictologie
Hospitalisation à Temps Partiel : 10 places en pneumologie et projet d'ouverture de 10 places en addictologie en 2024.



Médecin pneumologue CDI temps partiel ou plein

MISSIONS

- Réhabilitation des patients atteints de pathologies respiratoires.
- Réautonomisation dans les actes de la vie courante et réentraînement à l'effort.
- Prise en charge des patients trachéotomisés.
 - Staffs, codage activité, tenue DPI (Hopital Manager).
- Astreintes (nuit, week-end et jour férié).

CARACTÉRISTIQUES DU POSTE

- Rémunération : entre 66 000 € et 100 000 € /an selon profil pour un temps plein + ancienneté/technicité + astreintes rémunérées (supra-conventionnelles) + intéressement + prime sur objectif + Heures supp.
- 5 semaines de congés payés + 15 jours de RTT/an (temps plein) + récup férié.
- Politique salariale.
- Plan de développement des compétences.
- Mutuelle et restaurant d'entreprise.
- Nombreux avantages CSE.
- Prise de poste : dès que possible.

PROFIL RECHERCHÉ

- Doctorat en médecine + DES/C en pneumologie.
- Inscrit à l'Ordre.
- Dynamique, rigoureux, innovant, pédagogie.
- Expérience en SMR appréciée.



CONTACT : paul.sacleux@legregore.fr





CENTRE HOSPITALIER INTERCOMMUNAL CASTRES-MAZAMET

LE CENTRE HOSPITALIER INTER-COMMUNAL DE
CASTRES/MAZAMET (81)
2^{ème} Pôle sanitaire de Midi-Pyrénées
Établissement de plus de 1000 lits et places dans une région agréable à 1 heure de Toulouse et de la Méditerranée

RECHERCHE PNEUMOLOGUE
Praticien Hospitalier ou Praticien contractuel
Temps plein/Temps partiel

MISSIONS
Activités cliniques
Hospitalisation (24 lits), explorations fonctionnelles respiratoires, consultations de pneumologie dans le service et avis spécialisés dans les autres services du CHIC.
Participation à la continuité des soins du service et à la permanence des soins (organisée sous forme d'astreintes de sécurité et opérationnelles).
Et différentes activités non cliniques à déterminer.
Expérience dans la prise en charge de la cancérologie pulmonaire appréciée, et dans la prise en charge des insuffisants respiratoires, de la VNI.
L'inscription au Conseil de l'Ordre des Médecins en France dans la spécialité concernée est obligatoire.

PERSONNE À CONTACTER
Madame Stéphanie GUYERE,
Directrice des affaires médicales :
✉ direction.affaires-medicales@chic-cm.fr
☎ 05.63.71.60.04

Dr Estelle ATAYI ou Dr Manel EL ANDALOUSSI
✉ pneumologie.secretariat@chic-cm.fr
☎ 05.63.71.63.22




Rejoignez les équipes du 2^{ème} CHU de France !

Les Hospices Civils de Lyon, ce sont 13 Hôpitaux publics, tous animés par une triple mission : le soin, la recherche et l'enseignement. Nous formons ensemble une communauté de 24 000 femmes et hommes, soignants et non soignants, partageant une seule et même vocation : soigner et prendre soin de chaque patient, quelles que soient sa situation et ses pathologies, tout au long de sa vie.

Travailler aux Hospices Civils de Lyon, c'est travailler en équipe, participer à une médecine de pointe et en constante évolution et avoir accès à des plateaux techniques d'excellence. Les professionnels bénéficient de possibilités d'évolution tout au long de leur carrière et disposent également de nombreux avantages pour les accompagner dans la recherche d'un équilibre vie professionnelle-vie personnelle. Le tout au sein d'une métropole régulièrement distinguée dans les classements pour sa qualité de vie.

LES HÔPITAUX CIVILS DE LYON
RECRUTENT

1 PNEUMOLOGUE EN ASTHMOLOGIE

VOTRE FUTUR ÉTABLISSEMENT ET SERVICE
Travail au sein de CIERA (Centre Intégré Expertise Recherche Asthme) rattaché au service Pneumologie de l'Hôpital de la Croix Rousse, constitué de 4 unités de soin :

- Oncologie thoracique :** 19 lits HC, 4-8 places HDJ, 3 PH, 1 CCA, 1 Dr Junior, 1 ou 2 internes.
- Insuffisance respiratoire chronique :** 20 lits, 2 PH, 1 CCA, 1 Dr Junior, 1 ou 2 internes.
- Pneumologie générale :** 10-14 lits HC 1 PH, 1 CCA et 1 interne.
- CIERA, créé début 2023, sur un plateau unique pour consultation-HDJ, recherche clinique et éducation thérapeutique dédié à l'asthme difficile à traiter et sévère** (4 ARCS, 2 secrétaires, 2 IDE, 1 psychologue, 1 conseillère en environnement intérieur, 1 assistante sociale, kinésithérapeutes, diététiciennes, 1 interne le plus souvent, 1 Dr Junior parfois, 1 allergologue, 1 PUPH pneumologue.

VOS MISSIONS AU SEIN DU CIERA
Participation active à l'organisation de la structure, aux bilans d'évaluation de la structure
Consultations asthme difficile, asthme sévère et maladies bronchiques.
Encadrement médical de l'HDJ bilan asthme.
Participation à la recherche clinique et académique asthme et autres maladies bronchiques.
Participation RCP asthme et BPCO.
Participation aux astreintes WE et JF du service avec les autres médecins seniors.
Participation aux sessions de formation à l'asthme des divers professionnels de santé.

VOS QUALIFICATIONS
Bonne connaissance de la pneumologie et focus particulier sur l'asthme, BPCO et autres maladies bronchiques.

VOS COMPÉTENCES
Biothérapie, traitements innovants asthme.
Bonnes pratiques cliniques pour la recherche clinique (possible formation sur site si besoin).
Gestion d'une équipe médicale et paramédicale.
Bon niveau d'anglais écrit et oral.

Poste à temps plein, immédiatement disponible.

Salaires : Selon grille de la fonction publique hospitalière.

Votre contact
Pr Gilles Devouassoux
☎ 04 26 73 29 47
✉ gilles.devouassoux@chu-lyon.fr



Votre santé, notre engagement.



GHT

Le Centre Hospitalier Régional Metz-Thionville **RECRUTE UN PNEUMOLOGUE (h/f)**
Poste localisé sur l'Hôpital de Mercy Metz et/ou Bel-Air de Thionville

Le service de pneumologie de CHR Metz Thionville occupe une position très favorable dans la région.
Forte Coopération avec le CHRU de Nancy et l'Hôpital militaire Legouest de Metz.
Participation aux missions universitaires (formation des étudiants et des internes).

Vous exercerez dans un cadre :

- Collectif, travail en équipe sur les trois unités : hospitalisation de pneumologie générale / consultations / explorations fonctionnelles.
- Doté d'un plateau technique avec de nombreux spécialités de haute qualité.
- Permettant de réaliser de multiples formations qualifiantes.

• Temps plein, temps partiel.
• Tout mode d'exercice possible libéral/hospitalier.
• Possibilité d'une activité partagée sur les différents sites ouvrant droits à la Prime d'Exercice Territoriale.

RENSEIGNEMENT ET CANDIDATURE
Mme Klara TOSKA, Chargée de recrutement - 03 87 17 93 47
damri.recrutement@chr-metz-thionville.fr





Médecins - Soignants - Personnels de Santé

1^{er} Réseau Social
de la santé

1^{ère} Régie Média
indépendante
de la santé



Retrouvez en ligne des
milliers d'offres d'emploi



Une rubrique Actualité
qui rayonne sur
les réseaux sociaux



250 000 exemplaires de
revues professionnelles
diffusés auprès des
acteurs de la santé



Rendez-vous sur

www.reseauprosante.fr



Inscription gratuite

☎ 01 53 09 90 05

✉ contact@reseauprosante.fr

LE PORTEFEUILLE GSK RESPIRATOIRE
MOLÉCULES ISSUES DE LA RECHERCHE GSK

Furoate de fluticasone (CSI)
Action anti-inflammatoire^{1,2}



Uméclidinium (LAMA)
Bronchodilatation durable^{1,3}



Vilantérol (LABA)
Bronchodilatation durable^{1,2,3}



Molécules sélectionnées pour leur affinité aux récepteurs^{1,2,3}



En une seule inhalation /jour*^{1,2,3}



BPCO



BPCO



ASTHME

ANORO ELLIPTA

umeclidinium/vilanterol
55/22 µg

Poudre pour inhalation en récipient unidose

ANORO Ellipta est un traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO.³ Traitement de seconde intention chez les patients atteints de BPCO de stade modéré à sévère en cas de réponse insuffisante à un bronchodilatateur de longue durée d'action utilisé en monothérapie. Il ne doit être poursuivi que si le patient en ressent un bénéfice.⁴

Liste I, Remb. Séc. Soc. à 30%

Prix public boîte de 1 inhalateur : 39,32€ - Coût de traitement journalier : 1,31€ (hors honoraires de dispensation). Agréé aux collectivités.

Prix public boîte de 3 inhalateurs : 117,15€ - Coût de traitement journalier : 1,30€ (hors honoraires de dispensation).

TRELEGY ELLIPTA

furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol
92/55/22 µg

Poudre pour inhalation en récipient unidose

Traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par : • L'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un B2-agoniste de longue durée d'action CSI/LABA ; ou • L'association d'un B2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action (LABA/LAMA).¹

TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / umeclidinium / vilanterol) est une association fixe triple de CSI/LABA/LABA, qui doit être réservée aux patients atteints de BPCO sévère traités de façon non satisfaisante par une bithérapie LABA + CSI ou LABA + LABA. L'évolution vers une trithérapie CSI/LABA/LABA doit être réservée aux patients qui continuent à avoir des exacerbations ou des symptômes sous un traitement par LABA/CSI ou LABA/LAMA. Une décroissance ou une permutation thérapeutique est réalisée en cas d'effets indésirables des corticostéroïdes, éosinophiles < 300/µl OU absence d'exacerbation dans l'année. TRELEGY ELLIPTA (fluticasone/umeclidinium/vilanterol) n'a pas de place dans la prise en charge de la BPCO modérée.⁴

Liste I, Remboursé Séc. Soc. à 30% uniquement dans le traitement continu de la BPCO sévère (la prescription initiale de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone / umeclidinium/vilanterol) peut être instaurée par tout médecin sous réserve de la réalisation d'une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) confirmant l'existence d'un trouble ventilatoire obstructif, dans l'année précédant l'instauration du traitement par cette spécialité ; un suivi par un pneumologue doit être réalisé dans l'année suivant la prescription initiale de TRELEGY ELLIPTA (fluticasone/umeclidinium/vilanterol) afin de s'assurer de la nécessité d'une corticothérapie inhalée).

Prix public boîte de 1 inhalateur : 51,12€ - Coût de traitement journalier : 1,70€ (hors honoraires de dispensation). Agréé aux collectivités.

Prix public boîte de 3 inhalateurs : 152,55€ - Coût de traitement journalier : 1,70€ (hors honoraires de dispensation).

RELVAR ELLIPTA

furoate de fluticasone/vilanterol
92/22 µg 184/22 µg

Poudre pour inhalation en récipient unidose

RELVAR Ellipta est indiqué en seconde intention dans le traitement continu de l'asthme chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, dans les situations où l'utilisation d'un médicament associant un corticostéroïde par voie inhalée et un bronchodilatateur B2-agoniste de longue durée d'action est justifiée² : « chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur B2-agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée » à la demande². « chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par B2-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. RELVAR Ellipta est une alternative aux autres associations fixes CSI/LABA indiquées dans le traitement continu de l'asthme.²

Liste I, Remb. Séc. Soc. à 65%

Prix public boîte de 1 inhalateur : 29,85€ - Coût de traitement journalier : 1,00€ (hors honoraires de dispensation) - Agréé aux collectivités.

Prix public boîte de 3 inhalateurs : 88,74€ - Coût de traitement journalier : 0,99€ (hors honoraires de dispensation)

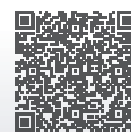
Pour une information complète, consultez le RCP et l'avis de la Commission de la Transparence disponibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) en flashant le QR code du produit concerné.



Pour une information complète, consultez le RCP et l'avis de la Commission de la Transparence disponibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) en flashant le QR code du produit concerné.



Pour une information complète, consultez le RCP et l'avis de la Commission de la Transparence disponibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) en flashant le QR code du produit concerné.



*Tous les jours à la même heure

1. RCP Trelegy Ellipta 92/55/22 µg. 2. RCP Relvar Ellipta 92/22 µg et 184/22 µg. 3. RCP Anoro 55/22 µg. 4. HAS. Avis de la Commission de la Transparence de Trelegy Ellipta 92/55/22 µg du 21/06/2023.

5. HAS. Avis de la Commission de la Transparence de Relvar Ellipta 92/22 µg et 184/22 µg (indication asthme) du 27/06/2018. 6. HAS. Avis de la Commission de la Transparence d'Anoro Ellipta 55/22 µg du 07/09/2016 et du 24/06/2020.

▼ Anoro fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.