

Numéro
05
Janvier 2025

LA
REVUE DU **JEUNE**
PNEUMOLOGUE



**Point sur l'asthme
et l'allergologie
respiratoire**

**Découverte
Master 2**

**Le top des
articles 2024**

**Point sur les
inhibiteurs de
tyrosine kinase**

En France, **3,5 millions** de patients sont atteints de **BPCO**¹ et plus de **4 millions** de patients souffrent **d'Asthme**.²

Face à ce défi, **Chiesi lance le programme d'engagement "act for air"** qui redéfinit son rôle dans la prise en charge des pathologies respiratoires avec un mot d'ordre : **Responsabilité**.

Avec "act for air", nous nous investissons avec vous pour mener des actions concrètes autour de **4 actes**.



“ inspirer l'avenir,
transformer le présent ”

Aujourd'hui, intéressons-nous à **l'acte 2 : Contribuer à l'amélioration des pratiques des acteurs de santé**

Pourquoi ?

70 % des professionnels de santé attendent des laboratoires pharmaceutiques qu'ils développent des **actions de formation** et favorisent le **partage entre pairs**.³

Notre engagement :

Nous nous engageons à **vous accompagner** avec des programmes et outils adaptés à votre pratique, **découvrez nos initiatives** qui peuvent vous intéresser.



Flashez ce QR Code pour en savoir plus sur nos actions ou rendez-vous sur <https://act-for-air.fr/>

Références bibliographiques :

1. Chiffres de l'INSERM (Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) · Inserm, La science pour la santé).
2. Chiffres de l'INSERM (Asthme · Inserm, La science pour la santé).
3. IQVIA. Etude prospective sur les interactions entre les entreprises du médicament et les acteurs de la santé. Étude réalisée pour le Leem. 2021.



DITORIAL

“

Chèr(e)s lectrices et lecteurs,

C'est avec un grand plaisir que l'Association des Jeunes Pneumologues (AJPO2) vous présente le 5^{ème} numéro de « la Revue du Jeune Pneumologue ». Ce numéro inaugure une nouvelle rubrique dédiée à la présentation des modalités de réalisation d'un master 2, accompagnée d'une brève introduction à un projet. Nous espérons qu'elle saura éveiller votre curiosité et vous inspirer à explorer cette voie.

Pas d'inquiétude pour la suite, les rubriques habituelles sont au rendez-vous ! Comme toujours, ce numéro propose une sélection d'articles scientifiques majeurs : un focus sur les biothérapies dans la bronchopneumopathie chronique obstructive, ainsi qu'une mise au point sur la définition du syndrome de détresse respiratoire aiguë. Les passionnés d'oncologie apprécieront un éclairage sur les inhibiteurs de tyrosine kinase dans le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules.

Vous retrouverez également la retranscription du webinaire de début 2024 consacré aux pneumopathies interstitielles diffuses en réanimation, offrant un résumé clair pour ceux qui n'ont pas pu y assister.

Au programme également : un cas clinique captivant, suivi d'un dossier dédié à l'asthme et à l'allergologie respiratoire. Ce dernier inclut une présentation du métier d'infirmier(ère) en pratique avancée dans l'asthme, le témoignage de l'association des patients asthmatiques sévères, une synthèse sur les biothérapies disponibles, ainsi qu'un rappel en allergologie respiratoire.

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.

Par ailleurs, 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

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-PSTR-230003 – V1 Janvier 2024 © 2024 Groupe GSK ou ses concédants



SOMMAIRE

- 6** **RAPPORT D'ACTIVITÉ AJPO2 POUR L'ANNÉE 2024**
Marina GUEÇAMBURU
- 9** **PRÉSENTATION DE MASTER 2**
Anne-Claire TOUBLANC
- 13** **LE TOP DES ARTICLES 2024**
Emilie KLEIN, Théo BRADOR
- 19** **THÉMATIQUE AU CHOIX**
Prise en charge des adénocarcinomes bronchiques avec addiction oncogénique : place des Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (ITK)
Coraline CHEUVART
- 23** **WEBINAIRE**
Pneumopathie interstitielle diffuse en réanimation
Natalie AVIGNON
- 30** **CAS CLINIQUE**
Focus on black fungus
Anaïs CONRAZIER
- 38** **LE GUIDE DES VILLES**
L'internat de pneumologie à Rouen
Inès DUPARC
- 39** **DOSSIER**
Allergologie respiratoire
Mathilde CALMELS, Samia BOULOSSA, Laurent GUILLEMINAULT
- 42** **PORTRAIT D'UN CORPS DE MÉTIER**
Infirmière en Pratique Avancée (IPA)
Samia BOULOSSA
- 45** **TÉMOIGNAGE DE PATIENT**
Association des asthmatiques sévères
- 49** **BIOTHÉRAPIES DANS L'ASTHME SÉVÈRE POUR LES NULS**
Aïda Blondin DIOP
- 53** **LE JEU DE LA FIN**
Merouane MESSEKHER
- 55** **LES ANNONCES DE RECRUTEMENT**



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

@AJPO2   

Rédactrice en chef : Marina GUEÇAMBURU (Bordeaux)

Comité de rédaction : Natalie AVIGNON (Paris), Samia BOULOSSA (Toulouse), Théo BRADOR (Poitiers), Mathilde CALMELS (Toulouse), Coraline CHEUVART (Clermont-Ferrand), Anaïs CONRAZIER (Caen), Aïda Blondin DIOP (Montpellier), Inès DUPARC (Rouen), Laurent GUILLEMINAULT (Toulouse), Chantal HARNOIS, Emilie KLEIN (Bordeaux), Merouane MESSEKHER (Montpellier), Elisabeth TAUPIAC et Anne-Claire TOUBLANC (Bordeaux)

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 : 2970-5746

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.

APPORT D'ACTIVITÉ AJPO2 POUR L'ANNÉE 2024



Marina GUEÇAMBURU
Présidente de l'AJPO2
CHU de Bordeaux

RENOUVELLEMENT DU BUREAU

Cette année 2024 marque de grands changements au sein du bureau de l'AJPO2 avec le départ de Dimitri LEITE FERREIRA (président), Pascal WANG (secrétaire général), Clémence ROUSSEL (trésorière), Farah MESLI (webinaire, CPLF), Marie MAYENGA (responsable interrégionale) et Kinan EL HUSSEINI (webmaster).

Le nouveau bureau est désormais composé de :

- Marina GUECAMBURU** (Bordeaux)
Présidente et responsable revue du jeune pneumologue
- Léa RIEAU-ARTUR** (Paris)
Secrétaire générale
- Tom BASTIN** (Caen)
Responsable newsletter
- Coraline CHEUVART** (Clermont-Ferrand),
Responsable réseaux sociaux et webinaire
- Inès DUPARC** (Rouen)
Responsable événementiel et webinaire
- Lucien JURET** (Clermont-Ferrand)
Trésorier
- Lucie SCATOLI** (Dijon)
Responsable interrégionale



RETOUR CPLF 2024

L'année a débuté avec le 28^e Congrès de Pneumologie de Langue Française (CPLF) 2024 à Lille du 26 au 28 janvier 2024. Il a été marqué par le grand retour du présentiel avec comme fil rouge : « Le poumon à travers les âges ». Selon les données de *Pneumologie Développement*, près de 320 internes étaient présents contre 301 l'an dernier. Grâce à l'aide précieuse de la SPLF et du CHPG : plus de 130 adhérents ont pu bénéficier d'une aide financière pour leur participation au CPLF.



Session AJPO2

Nous remercions le Comité Scientifique du CPLF d'avoir donné à l'AJPO2 l'opportunité d'organiser une session commune avec le GT tabac et toxiques inhalés le vendredi 26 janvier après-midi, portant sur la thématique « Comprendre les nouveaux usages en tabacologie ». Nous sommes particulièrement honorés d'avoir pu compter Dr Pascal WANG (Paris, ancien secrétaire général de l'AJPO2) parmi les présidents de session auprès du Pr URBAN Thierry (Angers) dont l'expertise incontestable a permis de guider les discussions et les présentations.

Les différentes présentations ont porté sur des sujets variés et passionnants : « *Tout comprendre aux nouvelles substances : tabac chauffé, SNUFF, SNUS* » par le Dr PEIFFER Gérard (Metz), « *Tout savoir sur le cannabis et le CBD* » par le Pr COURAUD Sébastien (Lyon) et enfin « *La e-cigarette : où en est-t-on en 2024 ?* » par le Dr ADLER Marion (Clamart).

FORMULE D'ADHÉSION PNEUMOBX, BRONCHIOLE ET ALVÉOLE

En 2024, le nombre d'adhésion était stable par rapport à 2023 avec 370 adhérents dont 308 internes et 62 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 2024 : Pascal Wang (Paris) et Messekher Merouane (Montpellier). Ces derniers continuent de voter lors des prises de décision des réunions du CA.

L'AJPO2 était également représentée à l'assemblée générale du Collège des Enseignants de Pneumologie (CEP) en novembre.

FINANCEMENT DU CONGRÈS ERS

Cette année encore, l'AJPO2 a pu participer au financement de 5 internes qui avaient une communication orale ou poster lors de son congrès de l'ERS à Vienne.

EXAMEN HERMES

Cet examen européen permet d'évaluer les connaissances théoriques de base de la pneumologie d'adulte : il se compose de 90 questions à choix multiples et se déroule généralement fin septembre. L'examen reprend les connaissances des données consensuelles en clinique respiratoire à partir des données publiées dans les « textbooks » et dans la revue *Breathe* et couvre tous les domaines de la pneumologie de façon équilibrée.

Il peut être préparé à partir des ressources françaises (bibliothèque de la SPLF, <https://splf.fr/bibliotheque/>), des séminaires de DES, mais aussi des recommandations de l'ERS (*ERS guidelines*).

Cet examen est possible en plusieurs langues dont le français depuis 2024. Ainsi, l'AJPO2 à l'aide de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) et du Collège des Enseignants de Pneumologie (CEP) prend en charge les frais d'inscription à l'examen HERMES pour les adhérents à la formule « Pneumobox » remplissant les conditions de passage. Pour cette première édition en français, 19 étudiants ont passé l'examen et 17 ont réussi l'examen, ce qui fait un taux de réussite de 89 %.

À partir de la promotion 2023, cette examen sera à passer en fin de phase d'approfondissement, afin de laisser la possibilité aux internes de le passer une seconde fois en fin de docteur junior en cas d'échec. Pour les promotions précédentes, le passage de l'examen HERMES est fortement encouragé par le CEP.

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 2024 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. Une nouvelle rubrique « master 2 » a fait son apparition.

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

PNEUMOSOCLE

Pour la première fois cette année, l'AJPO2 a organisé une demi-journée nationale d'accueil des internes en phase socle, le 22 novembre 2024. Trente internes se sont réunis à la Maison de la Pneumologie, avec une option en visioconférence pour ceux qui n'ont pas pu se déplacer.






L'événement visait à offrir une vue d'ensemble des différentes FST (sommeil, oncologie, maladies allergiques, soins palliatifs, médecine du sport), à présenter l'option soins intensifs respiratoires, l'année de master 2, les interCHU, ainsi que la formation G-ECHO. Nous remercions vivement la SPLF ainsi que l'ensemble des orateurs pour leur soutien et leur 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 2024-2025 sont ouvertes jusqu'au 1^{er} mars 2025 !

SCAN ME!



NOVEMBRE
22

PNEUMOSOCLE

13H30 - ACCUEIL DES PARTICIPANTS	<i>14h00-14h30</i>
PRESENTATION SPLF <i>Pr Jésus GONZALEZ</i>	<i>14h30-14h50</i>
PRESENTATION AJPO2 <i>Marina GUECAMBURU</i>	<i>14h50-15h50</i>
PRESENTATION FST/OPTION	
<i>14h50 : FST Sommeil - Pr Marie-Pia DVORTHO</i>	
<i>15h00 : FST Oncologie thoracique - Pr Marie WISLEZ</i>	
<i>15h10 : FST Maladie allergique - Pr Jeanne-Marie PEROTIN-COLLARD</i>	
<i>15h20 : FST Soins palliatifs - Sabine CHAMBOST</i>	
<i>15h30 : Option SRI - Pr Marjolaine GEORGES / Pr Laurent SAVALE</i>	
<i>15h40 : FST Médecine du sport - Dr François LRU ISSIER</i>	
Pause	<i>16h00-16h20</i>
INTERCHU/ÉCHANGES HUGO <i>Coraline CHEUVART</i>	<i>16h20-16h40</i>
MASTER 2 <i>Lucien JURET</i>	<i>16h40-17h00</i>
G-ECHO <i>Dr Gilles MANGIAPAN</i>	<i>17h00-17h20</i>
10 BOULETTES À NE PAS FAIRE <i>Inès DUPARC</i>	
<i>Clôture de la journée</i>	

Limité à 40 places en présentiel (inscription via google doc sur les réseaux sociaux de l'AJPO2)
Maison de la pneumologie,
68 Blvd Saint Michel 75006 Paris

Lien zoom pour distanciel :
<https://u-bordeaux-fr.zoom.us/j/873949583087>
pwd=hfqjzXQePDWmUu5sPwy22fhFy.1





RÉSENTATION DE MASTER 2



Anne-Claire TOUBLANC
Interne de pneumologie
au CHU de Bordeaux

Relecture
Dr Charlotte DOMBLIDES
MCU-PH oncologie médicale
CHU de Bordeaux

MASTER 2

Le « Master 2 recherche » au sein de l'internat de médecine

La réalisation d'un master 2 recherche au sein de l'internat représente une première ouverture vers le monde de la recherche, partie inerrante et intriquée à la pratique de la médecine. Cette année peut se réaliser à partir du 4^{ème} semestre de l'internat, bien qu'elle soit la plupart du temps réalisée en fin de cursus. Il existe une multitude de master 2 disponibles et accessibles aux internes, certains débutent en novembre, se greffant sur nos semestres. Le Master 2 peut se réaliser dans n'importe quelle faculté française.

Bourses

Avant d'envisager une inscription je vous invite à penser à votre financement. Plusieurs financements existent : celle de votre faculté (année recherche) et les bourses privées auxquelles vous pouvez prétendre en fonction du sujet de vos travaux. L'année recherche vous permet de garder votre statut étudiant au sein de votre faculté d'origine et de re-

cevoir un salaire mensuel équivalent à la moyenne de ceux de 2^{ème} et 3^{ème} années d'internat soit une rémunération brut annuelle d'environ 25 000 €. Il est possible de prendre des gardes au sein du CHU d'origine.

Comment s'y inscrire ?

Pour prétendre à l'année recherche (ou autre bourse privée, la démarche étant similaire), un dossier est à monter avec votre futur responsable de projet de recherche. Ce dossier est disponible sur le site de votre faculté d'origine et est composé :

- D'une lettre de motivation, expliquant rapidement votre parcours et comment s'intègre le projet de recherche dans votre cursus ;
- D'un *curriculum vitae* ;
- De la description du projet de recherche proposé par votre encadrant ;
- De l'organigramme du laboratoire d'accueil ;
- Du *curriculum vitae* de votre encadrant ;
- D'une attestation de validation de Master 1 recherche.

Les dossiers d'année-recherche sont à déposer auprès de votre université d'origine souvent avant fin mai. La qualité du projet de recherche détermine l'attribution des années-recherche évaluée par une commission de sélection. Un nombre limite est déterminé tous les ans, indépendamment pour chaque ville.

Tous les candidats à l'année recherche devront solliciter une demande de mise en disponibilité auprès de la direction des affaires médicales de son CHU, effective qu'en cas d'obtention de cette année recherche. À savoir que cette disponibilité « pour des raisons de recherche » ne vous empêchera pas de prendre une disponibilité « pour convenance personnelle » par la suite.

MON AVIS PERSONNEL SUR LE MASTER 2

J'ai choisi un sujet de projet d'oncologie thoracique, ma formation de pneumologie étant à dominance oncologique, avec la réalisation de la FST. Mon envie de réaliser cette année a été le fruit de plusieurs motivations : découvrir le monde de la recherche et ne pas me fermer de porte pour plus tard, approcher au mieux le côté fondamental de l'oncologie thoracique afin d'être plus à l'aise sur les molécules déjà sur le marché et celles des essais cliniques ou en développement, afin de mieux comprendre leur fonction et, une année un peu césure au sein de cet internat. Faire un Master 2 ne vous engage en rien à la réalisation d'une thèse de recherche (seulement 20 % de ma promotion y prétend). En revanche, il est certain que pour l'obtention

d'un clinat, il est parfois judicieux d'avoir fait un master 2 en fonction des régions.

Voyez plutôt cette année comme une année où vous pouvez approfondir un sujet, cultiver une ouverture d'esprit et retrouver un rythme de vie plus souple que l'internat, qui ne vous engage en rien pour la suite.

Pour ma part j'ai réalisé le master 2 « Parcours innovation en santé » au sein de la faculté de Bordeaux. Mon année a été scindée en deux : une première partie de cours théorique divisée en deux « semestres » (novembre/décembre socle commun immunologie fondamentale puis janvier/février immuno-oncologie), et une deuxième partie au sein du laboratoire de recherche ImmunoConcEpT

spécialisé en partie en recherche immuno-oncologie sous la supervision du Docteur Charlotte Domblides, MCU-PH en oncologie médicale. Voici une présentation vulgarisée de mon projet de recherche afin de vous donner une idée de ce que nous faisons au sein d'un laboratoire de recherche. En amont de la réalisation des expérimentations, un travail de recherche bibliographique est à réaliser et tout au long de votre projet. Les résultats de nos recherches ne sont pas présentés ci-dessous par soucis de place.

PRÉSENTATION D'UN PROJET DE RECHERCHE

CARACTÉRISATION DES INTERACTIONS ENTRE CELLULES DU MICROENVIRONNEMENT TUMORAL ET CELLULES TUMORALES, ET IMPACT SUR L'ÉCHAPPEMENT IMMUNITAIRE DANS LE CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES (CBNPC)

Le microenvironnement tumoral (MET) est un écosystème complexe composé de différentes cellules malignes, immunitaires et stromales (Figure 1).

Au sein des cellules pro-tumorales induites par l'immunosuppression (induction par les cellules tumorales de cellules pro-tumorales favorables à sa survie via des modifications du microenvironnement), on distingue les fibroblastes associés au cancer (CAF) (1), qui sont les cellules stromales les plus importantes du CBNPC, et les cellules immunitaires pro-tumorales notamment les lymphocytes T régulateurs (Treg) et cellules immunosuppressives dérivées des myéloïdes (MDSC) (2).

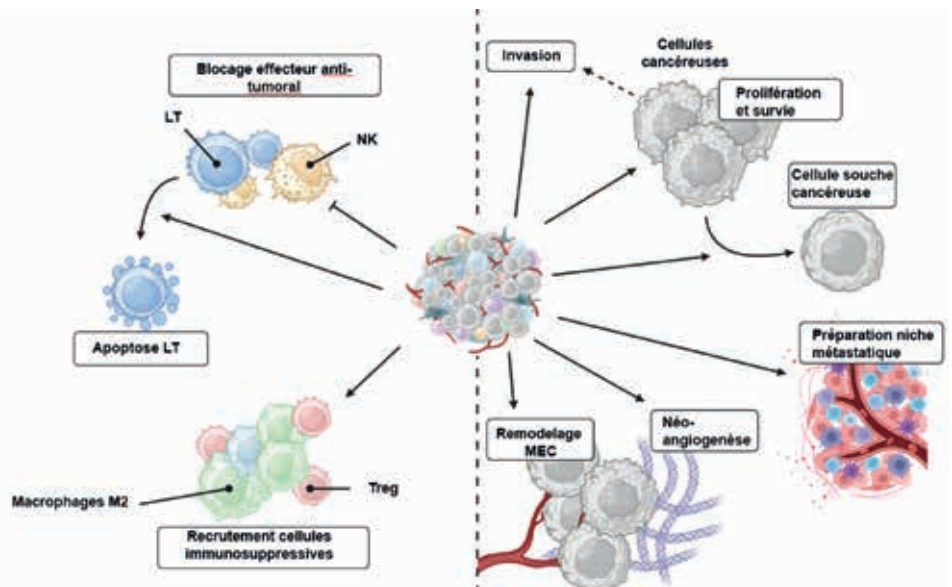


Figure 1 : Représentation schématique du microenvironnement tumoral. Fonctions immunosuppressives des cellules le composant. Créée à partir de Biorender.

Ces cellules jouent un rôle crucial dans l'établissement d'un environnement tumoral immunosuppresseur. L'efficacité des immunothérapies a permis de mettre en lumière la cible thérapeutique que représente le MET. Par conséquent, une compréhension globale de la façon dont les cellules du MET sont impliquées dans l'immunité protectrice de la tumeur par rapport à son évasion immunitaire est nécessaire dans le CBNPC, où les traitements par immunothérapie occupent une place prépondérante dans l'arsenal thérapeutique et où la littérature reste limitée. Ainsi, nous émettons l'hypothèse que les MDSC, les Treg et les CAF pourraient contribuer à promouvoir la formation de cellules souches cancéreuses (CSC). Ce sont des cellules capables d'un auto-renouvellement et responsables de l'hétérogénéité tumorale participant ainsi à la résistance aux traitements actuels (3). De plus les MDSC et les Treg pourraient favoriser la génération de CAF aux propriétés pro-tumorales. Notre objectif est donc d'explorer les interactions entre MDSC, Treg et CAF, et cellules cancéreuses afin d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles pour diminuer l'environnement immunosuppresseur et ainsi améliorer les réponses aux immunothérapies.

Objectif 1 : Impact des MDSC, Treg et CAF sur le caractère tumoral souche

Pour répondre à cet objectif, nous avons surtout exploité les techniques de cultures cellulaires, en isolant à partir de sang de donneur sain, nos cellules d'intérêts et en les différenciant avec des cytokines.

D'autres mécanismes impliqués dans l'induction du caractère souche (comme l'implication du TGFβ) ont été étudiés (non pré-

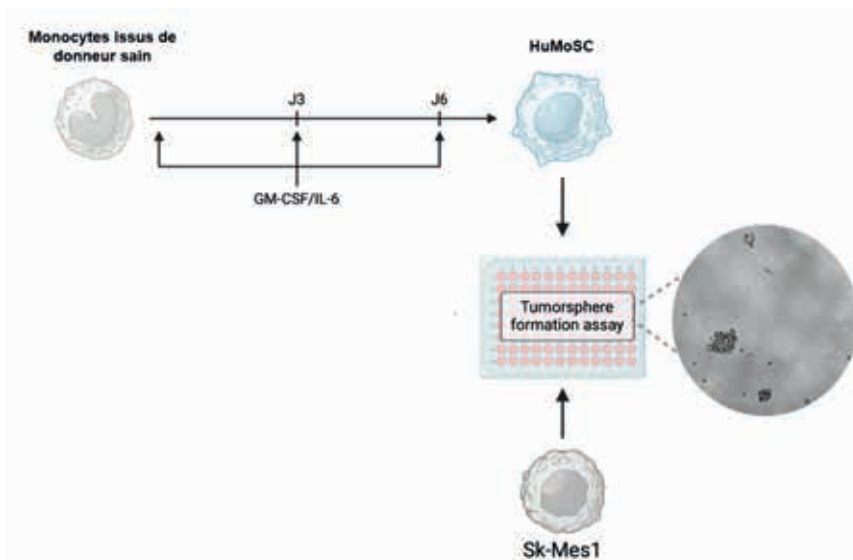


Figure 2 : Représentation schématique de la génération de HuMoSC (modèle in vitro MDSC). Après isolation des monocytes chez des donneurs sains et stimulation par IL-6 et GM-CSF, les HuMoSC sont mis en sphère en présence des Sk-Mes 1 (lignée de cancer du poulmon). Créée à partir de Biorender.

sentés ici). Des expériences similaires ont été réalisées après génération de Treg.

Objectif 2 : Interactions entre MDSC, Treg et fibroblastes dans un modèle 2D

De la même manière nous avons différencié *in vitro* nos cellules d'intérêt à partir de donneur sain et réalisé cette fois-ci des cocultures entre cellules polarisées (immunosuppresseurs) et cellules non polarisées afin d'observer des interactions réciproques entre ces cellules. Leur phénotype était étudié en cytométrie en flux et

leur fonction immunosuppresseive par leur capacité à inhiber la prolifération de lymphocytes T activés stimulés *in vitro*.

Ci-dessous représentés (Figure 3), deux types de cellules immunosuppresseives immunitaires (MDSC et Treg) mis en coculture avec des cellules non polarisées (fibroblastes) pour étudier leur capacité à induire ou non des CAF immunosuppresseifs, appuyant sur les interactions réciproques du MET et leur rôle de créer un environnement propice au développement tumoral.

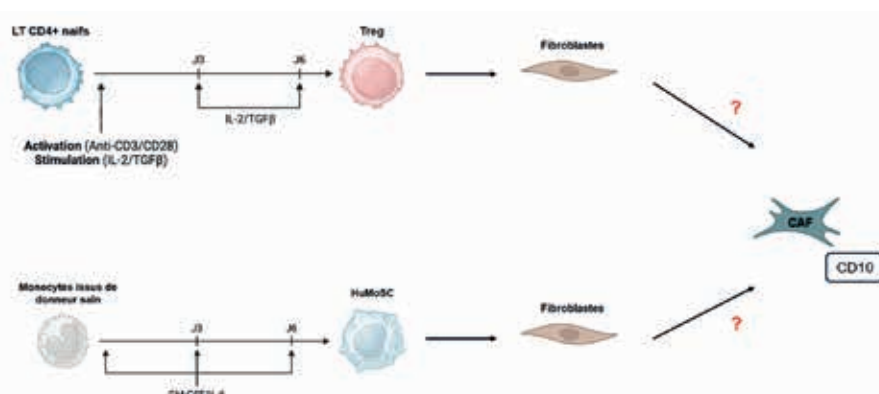


Figure 3 : Représentation schématique de la génération de Treg et de HuMoSC *in vitro* et mise en coculture avec des fibroblastes. Analyse de la polarisation de ces cellules en CAF sur un marqueur de différenciation de surface (CD10). Créée à partir de Biorender.

Objectif 3 : Interactions entre MDSC, Treg et fibroblastes dans un modèle 3D

Notre objectif étant de créer un modèle plus proche des conditions physiologiques et plus représentatif des interactions cellulaires réelles, nous avons cherché à optimiser un modèle 3D basé sur la technologie des capsules d'alginate. Le système de culture

3D est basé sur la technologie de l'encapsulation cellulaire, qui permet une croissance cellulaire au sein de microsphères d'alginate perméables et élastiques reproduisant plus fidèlement les conditions d'interaction entre les cellules immunitaires et le stroma.



Figure 4 : Capsules d'alginate avec au sein des LT stimulés à Jo de l'encapsulation (grossissement x 100).

BIBLIOGRAPHIE

1. Liao Z, Tan ZW, Zhu P, Tan NS. Cancer-associated fibroblasts in tumor microenvironment - Accomplices in tumor malignancy. *Cell Immunol.* sept 2019;343:103729.
2. Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol.* mars 2009;9(3):162-74.
3. Jordan CT, Guzman ML, Noble M. Cancer Stem Cells. *N Engl J Med.* 21 sept 2006;355(12):1253-61.
4. Janikashvili N, Trad M, Gautheron A, Samson M, Lamarthée B, Bonnefoy F, et al. Human monocyte-derived suppressor cells control graft-versus-host disease by inducing regulatory forkhead box protein 3-positive CD8+ T lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol.* juin 2015;135(6):1614-1624.e4.
5. Cords L, Engler S, Haberecker M, Rüschoff JH, Moch H, De Souza N, et al. Cancer-associated fibroblast phenotypes are associated with patient outcome in non-small cell lung cancer. *Cancer Cell.* mars 2024;42(3):396-412.e5.



TOP DES ARTICLES 2024

UNE NOUVELLE DÉFINITION DU SYNDROME DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE AIGÜE

Michael A. Matthay, Yaseen Arabi, Alejandro C. Arroliga, Gordon Bernard, Andrew D. Bersten, Laurent J. Brochard, Carolyn S. Calfee, Alain Combes, Brian M. Daniel, Niall D. Ferguson, Michelle N. Gong, Jeffrey E. Gotts, Margaret S. Herridge, John G. Laffey, Kathleen D. Liu, Flavia R. Machado, Thomas R. Martin, Danny F. McAuley, Alain Mercat, Marc Moss, Richard A. Mularski, Antonio Pesenti, Haibo Qiu, Nagarajan Ramakrishnan, V. Marco Ranieri, Elisabeth D. Riviello, Eileen Rubin, Arthur S. Slutsky, B. Taylor Thompson, Theogene Twagirimugabe, Lorraine B. Ware, and Katherine D. Wick



Emilie KLEIN

Docteur Junior
CHU de Bordeaux

Relecture

Dr Thibaud SOUMAGNE

Pneumologue à l'hôpital
Européen Georges Pompidou
(APHP)

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est une insuffisance respiratoire aiguë hypoxique attribuable à un œdème lésionnel pulmonaire sans défaillance cardiaque. Il a d'abord été décrit en 1967 (1), puis la définition a été modifiée à plusieurs reprises afin d'identifier les patients avec des caractéristiques les plus similaires possibles. La « définition de Berlin » datant de 2012 (2,3) est celle utilisée actuellement et représente une avancée majeure même si elle a quelques limites. En particulier, les données sur l'utilisation de la ventilation invasive ou de la ventilation non invasive n'y ont pas été détaillées (4). Cette définition a donc évolué et a été élargie au fil du temps avec le monitoring du SDRA par l'oxymétrie de pouls (plutôt que la PaO₂) (5,6) et l'oxygénothérapie à haut débit (étude FLORALI (7)) dont l'utilisation s'est généralisée pendant la pandémie à COVID 19 (8,9). Elle présente également des limites puisque la radiographie thoracique, les gaz du sang et la ventilation mécanique ne sont pas disponibles dans tous les pays (10). Face à ces changements de pratique, la définition du SDRA a été mise à jour en juin 2021 par une conférence de consensus internationale.

MÉTHODES

La conférence de consensus a réuni un comité de 32 experts internationaux en soins critiques entre juin 2021 et mars 2022 au cours de 6 réunions en visioconférence.

Trois domaines majeurs de révision potentielle de la définition de Berlin ont été abordés : 1) les facteurs de

risque, la temporalité, et l'atteinte d'organes extra pulmonaires, 2) la radiographie thoracique, 3) l'oxygénothérapie.

Des données comprenant des études récentes et des études observationnelles ont été utilisées à partir de la base de données PubMed (5,6,8,10-12).

Après une discussion en commission et un vote, les recommandations du groupe de travail ont été incorporées afin de mettre à jour la définition du SDRA.

RÉSULTATS

La nouvelle définition du SDRA est présentée dans le **tableau 1** et les mises à jour de la définition de Berlin dans le **tableau 2**. La **figure 1** représente une illustration de la nouvelle définition du SDRA.

Facteurs de risque, temporalité, atteinte des organes extra pulmonaires

Le délai d'une semaine entre une « agression pulmonaire » (infection, traumatisme, brûlure, ...) et la survenue du SDRA a été maintenu pour le diagnostic. En effet, l'introduction de l'OHD pourrait induire une forme plus indolente de SDRA, d'où l'intérêt de maintenir ce délai à 1 semaine plutôt que de la réduire.

Radiographie thoracique

Les opacités bilatérales non expliquées par un épanchement pleural, une atélectasie ou une masse pul-

monaire à la radiographie thoracique restent un critère obligatoire. Même si la reproductibilité de l'interprétation entre chaque lecteur est faible (13), elle reste l'imagerie la plus couramment utilisée chez les patients graves. L'échographie thoracique est retenue comme une méthode diagnostique supplémentaire pour identifier les condensations bilatérales d'origine non cardiogénique, en particulier lorsque la radiographie et le scanner thoracique ne sont pas disponibles (14-16). Cet examen est considéré comme fiable avec un opérateur formé.

Oxygénothérapie

Le groupe d'expert a étendu la définition du SDRA à trois catégories de patients : SDRA intubé, SDRA non intubé (incluant les patients sous VNI ou OHD) et SDRA pour

les pays à ressources sanitaires limitées (**tableau 1 et figure 1**). L'utilisation de l'OHD a augmenté depuis l'étude FLORALI (7) et en particulier lors de la pandémie à COVID-19. De plus, 93 % des patients atteints de COVID-19 sous OHD ont toujours les critères de SDRA après intubation et le traitement par ventilation mécanique et PEEP. Par ailleurs, la mortalité de ces patients sous OHD seule est plus faible que les patients intubé et similaire à ceux sous VNI (8).

De plus, le rapport SpO₂/FiO₂, performant à partir d'une SpO₂ < 97 %, a été validé comme alternative au rapport PaO₂/FiO₂ (5, 17). En effet, les gaz du sang ont une disponibilité limitée certains pays sous-développés et sont de moins en moins utilisés dans les pays les plus développés.

Tableau 1 : Critères diagnostique de la nouvelle définition du SDRA

Le SDRA est une atteinte pulmonaire aiguë, diffuse et inflammatoire provoquée par un facteur de risque comme une pneumonie, une infection, un traumatisme, une brûlure ou un choc. Cette lésion augmente la perméabilité des capillaires pulmonaires et l'œdème pulmonaire contribuant à une diminution de l'aération du tissu pulmonaire. Il se manifeste par une hypoxémie artérielle et des opacités diffuses à la radiographie thoracique associées à une augmentation du shunt et de l'espace mort et à une diminution de la compliance. La présentation clinique est influencée par la prise en charge médicale (position, sédation, curarisation, PEEP, volémie). Les données histologiques varient et peuvent être de l'œdème intra-alvéolaire, de l'inflammation, de la formation de membre hyaline et de l'hémorragie alvéolaire.

Critères à appliquer à toutes les catégories de SDRA

Facteurs de risque et origine de l'œdème	Provoqué par un facteur de risque comme une pneumonie, une infection, un traumatisme, une brûlure ou un choc. L'œdème pulmonaire n'est pas uniquement ou principalement attribuable à de l'œdème cardiogénique/surcharge volémique, et l'hypoxémie/anormalité des échanges gazeux n'est pas principalement due à une atélectasie. Cependant, le SDRA peut être diagnostiqué dans ces conditions si un facteur de risque de SDRA est aussi présent.
Temporalité	La détresse respiratoire aiguë hypoxémique doit débuter dans la semaine suivant l'exposition au facteur de risque ou l'apparition ou l'aggravation des symptômes respiratoires.
Imagerie thoracique	Des opacités bilatérales à la radiographie thoracique et à la TDM ou des lignes B bilatérales et/ou des condensations à l'échographie non expliquées par un épanchement, une atélectasie, un nodule/masse.

Critères à appliquer à chaque catégorie spécifique de SDRA






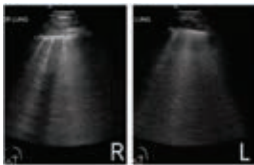
	SDRA non intubé	SDRA intubé	Définition modifiée pour les pays à faibles ressources sanitaires
Oxygénothérapie	PaO ₂ :FiO ₂ < 300 mmHg ou SpO ₂ :FiO ₂ < 315 (si SpO ₂ < 97 %) sous OHD avec un débit >30L/minute ou VNI/CPAP avec au moins 5 cmH ₂ O de PEEP	Léger : 200 < PaO ₂ :FiO ₂ < 300 mmHg ou 235 < SpO ₂ :FiO ₂ < 315 (si SpO ₂ < 97 %) Modéré : 100 < PaO ₂ :FiO ₂ < 200 mmHg ou 148 < SpO ₂ :FiO ₂ < 235 (si SpO ₂ < 97 %) Sévère : PaO ₂ :FiO ₂ < 100 mmHg ou SpO ₂ :FiO ₂ < 148 (si SpO ₂ < 97 %)	SpO ₂ :FiO ₂ < 315 (si SpO ₂ < 97 %). Ni la PEEP ni le débit d'oxygène n'est requis pour le diagnostic dans les pays à ressources sanitaires limitées

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë, VNI : ventilation non invasive, OHD : oxygénothérapie à haut débit, PEEP : pression expiratoire positive

Tableau 2 : Résumé des principales différences entre la nouvelle définition du SDRA et la définition de Berlin réunies avec la mise à jour des critères diagnostiques spécifiques

Définition de Berlin	Rationnel pour la mise à jour des critères	Comment cela est abordé dans la nouvelle définition
Apparition brutale dans la semaine suivant le facteur de risque connu ou nouveaux ou aggravation des symptômes respiratoires	Début pouvant être plus indolent pour certaines étiologies, comme le COVID-19	Les patients sous OHD ont des évolutions plus progressives, le critère de temps n'a donc pas été modifié
Opacités bilatérales à la radiographie thoracique ou au scanner thoracique non expliquées par un épanchement, une atelectasie ou des nodules	Radiographie et scanner thoracique pouvant être inaccessibles dans certains pays La SpO ₂ :FiO ₂ mesurée par l'oxymétrie de pouls est largement utilisée et validée à la place de la PaO ₂ :FiO ₂	L'échographie pulmonaire peut être utilisée pour identifier les condensation bilatérales (lignes B) si l'opérateur est formé à l'utilisation de l'échographie pulmonaire La SpO ₂ :FiO ₂ peut être utilisé pour le diagnostic et la sévérité si la SpO ₂ est < 97 %
Trois catégories de sévérité définies par la PaO ₂ :FiO ₂	L'OHD est de plus en plus utilisé pour les patients avec une hypoxémie sévère qui ont les critères du SDRA	La nouvelle catégorie de SDRA non intubé est créée pour les patient sous OHD avec un débit >30L/min qui présentent les critères de SDRA
Ventilation invasive ou non invasive avec la nécessité d'une PEEP > 5cm H ₂ O sauf pour la forme légère qui peut aussi être retrouvée avec une CPAP > 5cm H ₂ O	La ventilation invasive et non invasive ne sont pas toujours disponibles dans les pays à ressources sanitaires limitées	La définition modifiée du SDRA dans les pays à ressources limitées ne nécessite pas les paramètres de PaO ₂ :FiO ₂ , PEEP, OHD

Figure 1 : Cas illustratifs de patients avec les descriptions, l'imagerie pulmonaire et les données d'oxygénation pour les 3 catégories de SDRA de la nouvelle définition : SDRA intubé (haut), SDRA non intubé (milieu), SDRA dans un pays à ressources sanitaires limitées (bas). Le patient dans le pays à ressources sanitaires limitées peut être identifié à l'aide d'une échographie, radiographie ou scanner. De plus, le seul avec un SDRA intubé répond aux critères du SDRA de la définition de Berlin. P/F = PaO₂:FiO₂ ; S/F=SpO₂:FiO₂ ; SpO₂ = saturation en oxygène mesurée par saturomètre.

Description du patient	Imagerie	Oxygénothérapie	Catégorie de SDRA
 Homme de 68 ans avec sepsis digestif, choc septique et détresse respiratoire aiguë hypoxémique		Ventilation mécanique FiO ₂ 0.5 PaO ₂ 75 P/F = 150 mmHg	SDRA intubé de sévérité modérée Patient inclus dans la première définition de Berlin
 Femme de 54 ans avec ATCD de cancer du sein, pneumonie à COVID-19 et dyspnée d'évolution défavorable depuis 6 jours		Oxygénothérapie haut débit intranasale Débit 40L/minute FiO ₂ 0.80 SpO ₂ 91 % S/F = 114	SDRA non intubé Nouvelle catégorie de la définition
 Femme de 39 ans avec sepsis digestif, bactériémie à BGN dans un petit hôpital sans gaz du sang, ni radiographie thoracique, ni ventilation mécanique		Oxygénothérapie au masque facial à 15L/min FiO ₂ 0.6 SpO ₂ 85 % S/F = 142	SDRA dans un pays à ressources sanitaires limitées Nouvelle catégorie de la définition

DISCUSSION

Ces modifications de la définition de Berlin s'expliquent devant l'absence de biomarqueurs fiables ou de résultats histologiques cohérents du SDRA nécessitant un ajustement de la prise en charge des patients dans le temps (18-20). Une étude prospective, incluant 6 centres universitaires, sur les caractéristiques cliniques et biologiques du SDRA, de la pneumonie et du sepsis a été réalisée (21).

Concernant les patients dans la catégorie non intubé sous OHD, le seuil du débit de d'oxygénothérapie a été établi à 30L/minute afin de fournir de faibles niveaux de PEEP (22).

Le groupe destiné aux pays à ressources sanitaires limitées a été créé une nouvelle catégorie en l'absence de VNI et OHD disponible et afin de leur permettre d'utiliser tout autre dispositif d'oxygénothérapie.

Limites

Il n'existe par de test prospectif sur la validité du rapport du seuil SpO₂/FiO₂ dans les SDRA non intubés. De plus, le retrait de la PEEP et l'utilisation de l'échographie pourraient induire à un diagnostic faussement positif du SDRA en particulier dans les pays à ressources limitées.

CONCLUSION

La mise à jour de la définition de Berlin du SDRA permet d'inclure les patients sous OHD à un débit > 30L/minute, l'oxymètre de pouls peut remplacer la réalisation de gaz du sang lorsque ceux-ci ne sont pas disponibles et l'échographie peut remplacer la radiographie ou le scanner thoracique. Les patients issus de pays à ressource limitées ne sont plus exclus de la définition du SDRA afin de pouvoir les intégrer à la recherche clinique et épidémiologique.

BIBLIOGRAPHIE

- Ashbaugh DavidG, Boyd Bigelow D, Petty ThomasL, Levine BernardE. ACUTE RESPIRATORY DISTRESS IN ADULTS. *The Lancet*. août 1967;290(7511):319-23.
- Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* [Internet]. 20 juin 2012 [cité 13 oct 2024];307(23). Disponible sur : <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.5669>
- Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. oct 2012;38(10):1573-82.
- Angus DC. The Acute Respiratory Distress Syndrome: What's in a Name? *JAMA* [Internet]. 20 juin 2012 [cité 13 oct 2024];307(23). Disponible sur: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.6761>
- Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB. Comparison of the Sp o 2 /F io 2 Ratio and the Pa o 2 /F io 2 Ratio in Patients With Acute Lung Injury or ARDS. *Chest*. août 2007;132(2):410-7.
- Wick KD, Matthay MA, Ware LB. Pulse oximetry for the diagnosis and management of acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*. nov 2022;10(11):1086-98.
- Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 4 juin 2015;372(23):2185-96.
- Ranieri VM, Tonetti T, Navalesi P, Nava S, Antonelli M, Pesenti A, et al. High-Flow Nasal Oxygen for Severe Hypoxemia: Oxygenation Response and Outcome in Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 févr 2022;205(4):431-9.
- Calligaro GL, Lalla U, Audley G, Gina P, Miller MG, Mendelson M, et al. The utility of high-flow nasal oxygen for severe COVID-19 pneumonia in a resource-constrained setting: A multi-centre prospective observational study. *EClinicalMedicine*. nov 2020;28:100570.
- Wooten WM, Shaffer LET, Hamilton LA. Bedside Ultrasound Versus Chest Radiography for Detection of Pulmonary Edema: A Prospective Cohort Study. *J of Ultrasound Medicine*. avr 2019;38(4):967-73.
- Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, Mueller A, Banner-Goodspeed VM, Officer L, et al. Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 janv 2016;193(1):52-9.
- Hernu R, Wallet F, Thiollière F, Martin O, Richard JC, Schmitt Z, et al. An attempt to validate the modification of the American-European consensus definition of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition in a university hospital. *Intensive Care Med*. déc 2013;39(12):2161-70.
- Rubinfeld GD, Caldwell E, Granton J, Hudson LD, Matthay MA. Interobserver Variability in Applying a Radiographic Definition for ARDS. *Chest*. nov 1999;116(5):1347-53.
- Lichtenstein D, Goldstein I, Mourgeon E, Cluzel P, Grenier P, Rouby JJ. Comparative Diagnostic Performances of Auscultation, Chest Radiography, and Lung Ultrasonography in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiology*. 1 janv 2004;100(1):9-15.
- Copetti R, Soldati G, Copetti P. Chest sonography: a useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome. *Cardiovasc Ultrasound*. avr 2008;6(1):16.
- International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for the International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS), Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. avr 2012;38(4):577-91.
- Brown SM, Grissom CK, Moss M, Rice TW, Schoenfeld D, Hou PC, et al. Nonlinear Imputation of Pao2/Fio2 From Spo2/Fio2 Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *CHEST*. août 2016;150(2):307-13.
- Cardinal-Fernández P, Lorente JA, Ballén-Barragán A, Matute-Bello G. Acute Respiratory Distress Syndrome and Diffuse Alveolar Damage. New Insights on a Complex Relationship. *Annals ATS*. juin 2017;14(6):844-50.
- Thompson BT, Matthay MA. The Berlin Definition of ARDS versus Pathological Evidence of Diffuse Alveolar Damage. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 avr 2013;187(7):675-7.
- Guerin C, Bayle F, Leray V, Debord S, Stoian A, Yonis H, et al. Open lung biopsy in nonresolving ARDS frequently identifies diffuse alveolar damage regardless of the severity stage and may have implications for patient management. *Intensive Care Med*. févr 2015;41(2):222-30.
- Herridge MS, Azoulay É. Outcomes after Critical Illness. *Hardin CC, éditeur. N Engl J Med*. 9 mars 2023;388(10):913-24.
- Groves N, Tobin A. High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult volunteers. *Australian Critical Care*. nov 2007;20(4):126-31.

BPCO ASSOCIÉE À UNE ÉOSINOPHILIE SANGUINE ÉVOCATRICE D'ATTEINTE INFLAMMATOIRE DE TYPE 2, UN TRAITEMENT POSSIBLE PAR DUPILUMAB ? (1)

Théo BRADOR

Docteur junior
Service des maladies respiratoires
CHU Haut-Lévêque

Relecture

Pr Maeva ZYSMAN

PU-PH
Service des maladies respiratoires
CHU Haut-Lévêque
Centre de Recherche Cardio-Thoracique
de Bordeaux
Unité INSERM 1045

La Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est un problème majeur de santé publique, troisième cause de mortalité dans le monde. Son évolution est marquée par la survenue d'exacerbations impactant le pronostic des patients.

À l'instar de l'asthme plusieurs endotypes se distinguent : une inflammation neutrophilique ou éosinophilique. Ce dernier représente 15 à 40 % des patients (2).

Les éosinophiles sont des globules blancs issus de précurseurs CD34+ (communs aux éosinophiles et basophiles) impliqués dans de multiples phénomènes inflammatoires, infectieux et allergiques. Ils expriment à leur surface des récepteurs sensibles aux médiateurs pro inflammatoires tels que les interleukines 3 et 5. Ils peuvent être activés par différentes voies dont les lymphocytes Th2 et les cellules lymphoïdes innées 2 (ICL2) (2).

La présence d'éosinophiles serait corrélée à une inflammation et des sécrétions endobronchiques accrues. De plus le déclin de la fonction respiratoire est accéléré en cas d'éosinophilie élevée (3).

On sait par ailleurs que les patients de phénotypes « exacerbateurs fréquents » (défini par la survenue d'au moins deux exacerbations modérées par an) présentent une inflammation

bronchique plus marquée, susceptible d'impliquer les éosinophiles (2).

Par analogie avec les pathologies asthmatiques, les biothérapies en présence d'un profil éosinophilique pourraient réduire la survenue d'exacerbation. C'est ainsi que voit le jour cette étude parue dans le *New England Journal Of Medecine* en mai 2024 s'intéressant à la place d'une biothérapie, le DUPILUMAB, un anticorps monoclonal humanisé ciblant les interleukines 4 et 13.

L'efficacité du DUPILUMAB a déjà été montrée dans l'étude BOREAS en 2023 (4). Ici, l'étude NOTUS a pour objectif de confirmer l'efficacité et l'innocuité du DUPILUMAB, chez les patients atteints de BPCO exacerbateurs fréquents malgré une trithérapie et présentant une éosinophilie supérieure à 300/mm³.

Dans cette étude de phase III contrôlée, randomisée, en double aveugle impliquant 29 pays, le DUPILUMAB était administré par voie sous-cutanée à raison de 300 mg toutes les deux semaines vs placebo pendant 52 semaines.

Le critère de jugement principal était la réduction du taux annualisé d'exacerbation de BPCO.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : âgé entre 40 et 85 ans avec un diagnostic de BPCO depuis un an, une triple thérapie inhalée comprenant un corticostéroïde inhalé depuis au moins 3 mois. La présence d'au moins deux exacerbations modérées à sévères nécessitant une corticothérapie orale sur l'année précédant l'inclusion était également nécessaire.

Enfin, les patients devaient être symptomatiques (dyspnée mMRC > 2, signe de bronchite chronique) avec un trouble ventilatoire obstructif GOLD II à III associé à une éosinophilie > 300/mm³.

En revanche, les patients présentant un asthme étaient exclus.

Entre juillet 2020 et mai 2023, 935 patients ont été randomisés. Il s'agissait principalement d'hommes âgés de 65 ans en moyenne, avec un tabagisme sevré estimé à 40 paquets/année avec un VEMS moyen autour des 50 %.

Sur le critère de jugement principal : le taux annualisé était significativement plus faible dans le groupe DUPILUMAB vs placebo : 1,30 (1,05 – 1,60) vs 0,86 (0,70 – 1,06) respectivement (**Figure 1**), sans survenue plus fréquente d'effets indésirables. Ce qui correspond à une réduction du risque de 34 % du nombre d'exacerbations (RR : 0,66 (0,54 – 0,82)). Il existait également un bénéfice en termes de fonction respiratoire, évaluée par le VEMS pré-bronchodilatateur avec une différence moyenne de 82 ml ($p < 0,001$) à la 12^{ème} semaine et de 62 ml ($p = 0,02$) à la 52^{ème} semaine.

Le DUPILUMAB associé à la trithérapie inhalée réduit le taux annualisé d'exacerbations modérées à sévères laissant espérer une efficacité dans cet endotype de BPCO liée à une éosinophilie sanguine élevée.

Cet essai, de grande envergure avec un suivi sur 52 semaines est encourageant puisque les précédentes biothérapies évaluées dans la BPCO n'avaient pas montré d'efficacité sur la réduction des exacerbations.

Toutefois, cette étude s'est tenue durant la pandémie COVID dont les mesures barrières ont pu contribuer à la réduction des exacerbations et constituer un facteur confondant.

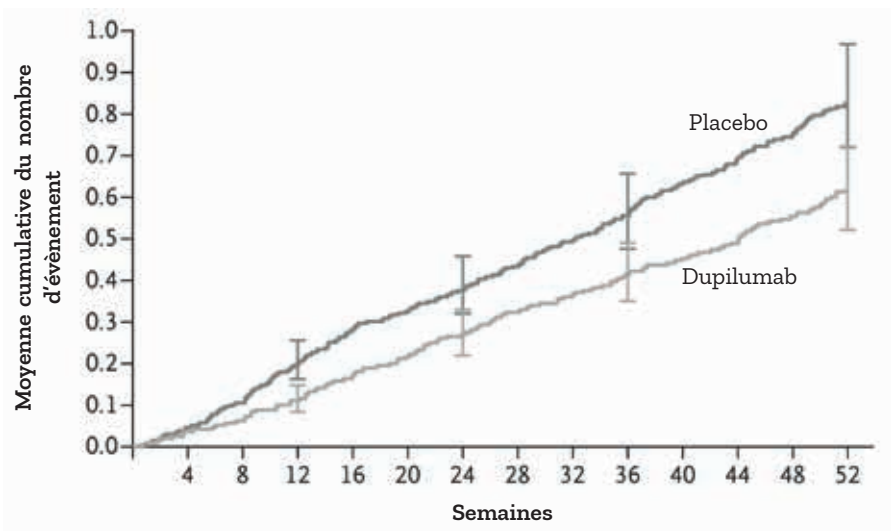


Figure 1 : Nombre cumulé d'exacerbations modérées ou sévères de la BPCO au cours de la période d'essai de 52 semaines. Adapté d'après Bhatt SP, et al. *N Engl J Med.* 2024;390(24):2274-83.

Des investigations complémentaires seront nécessaires pour préciser le phénotype de patients pouvant tirer un bénéfice de telles thérapeutiques. En effet, l'inflammation de type 2 concerne uniquement 10 à 40 % des patients atteints de BPCO et une partie d'entre eux pourrait être considérée comme asthmatique (5).

Par ailleurs, les éosinophiles ne sont pas les seules cibles de la voie de l'inflammation de type 2. Les alarmines, sécrétées par les cellules structurelles de l'épithélium respi-

rotoire sont capables d'activer les différentes voies de l'inflammation en cas d'agression de l'épithélium. Il s'agit par exemple de l'IL 33 ou le TSLP (Thymic stromal lymphopoietin). En effet, le TOZORAKIMAB, L'ITEPEKIMAB (anti IL 33) ou l'ASTEGOLIMAB (anti récepteur IL33) et le TEZEPELUMAB (anti TSLP) sont en cours d'essais (6).

RÉFÉRENCES

1. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, et al. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *N Engl J Med.* 26 juin 2024;390(24):2274-83.
2. Gueçamburu M, Zysman M. BPCO et éosinophiles. *Rev Mal Respir.* 1 oct 2022;39(8):685-97.
3. Calderon AA, Dimond C, Choy DF, Pappu R, Grimbaldston MA, Mohan D, et al. Targeting interleukin-33 and thymic stromal lymphopoietin pathways for novel pulmonary therapeutics in asthma and COPD. *Eur Respir Rev.* 31 mars 2023;32(167):220144.
4. 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.* 19 juill 2023;389(3):205-14.
5. George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 1 janv 2016;7(1):34-51.
6. Marina Gueçamburu B. Société de Pneumologie de Langue Française. 2024 [cité 6 oct 2024]. Biothérapies ciblant les alarmines dans la BPCO, Webinaire post ERS 2024. Disponible sur: <https://splf.fr/biotherapies-ciblant-les-alarmines-dans-la-bpco/>



HÉMATIQUE AU CHOIX

PRISE EN CHARGE DES ADÉNOCARCINOMES BRONCHIQUES AVEC ADDICTION ONCOGÈNIQUE : PLACE DES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE (ITK)



Coraline CHEUVART
Interne de pneumologie
Clermont-Ferrand

Avec l'aide du
Dr Brigitte MONANGE

Relecture
Dr Patrick MERLE

Le cancer du poumon est un des cancers les plus répandus dans le monde. En 2023 en France, on dénombrait 52 777 nouveaux cas. À ce jour, on note une augmentation de

l'incidence chez la femme de 4,3 % par an entre 2010 et 2023 dont 19 339 nouveaux cas par an. L'incidence est stable chez l'homme, soit 33 438 nouveaux cas en 2023. Ce cancer est la première cause de mortalité par cancer dans les deux sexes et se place en 2^e position en termes d'incidence chez l'homme et en 3^e chez la femme. La mortalité aussi élevée s'explique par un diagnostic souvent tardif (1). En effet, le cancer du poumon n'a pas de symptôme caractéristique, ce qui explique que 57,6 % des cancers du poumon soient découverts à un stade métastatique d'emblée. Tout stade confondu la survie à 5 ans est de 6 % chez l'homme et de 4 % chez la femme. De plus, bien que des essais cliniques soient en cours, il n'existe à ce jour pas de stratégie de dépistage validée en France. Il existe plusieurs types de cancer du poumon. Le cancer du poumon non

à petites cellules (CBNPC) qui représente plus de 80% des cancers. Dans cette catégorie, l'adénocarcinome est le plus fréquent, soit 51,9 % des cas. Le cancer du poumon à petites cellules (CBPC) représente lui 12,6 % des cancers du poumon.

Le facteur de risque principal du cancer du poumon reste le tabagisme, responsable de 8 cancers sur 10. Les autres facteurs de risque sont les expositions professionnelles (amiante, benzène...) et environnementales (amiante, diesel, radon, hydrocarbures polycyclique...) ainsi que le cannabis ou les rayonnements ionisants dont l'exposition antérieure à une radiothérapie. Bien que la plupart des adénocarcinomes soient liés au tabac, il existe des cas d'adénocarcinome sans exposition tabagique ni autre exposition causale. Ces cas sont souvent découverts chez des sujets jeunes et à

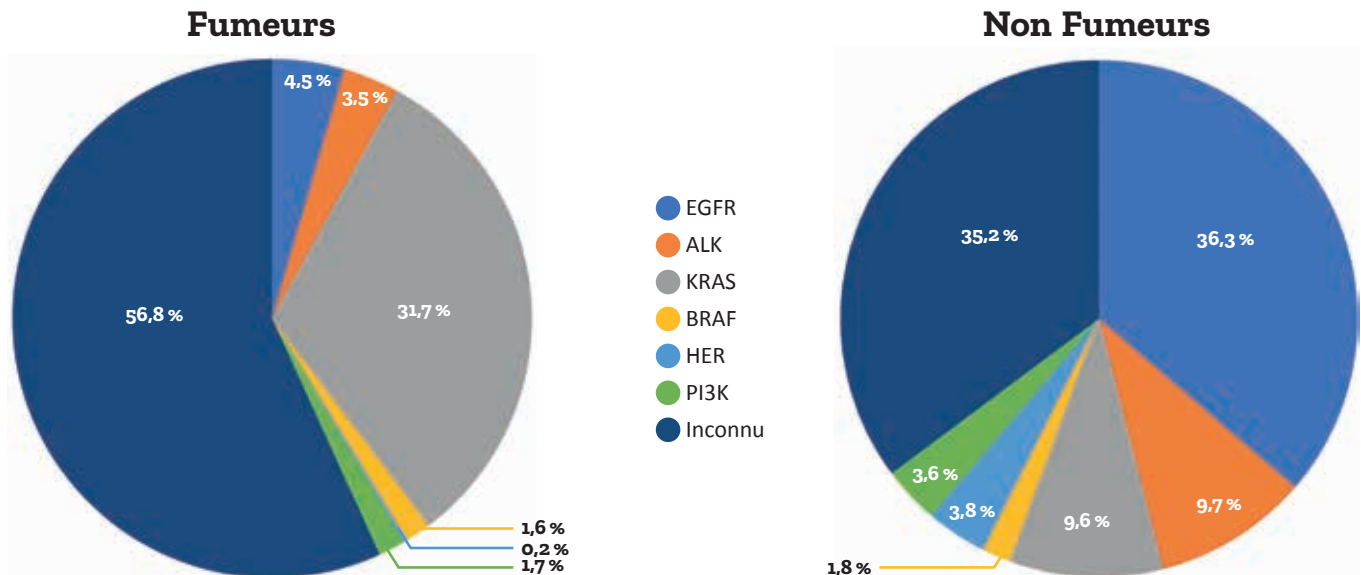


Figure 1 : Fréquence des anomalies moléculaires en France selon l'étude Biomarqueurs France (2)

un stade métastatique. Le diagnostic repose sur l'histologie, l'analyse immunohistochimique et la biologie moléculaire.

Certaines mutations ciblables sont accessibles à des thérapeutiques spécifiques dont les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) qui sont le propos de notre article. En cas de mise en évidence de mutation EGFR, de réarrangements ALK et ROS1 des ITK spécifiques sont indiqués dès première ligne. La présence d'addiction oncogénique ciblable est facteur de meilleur pronostic.

La répartition des mutations dans les adénocarcinomes en 2013 chez les fumeurs et non-fumeurs est détaillée dans la **figure 1**. On remarque une prédominance de mutation KRAS chez les fumeurs et EGFR et ALK chez les non-fumeurs. À noter que dans la cohorte de Tan et al. on retrouve une prévalence de 2,6 % pour les réarrangements ROS1 (3).

Nous allons détailler dans cet article les indications des ITK dans les adénocarcinomes bronchiques métastatiques avec addiction oncogénique activables.

MUTATIONS EGFR

Au diagnostic d'un adénocarcinome métastatique muté EGFR, le traitement de référence actuel repose sur l'OSIMERTINIB. L'essai FLAURA avait montré des résultats probants en faveur de l'OSIMERTINIB en première ligne : survie sans progression de 18,9 mois dans le bras OSIMERTINIB *versus* 10,2 mois dans le bras ITK de 1^{ère} génération (ERLOTINIB ou GEFITINIB) (4). À ce jour, 2 essais cliniques de phase 3 ouvrent de nouvelles pistes :

→ FLAURA 2 compare OSIMERTINIB seul contre une association OSIMERTINIB/chimiothérapie à base de sels de platines et PEMETREXED. Cette étude montrait une amélioration de la survie sans progression en faveur du bras combinaison (25,5 mois *versus* 16,7 mois pour le bras OSIMERTINIB seul) au dépend d'une moins bonne tolérance (5) (6). À ce jour, il n'y a pas d'AMM pour cette association en France.

→ MARIPOSA compare AMIVANTAMAB et LAZERTINIB *versus* LAZERTINIB seul *versus* OSIMERTINIB seul. On retrouve une survie sans progression supérieure dans le groupe AMIVANTAMAB et LAZERTINIB (23,7 mois *versus* 1,6 mois dans le groupe OSIMERTINIB). Le bras LAZERTINIB seul a des résultats superposables au bras OSIMERTINIB. À noter que dans le groupe de l'association, les événements thromboemboliques étaient plus nombreux (37 %) et nécessitaient une anticoagulation préventive (7). Cette association n'a à ce jour pas d'AMM.

En cas de progression tumorale malgré un traitement de première ligne bien conduit, on réalise une nouvelle biopsie à la recherche d'une nouvelle mutation, appelée mutation secondaire.

Chez le patient traité en première ligne par OSIMERTINIB ou chimiothérapie, la réalisation d'un nouveau prélèvement tissulaire permet de mettre en évidence des transformations histologiques ou l'apparition de nouvelles altérations EGFR ou dans d'autres cibles (MET, KRAS, etc.).

En l'absence de mécanisme de résistance ciblable, il est recommandé d'utiliser une chimiothérapie à base de sels de platines. L'étude MARIPOSA -2 compare en 2^e ligne après anti EGFR, la chimiothérapie à l'association AMIVANTAMAB LAZERTINIB chimiothérapie *versus* AMIVANTAMAB chimiothérapie *versus* chimiothérapie seule dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules muté EGFR (délétion exon 19 ou mutation L858R) métastatiques au niveau cérébral. Cette étude retrouve des résultats encourageants en faveur des combinaisons par doublet ou triplet (8). L'association AMIVANTAMAB chimiothérapie (CARBOPLATINE et PEMETREXED) montre une survie sans progression de 6,3 mois *versus* 4,2 mois dans le bras chimiothérapie seule. Le triplet retrouve une survie sans progression de 8,3 mois. Cette efficacité significative se retrouve également

sur les survies sans progression intracrâniennes. Cependant le bras triplet révèle des effets indésirables plus fréquents. Grâce à ces données, le doublet AMIVANTAMAB chimiothérapie est désormais disponible dans le cadre d'un accès précoce, dans cette indication.

Certaines anomalies, comme l'insertion de l'exon 20, confèrent une résistance aux ITK habituels dont l'OSIMERTINIB. L'association AMIVANTAMAB, PEMTREXED et CARBOPLATINE est à proposer en première ligne dans la cadre d'un accès précoce. Cette association deviendra très probablement le traitement de référence des insertions de l'exon 20 devant les résultats encourageants de l'étude PAPILLON (survie sans progression à 11,4 mois dans le groupe combiné *versus* 6,7 mois dans le groupe chimiothérapie seule) (9). Ainsi, l'association AMIVANTAMAB PEMETREXED CARBOPLATINE dispose d'un accès précoce.

En cas de mutations rares de l'EGFR (G719X, L861Q et S768) il est recommandé d'administrer de l'AFATINIB. Ce même ITK peut être administré en cas de mutations combinées (10).

RÉARRANGEMENT ALK

L'ALECTINIB et le BRIGATINIB ont montré des résultats supérieurs au CRIZOTINIB. Le LORLATINIB a été comparé en 1^e ligne au CRIZOTINIB dans l'essai de phase 3 CROWN. Cette étude retrouve une survie sans progression de 60 % à 5 ans dans le bras LORLATINIB contre 8 % dans le bras CRIZOTINIB, ainsi qu'une survie sans progression médiane non atteinte avec le LORLATINIB tandis qu'on la retrouve à 9,1 mois dans le bras CRIZOTINIB. Cette étude met également en évidence une meilleure médiane de survie sans progression en cas de métastases cérébrales avec le LORLATINIB (11). Cette constatation est intéressante puisque les carcinomes pulmonaires à réarrangement ALK se caractérisent par une fréquence plus importante de métastases cérébrales. En effet, 30 % des patients porteurs

d'un réarrangement ALK auront des métastases cérébrales et 60 % au cours de leur évolution (12). C'est donc pour cela que le LORLATINIB doit être considéré comme le standard thérapeutique en première ligne des CBNPC avancés avec réarrangement ALK. Le BRIGATINIB et le CRIZOTINIB restent des options en cas de contre-indication ou d'intolérance au LORLATINIB.

À ce jour, on n'observe pas d'émergence de mutation secondaire sous LORLATINIB en première ligne. Si toutefois, lors d'une progression, une mutation secondaire est retrouvée, l'ITK doit être adapté à la mutation retrouvée. Si aucune mutation secondaire n'est retrouvée on proposera de la chimiothérapie après une première ligne par LORLATINIB. Cependant en cas d'arrêt du LORLATINIB pour cause de toxicités on peut administrer un autre ITK anti ALK (BRIGATINIB ou ALECTINIB). En cas d'échec des ITK, il est recommandé d'utiliser un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine avec PEMETREXED +/- BEVACIZUMAB, le tout sans immunothérapie (10).

RÉARRANGEMENT ROS1

À ce jour, il est recommandé d'utiliser du CRIZOTINIB en première intention. Chez les patients traités par CRIZOTINIB en progression, le REPOCRETINIB est accessible en accès compassionnel. Cette molécule deviendra le standard dans cette indication dès qu'elle sera accessible (10).

MUTATIONS BRAF V600E

Pour ces mutations on n'utilise pas en première ligne un ITK. On préférera inclure les patients dans un essai clinique ou réaliser une chimiothérapie +/- associé à une immunothérapie.

En seconde ligne ou plus après l'échec de chimiothérapie +/- immunothérapie, l'association DABRAFE-NIB et TRAMETINIB est indiquée. Cette association a montré son efficacité en première et en seconde ligne de traitement, et est désormais disponible en France (10).

FUSION DE NTRK

L'inclusion dans un essai clinique est à privilégier en première intention. En cas de traitement de première ligne inefficace, le REPOTRECTINIB est accessible en accès compassionnel (10).

MUTATIONS EXON 14 DE MET

Le traitement de première ligne est un doublet à base de platine associé ou non à une immunothérapie. En cas d'échec, le CRIZOTINIB est possible dans le cadre d'une prescription compassionnelle (10).

MUTATIONS RET

Il semblerait que ce réarrangement soit présent dans 1 à 2 % des CBNPC, principalement chez des sujets de sexe féminin, d'âge jeune (< 60 ans) et sans impact évident du statut taba-

gique. Le SELPERCATINIB est un inhibiteur de RET qui a été comparé à la chimiothérapie plus ou moins associé à l'immunothérapie dans le cadre de l'essai LIBRETTO-431. Cette étude montre des résultats très encourageants en faveur du SELPERCATINIB : survie sans progression à 24,8 mois *versus* 11,2 mois pour le bras contrôle (13). Cette molécule dispose d'une AMM en monothérapie en première ligne dans les CBNPC mutés RET (accès précoce post AMM). À noter qu'après l'utilisation d'immunothérapie, ce traitement semble présenter un surrisque de réactions d'hypersensibilité. Par ailleurs, le chylothorax et l'ascite chyleuse sont également décrits dans les effets indésirables (10).

MUTATION G12C KRAS

À ce jour les patients doivent être orientés vers des essais cliniques dès la première ligne. L'ADAGRASIB, accessible en accès compassionnel chez les patients ayant échappé à une seconde ligne par DOCETAXEL ou inéligible à un traitement par DOCETAXEL en deuxième ligne. Ce traitement a comme avantage une bonne pénétration intracrânienne permettant une bonne efficacité sur les métastases cérébrales (taux de réponse sur les métastases cérébrales de 40 % dans l'étude KRYSTAL-1 (14)). Cette molécule devrait obtenir une autorisation accès précoce d'ici fin 2024 (10).

Un résumé des molécules sus-citées avec leurs indications, leur accès et leur surveillance biologique est inscrit dans le **tableau 1**.

Molécule	Indication	Autorisation	Surveillance biologique
ADAGRASIB	KRAS G12C	Accès compassionnel	BH, créatinémie, ionogramme sanguin
AFATINIB	EGFR	AMM	BH, créatinémie, ionogramme sanguin
ALECTINIB	ALK	AMM	BH, CPK, NFS
BRIGATINIB	ALK	AMM	Amylase, BH, CPK, créatinémie, lipase, glycémie, ionogramme sanguin, NFS
CRIZOTINIB	ALK	AMM	BH, créatinémie, ionogramme sanguin, NFS
LORLATINIB	ALK, ROS1	ALK : AMM ROS1 : pas d'AMM	Amylase, cholestérol, ionogramme sanguin, lipase, NFS, triglycérides
OSIMERTINIB	EGFR	AMM	BH, créatinémie, ionogramme sanguin, NFS
REPOTRECTINIB	NTRK	Accès compassionnel	BH, créatinémie, CPK, ionogramme sanguin, NFS

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des molécules cités dans cet article

BILAN PRÉ THÉRAPEUTIQUE

Ces traitements ayant préférentiellement une élimination hépatique, un contrôle du bilan hépatique sera nécessaire avant l'initiation. Il faudra également faire attention à la prise d'autres traitements pouvant être à l'origine d'interactions médicamenteuses.

Chaque molécule a un suivi biologique et clinique spécifique (**Tableau 1**). Les différentes toxicités gradées selon la classification CTCAE 5.0 et les bilans pré-thérapeutiques à réaliser en fonction de chaque ITK sont inscrits dans le référentiel AURA (<https://referentiels-aristot.com/>).

La prise d'ITK nécessite une éducation thérapeutique préalable concernant les modes de prise du traitement (éviter le pamplemousse) et l'automédication. Il faudra également limiter l'exposition solaire et le tabagisme.

TOXICITÉS FRÉQUENTES

Les thérapies ciblant l'EGFR à savoir l'OSIMERTINIB peuvent entraîner des lésions cutanées. La première lésion retrouvée est la folliculite qui nécessite un traitement préventif par émouillant. Le traitement curatif est la DOXYCYCLINE en topique local pour les grades les plus bas selon la classification CTCAE 5. Sont éga-

lement décrits des paronychies, des diarrhées, des nausées, une hématoxycité, une cytolysse ou encore un allongement du QT (15).

CONCLUSION

Les ITK sont des traitements en plein essor et en perpétuelle évolution, ouvrant de nouvelles perspectives dans le cadre des carcinomes bronchiques non à petites cellules métastatiques avec addiction oncogénique ciblable. En tant qu'onco-pneumologue il est donc indispensable et nécessaire de s'informer régulièrement sur les avancés thérapeutiques.

SOURCES

1. Le cancer du poumon - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 27 nov 2024]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon>
2. Biomarqueurs (BM) France : Résultats de la détection systématique des mutations EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA et de l'évaluation de la fusion génique EML4-ALK sur les 10 000 premiers patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) (pts). | Journal of Clinical Oncology [Internet]. [cité 27 nov 2024]. Disponible sur : https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.8000
3. Tan AC, Tan DS. Targeted Therapies for Lung Cancer Patients With Oncogenic Driver Molecular Alterations. JCO. 20 févr 2022;40(6):611-25.
4. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 11 janv 2018;378(2):113-25.
5. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, Yang JCH, Yanagitani N, Kim SW, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 23 nov 2023;389(21):1935-48.
6. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, Lee CK, Laktionov K, Yang TY, et al. LBA68 FLAURA2: Safety and CNS outcomes of first-line (1L) osimertinib (osi) ± chemotherapy (CTx) in EGFRm advanced NSCLC. Annals of Oncology. 1 oct 2023;34:S1311-2.
7. ESMO 2023: Amivantamab plus lazertinib vs osimertinib as first-line treatment in patients with EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Primary results from MARIPOSA, a phase III, global, randomized, controlled trial [Internet]. [cité 27 nov 2024]. Disponible sur : <https://clin.larvol.com/abstract-detail/ESMO%202023/67815973>
8. Passaro A, Wang J, Wang Y, Lee SH, Melosky B, Shih JY, et al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. Ann Oncol. janv 2024;35(1):77-90.
9. Zhou C, Tang KJ, Cho BC, Liu B, Paz-Ares L, Cheng S, et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. N Engl J Med. 30 nov 2023;389(22):2039-51.
10. Texte intégral sur le référentiel – AURA [Internet]. [cité 27 nov 2024]. Disponible sur : <https://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/texte-integral-sur-le-referentiel/>
11. 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. 19 nov 2020;383(21):2018-29.
12. Nishino M, Soejima K, Mitsudomi T. Brain metastases in oncogene-driven non-small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res. nov 2019;8(Suppl 3):S298-307.
13. Zhou C, Solomon B, Loong HH, Park K, Pérol M, Arriola E, et al. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion-Positive NSCLC. N Engl J Med. 16 nov 2023;389(20):1839-50.
14. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, Heist RS, Ou SHI, Pacheco JM, et al. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRASG12C Mutation. N Engl J Med. 14 juill 2022;387(2):120-31.
15. Gestion des effets indésirables des thérapies ciblées - Société de Pneumologie de Langue Française [Internet]. [cité 27 nov 2024]. Disponible sur: <https://splf.fr/gestion-des-effets-indesirables-des-therapies-ciblees/>

WEBINAIRE

PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE DIFFUSE EN RÉANIMATION

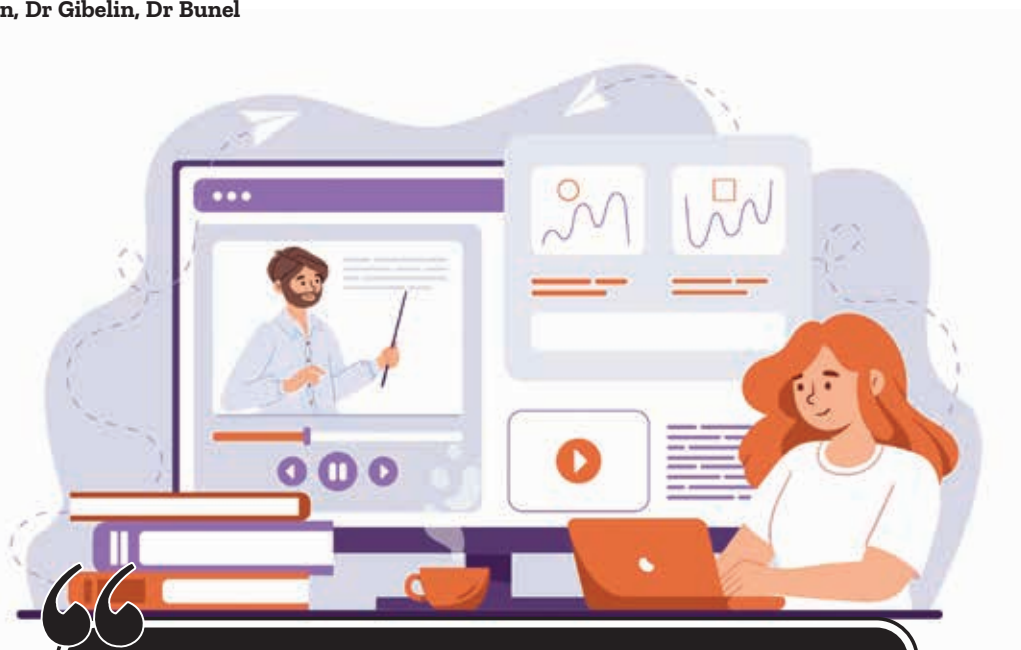
D'APRÈS LE WEBINAIRE PID ANJMIR X AJPO2

Intervenants : Dr Le Guen, Dr Gibelin, Dr Bunel



Natalie AVIGNON
Interne de pneumologie
Paris

Relecture
Dr Pierre LE GUEN
PH, Hôpital Bichat, Paris



La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) aiguë correspond à une PID avec installation des symptômes respiratoires en quelques jours/semaines, avec souvent une dyspnée au premier plan.

On distingue deux situations :

- 1) PID aiguë sans diagnostic préalable.
- 2) PID aiguë dans un contexte de PID chronique (pathologie pré-existante connue ou supposée).

Dans ces deux cas, la démarche diagnostique et thérapeutique est identique.

Les principaux enjeux vont être de conduire une démarche diagnostique urgente, l'encadrement de l'endoscopie bronchique si indiquée, et la réflexion autour de l'intensité des soins (Optiflow, intubation, ECMO) à

apporter aux patients en fonction de leurs comorbidités et du terrain.

Avant d'aborder la liste des étiologies possibles on gardera en tête par argument de fréquence deux principales hypothèses :

- 1) Une PID aiguë FÉBRILE est une infection jusqu'à preuve du contraire. Il faudra s'enquérir du statut immunitaire du patient et prendre en compte la nécessité d'examen complémentaires tels que l'endoscopie et le lavage bronchoalvéolaire (LBA) pour les documentations microbiologiques.

- 2) Une PID aiguë NON FÉBRILE est une insuffisance cardiaque gauche jusqu'à preuve du contraire. Il s'agit en effet de la première cause de PID associant scannographiquement du verre dépoli, des épaississements des septas avec épanchements pleuraux. La démarche diagnostique inclura alors la recherche de signes cliniques compatibles, un ECG, un dosage des BNP, une échographie transthoracique si disponible et, éventuellement, un test aux diurétiques.

ÉTIOLOGIES DES PID AIGÜË EN RÉANIMATION

Nous allons aborder les PID pouvant se présenter sous une forme aiguë, ci-dessous encadrées en rouge, et qui sont susceptibles d'être rencontrées en réanimation (Figure 1).

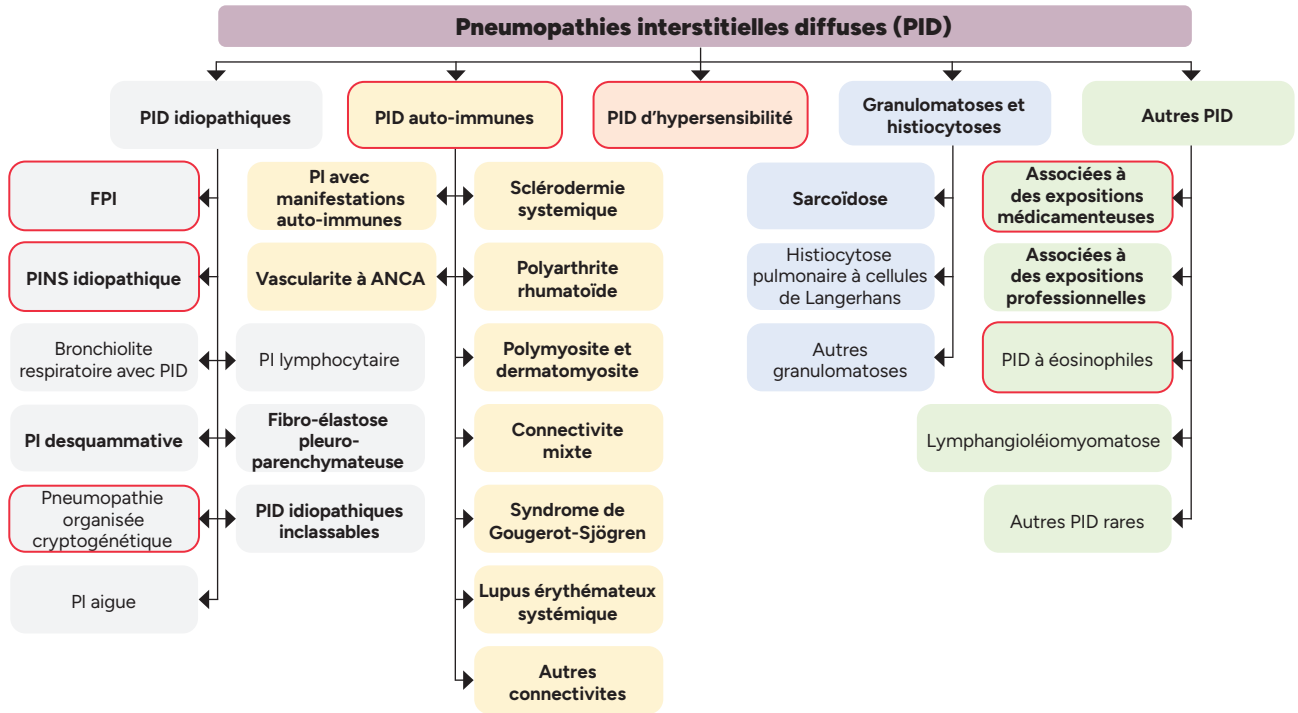


Figure 1 : Présentation non exhaustive des différents types de PID – Cottin et al RMR 2022

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Pour toute PID, cette démarche intégrera des éléments de l'interrogatoire, de l'examen clinique, biologique et scanographique :

Interrogatoire	<ul style="list-style-type: none"> Épidémiologie locale : pays endémique de tuberculose, HIV+, environnements (pollution, poussières, etc.) Terrain, âge, sexe, tabac, statut immunitaire Temporalité de l'atteinte respiratoire, rapidité d'installation, examens précédents (radiographie et scanner) Expositions : environnement, loisirs, toxiques, profession 	
Signes cliniques	Connectivite, Vascularite Insuffisance cardiaque Hippocratisme digital	
Scanner thoracique	Analyse par un radiologue et/ou pneumologue expert	
Biologie	Anémie	Hémorragie intra alvéolaire
	Lymphopénie	Sarcoïdose VIH
	Eosinophiles	Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) Médicaments Parasites
	CPK	Myosites
	BNP	Insuffisance cardiaque
	Créatinine + BU	Vascularite avec hématurie/ protéinurie
	LDH	Fibrose Pneumocystose
	EPP	Sarcoïdose Déficit immunitaire VIH
	Bilan infectieux	Hémocultures, PCR multiplex, antigénurie légionnelle, test VIH rapide, BDG et antigène galactomane selon contexte
Auto-immunité	AAN, anti DNA, anti ECT/ENA, FR, anti-CCP, ANCA, +/-DOT myosite et DOT sclérodémie	

Fibroskopie bronchique et LBA	Diagnostic visuel	Aspect macroscopique et score de Golde (HIA) Aspect blanc laiteux avec corps lipoprotéïnacés et débris amorphes (protéïnose alvéolaire)
	Recherche d'une infection	Bactériologie Mycobactériologie PCR pneumocystis Virologie CMV
	Cytologie (LBA)	<ul style="list-style-type: none"> • Macrophages : Tabac, histiocytoses, pneumopathie interstitielle desquamative (DIP) • Lymphocytes : Sarcoidose, pneumopathie d'hypersensibilité (PHS), connectivites, pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS), pneumonie organisée (formule panachée), pneumopathie interstitielle lymphoïde (LIP) • Neutrophiles : fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), PINS, connectivites • Eosinophiles : pneumopathie à éosinophiles, médicaments, FPI, histiocytoses • Autres : coloration PAS (Periodic Acid Schiff) pour la protéïnose alvéolaire, cellules atypiques/cancéreuses
	Biopsies	Lymphangite carcinomateuse, lymphome, carcinome bronchiolo-alvéolaire, pneumopathie organisée, sarcoidose

Un point particulier concernant le rôle de la fibroskopie bronchique et du LBA : celle-ci peut permettre d'étayer le diagnostic comme vu ci-dessus mais, dans plus de 80 % des cas, elle ne modifie pas la prise en charge, il faudra de plus tenir comme des risques engendrés par cet examen.

- Risques respiratoires : diminution du volume courant et de la ventilation alvéolaire, une augmentation de la CRF et baisse du VEMS, avec aggravation des rapports ventilation / perfusion. Tout ceci engendre une diminution de la saturation de 2 à 5 %, de la PaO₂ de 15 à 30 %, et augmentation de la PaCO₂ jusqu'à 10 %. Ces

paramètres se normalisent en **2 heures environ**.

- Risques hémodynamiques : Augmentation de la fréquence cardiaque, hypertension artérielle, arythmies, risque de cardiomyopathie de stress... Ces paramètres se normalisent **en 15 minutes environ**.
- Risque hémorragique selon le geste et l'hémostase du patient.

Si la fibroskopie bronchique est nécessaire et réalisée, on peut, pour prévenir les risques :

- 1) Assurer une meilleure gestion de l'hypoxémie : oxygénothérapie à haut débit (OHD) ou VNI.
- 2) Assurer une meilleure analgésie : anesthésie locale +/- anesthésie in-

traveineuse à objectif de concentration (AIVOC) de Rémifentanyl (agent anesthésique IV, puis contrôle de la concentration cible choisie au niveau du cerveau, permettant une sédation vigile optimale, délai d'action de 1-2 min, demi-vie de 2-4 min).

- 3) Prévenir le risque hémorragique : vérifier la présence d'un taux de plaquettes > 20 G/L ou 50 G/L si biopsies à réaliser.

NOUS ALLONS ABORDER QUELQUES ÉTIOLOGIES PARTICULIÈRES DE PID

Le syndrome anti-synthétase

Il est fréquemment révélé par une détresse respiratoire aiguë avec admission en réanimation, ce mode de révélation aiguë concerne environ 15 % des patients atteints d'un syndrome des anti-synthétases.

Biologiquement, on retrouve les anticorps suivants : MDA - le plus sévère (84 % de mortalité en réanimation), puis par ordre de fréquence : PL7/ PL12/ EJ/ JO1.

Il faut souligner la fréquence des formes amyopathiques, avec seulement 20 % de malades dont les CPK seront supérieurs à 2 fois la normale. Les signes de gravité « mus-

culaires » à rechercher seront les fausses routes et les signes d'insuffisance diaphragmatique.

Le scanner thoracique retrouve dans ce cadre un aspect de **PINS / pneumonie organisée parfois associée à un pneumomédiastin**.

Pneumopathie lupique

La pneumopathie lupique est rare, elle concerne 1 à 4 % des patients atteints de lupus systémique ; les signes extra thoraciques sont fréquemment associés (arthrite, atteinte cutanée, sérite, cytopénies auto immunes). S'y associe une positivité des anticorps anti-nucléaires et anti-DNA. L'imagerie thoracique

montrera des **condensations** et une **hémorragie intra-alvéolaire** (sous forme de plage de verre dépoli).

Pneumonie organisée (PO)

La PO associe une alvéolite panachée au lavage broncho-alvéolaire et les arguments scanographiques incluent la présence de **condensations migratrices**, parfois avec un **signe du halo**.

Il s'agit d'un diagnostic d'élimination et il sera impératif d'éliminer les causes de condensations alvéolaires chroniques : infection, cancer, lymphome, pneumonie lipidique rarement. Le diagnostic de certitude reste histologique et souvent peu obtenu en pratique.

La PO peut être idiopathique, mais elle peut s'intégrer dans le cadre d'une PO secondaire (post-infectieuse, connectivite, médicaments, post radique). Sur le plan thérapeutique, elle se caractérise par une grande corticosensibilité.

Hémorragie intra-alvéolaire (HIA)

L'HIA associe la triade : anémie, infiltrats pulmonaires (radiographique ou scanographique), et hémoptysie. Cependant, cette triade est inconsistante et l'hémoptysie peut être absente. La réalisation d'une bandelette urinaire est nécessaire à la recherche d'arguments pour un syndrome pneumo-rénal (hématurie, protéinurie).

La fibroscopie aide au diagnostic positif d'HIA : présence de sang macroscopiquement, LBA montrant un liquide de plus en plus rouge, score de GOLDE élevé. À noter cependant qu'il n'y a pas forcément de sidérophages à la phase aiguë.

On distinguera les causes immunes et non immunes :

- Immunes : vascularites (polyangéite microscopique, granulomatose avec polyangéite, granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA), anti MBG, vascularite cryoglobulinémique, à IgA...), lupus systémique, polyarthrite rhumatoïde, hépatite C avec cryoglobulinémie.
- Non immunes : cardiogénique, médicaments / drogues, infection (co-infection grippe et staphylocoque, leptospirose, dengue, hantavirus), cancers, mécaniques (convulsions, œdème à pression négative) entre autres.

PID éosinophilique

Définie par la présence au LBA de plus de 25 % d'éosinophiles ou une hyperéosinophilie sanguine. On retrouvera des étiologies diverses :

- Médicaments : Peut concerner sans spécificité tous les médicaments, tous types de terrains, tous les tableaux cliniques et scanogra-

phiques, tous les types cytologiques au LBA. L'imputabilité médicamenteuse est retenue sur des critères extrinsèques et intrinsèques avec une chronologie cohérente et une régression (ou absence de rechute) après l'arrêt du médicament. Cela reste un **diagnostic d'élimination**.

- Toxiques (vapoteuse, crack lung, inhalations poussières/ chantiers).
- Radiothérapie.
- Vascularite type GEPA (signes extra thoraciques : cutané, neurologique, cardiaque, rénal).
- Parasites (voyages à l'étranger).
- Pneumopathie aiguë à éosinophiles idiopathique (pas/peu d'éosinophilie sanguine).
- Syndrome hyper-éosinophilique.

EXACERBATION DE PID PRÉEXISTANTES

Elle représente une cause fréquente d'hospitalisation en réanimation.

Selon le type de PID sous-jacente, la prévalence des exacerbations est différente : pour la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) : 10 % / an, pour la PINS idiopathique : 4 % / an, les connectivites : 1 à 3 % / an, myosites : 5-20 %.

Devant toute aggravation aiguë d'une PID connue, il faudra rechercher une infection (dont la pneumocystose en cas d'immunosuppression), une insuffisance cardiaque, une embolie pulmonaire et évoquer l'imputabilité des médicaments.

Cas de la FPI

L'exacerbation de la FPI correspond à une aggravation aiguë des symptômes, principalement la dyspnée, sur une durée inférieure à un mois.

Sur le plan scanographique on observe de nouvelles opacités en verre dépoli et/ou des condensations parenchymateuses.

Histologiquement, on retrouve des lésions de dommage alvéolaire diffus +/- de pneumonie organisée.

La mortalité de l'exacerbation de FPI en réanimation est élevée, surtout en cas de nécessité de recourir à une intubation oro-trachéale (97 % de mortalité) et *a fortiori* s'il existe d'autres défaillances d'organes.

Cette mortalité élevée en cas de recours à la ventilation mécanique peut s'expliquer du fait d'une sensibilité accrue des PID au VILI (*Ventilator Induced Lung Injury*). Ainsi, en cas de ventilation invasive il sera nécessaire de pratiquer une ventilation ultra protectrice (volume courant à maximum 6 ml/kg de poids théorique), préférer une oxygénothérapie de haut débit (OHD) et ne pas utiliser de VNI dans la mesure du possible. L'ECMO vigile pourra être discutée selon le profil du patient

Le traitement comprend des bolus de METHYLPREDNISOLONE puis relai à la dose de 1 mg/kg. Une réponse favorable sous corticothérapie est attendue entre 48h et 7 jours maximum. Au-delà, on peut considérer qu'il s'agit d'un échec du traitement.

De façon synchrone, il est important d'évaluer la faisabilité d'une transplantation si le patient est jeune < 65 ans (cf. page suivante), présente un bon état général ou s'il faudra s'orienter vers des soins palliatifs.

Dans la FPI, les facteurs de risque de mortalité sont la présence d'une fibrose sous-jacente ou se constituant, et la présence d'une **hypertension pulmonaire** associée.



PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES DES EXACERBATIONS DE PID

On distinguera selon l'étiologie :

- PID de causes immunes et PID aiguës de novo : bolus de méthylprednisolone (au moins 120 mg) 3 jours puis relai 1 mg/kg.
- Pneumopathie aiguë à éosinophiles ou pneumonie organisée : bolus de méthylprednisolone (au moins 120 mg) 3 jours seuls puis relai 1 mg/kg.
- HIA de causes immunes : bolus de méthylprednisolone (au moins 120 mg) 3 jours associés à du rituximab ou du cyclophosphamide. Les échanges plasmatiques

pourront être discutés à visée rénale dans les syndromes pneumo-rénaux bien que de moins en moins réalisés.

- PID aiguë dans un contexte de connectivites : bolus de méthylprednisolone (au moins 120 mg) 3 jours associés à du rituximab ou du cyclophosphamide. Les immunoglobulines intraveineuses pourront se discuter en cas de dermatomyosite ou les échanges plasmatiques.
- PID médicamenteuse : bolus de méthylprednisolone (au moins 120 mg) 3 jours associés à du rituximab ou

du cyclophosphamide +/- échanges plasmatiques surtout si complications de l'immunothérapie (myocardite notamment).

- Protéïnose alvéolaire : lavage thérapeutique (20L de sérum physiologique en lavage bronchoalvéolaire jusqu'à éclaircissement des lavages).

En dernier recours, il faudra savoir envisager la transplantation pulmonaire (TP) pour PID en soins intensifs.

TRANSPLANTATION PULMONAIRE

La **fibrose pulmonaire** est devenue la 1^{ère} cause de transplantation pulmonaire (TP) en 2022 devant l'emphyseme et la BPCO, avec la constatation d'une chute drastique de la TP pour mucoviscidose.

Quand adresser le patient ?

Le parcours pré TP intégrera :

- L'évaluation de la gravité (bilan respiratoire et interrogatoire, retentissement fonctionnel).
- La recherche de contre-indications (cardiovasculaire, foyers infectieux notamment ORL, cancers, autres dysfonctions d'organes, diabète, toxicomanie...).
- L'information du patient et son entourage sur la greffe, les bénéfices attendues, le suivi, les complications entre autres.

Il faudra **évaluer et adresser formellement le patient dans un centre de transplantation DÈS QUE :**

- Pneumonie interstitielle commune - PIC - sous traitement (la PIC étant une forme de PID avec scanographiquement la présence de kystes en rayon de miel à prédominance sous-pleurale et basale).
- C_{VF} < 80 % ou DLCO < 40 %
- Évolutivité sur 2 ans :
 - » Perte de 10 % de CV et 15 % la DLCO **OU**
 - » Perte de 5 % CV ET atteinte scanographique avec nouvelles images.
- Oxygénothérapie au long cours.
- Progression de la PID sous traitement.
- Forme familiale ou connectivite.

Critères d'inscription sur liste

- Évolutivité sur 6 mois sous traitement : perte de 10 % de CV, 10 % de DLCO ou perte de 5 % de CV avec atteinte scanographique évocatrice.
- Test de marche de 6 minutes : perte de 50m en 6 mois, désaturation < 88 %.
- Présence d'une hypertension pulmonaire.
- Hospitalisation pour exacerbation.

Le patient doit présenter un bon état général, nutritionnel et musculaire avec un intérêt majeur de la réadaptation respiratoire pré-transplantation.

Critères d'inscription en super urgence

L'inscription en super-urgence rend le patient prioritaire pendant 8 jours, renouvelable 1 fois : indication dans la mucoviscidose / DDB, fibrose ou hypertension pulmonaire (non proposé pour la BPCO / emphysème).

Pour pouvoir être éligible, le patient doit avoir un état clinique compatible avec une greffe, une mono-défaillance respiratoire et aucune infection systémique en cours.

À noter que la mortalité après la TP est plus élevée si le patient a été inscrit en super urgence, sous ventilation, sous ECMO ou en cours d'une hospitalisation.

Risque de récurrence sur greffon une fois transplanté ?

Ce risque concerne surtout les patients atteints de sarcoïdose, d'emphysème (déficit en alpha 1 antitrypsine, reprise de la consommation tabagique), certaines PHS ou PID de connectivité. Dans ce dernier cas,

du fait de l'immunosuppression forte post-transplantation, les patients ont moins de risque d'exacerbation.

Pour tout patient sévère chez qui l'on envisage l'inscription sur liste de transplantation pulmonaire, on distinguera 2 cas de figures : le patient connu d'un centre de TP ou patient non connu.

Patient connu d'un centre de TP	Patient non connu d'un centre de TP
<p>→ Si le patient est inscrit sur liste, il faudra prendre contact auprès du centre TP et discuter le passage en super urgence.</p> <p>→ Si le patient n'est pas inscrit sur liste, il faudra comprendre pour quelle raison : bilan incomplet ? patient réticent ?</p> <p>En parallèle, la question du motif d'admission en réanimation se pose :</p> <p>→ Indication extra-respiratoire (infections en cours, décompensation cardiaque, défaillance de plusieurs organes) : contre-indication temporaire à la TP.</p> <p>→ Indication respiratoire, en rapport avec la pathologie pulmonaire sous-jacente : rôle de l'ECMO vigile permettant un meilleur pronostic, une meilleure survie post-greffe par rapport aux patients intubés ventilés. De plus, elle participe au meilleur conditionnement pré-greffe (possibilité de faire de la marche / kinésithérapie, renutrition...).</p>	<p>Dans ce cas il est nécessaire de différencier l'entrée dans la maladie, de la maladie connue en exacerbation.</p> <p>Si la maladie est connue, considérer que le patient est un possible candidat à la TP si déjà évalué pour un bilan pré-greffe ET IMC < 30, ET < ou = 60 ans et pas de BPCO ni défaillance multi-organe, non dénutri et autonome.</p> <p>Le bilan minimal à réaliser est un scanner TAP, TEP, coronarographie.</p> <p>Il existe une RCP nationale d'urgence PID si nécessaire.</p> <p>À noter cependant que la TP est toujours difficile à envisager chez un patient non connu d'un centre. Le contact précoce et la discussion collégiale ont une importance majeure !</p>

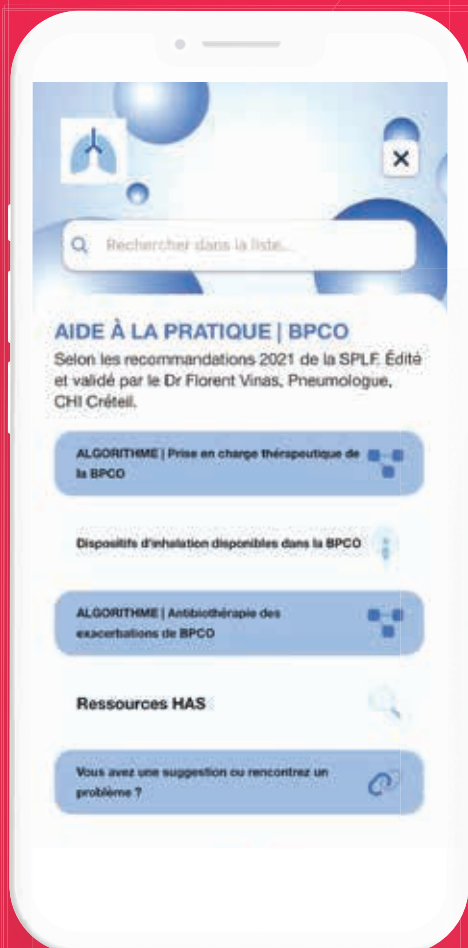
Outils en Pneumologie

PulseLife (ex 360 medics) est une application mobile gratuite qui donne accès à une base de connaissances fiable et experte : informations sur les médicaments, recommandations, arbres de décision interactifs, scores et calculateurs.

Inscrivez-vous dès maintenant !



Algorithmes édités par Dr. Vinas - Pneumologue au CHI de Créteil, selon les recommandations SPLF 2021.



AIDE À LA PRATIQUE | BPCO

Algorithmes sur la prise en charge thérapeutique de la BPCO et sur l'antibiothérapie des exacerbations.



AIDE À LA PRATIQUE | ASTHME

Algorithme sur la prise en charge d'une exacerbation.

CAS CLINIQUE

FOCUS ON BLACK FUNGUS



Anaïs CONRAZIER
Interne DES pneumologie

Relecture
Rivière FRÉDÉRIC
M.D, PhD, Praticien hospitalier
Service de Pneumologie
CHU Côte de Nacre
Caen

Les immunodéprimés sont un ensemble très hétérogène de patients exposés à un risque infectieux dépendant du type d'immunodépression. Les patients d'hématologie sont particulièrement vulnérables aux infections graves, notamment fongiques, dont le poumon est la cible principale, pouvant engager le pronostic vital.

Les facteurs d'immunodépression associés aux infections fongiques invasives sont : la neutropénie profonde (<500/mm³) et prolongée, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, le diabète, la corticothérapie prolongée...

Parmi les infections fongiques, *Aspergillus* est le plus fréquemment en cause, toutefois les mucorales sont en progression et associées à une morbi-mortalité importante. Le diagnostic précoce, notamment par le dépistage en biologie moléculaire, est donc primordial dans les populations à risque afin de débiter un traitement antifongique précoce, adapté et améliorer le pronostic.

La mucormycose est une infection fongique invasive, rare mais extrêmement agressive, touchant souvent les patients immunodéprimés à risque. Les mucorales, champignons saprophytes présents dans l'environnement, particulièrement dans les sols, appartiennent aux zygomycètes (champignons à filaments larges non cloisonnés).

La contamination se fait généralement par inhalation de spores, menant à des infections respiratoires ou ORL. Les formes cliniques de mucormycose les plus fréquentes sont l'atteinte rhino-orbito-cérébrale, l'atteinte pulmonaire, et plus rarement, des atteintes cutanées

en cas de traumatisme délabrant. L'évolution rapide et agressive de ces infections confère un pronostic sombre en cas de dissémination. Un diagnostic précoce est donc crucial, reposant sur des signes cliniques, biologiques et radiologiques.

La prise en charge est multiple principalement basée sur la restauration de l'immunité, le traitement antifongique et une potentielle discussion chirurgicale. Le pneumologue se doit donc de connaître cette pathologie comme l'illustre notre observation.

DESCRIPTION DU CAS

M. J, 58 ans, pris en charge pour une leucémie aiguë myéloïde (FAB O) découverte fortuitement devant une bicytopenie. Ses antécédents médicaux notables incluent une hypertension artérielle traitée par monothérapie et un ulcère de l'estomac. Il ne rapporte pas d'antécédents familiaux significatifs.

Il bénéficie d'un traitement d'induction par Daunorubicine-Aracytine (3+7). À J10 de l'induction, le patient présente un premier épisode d'aplasie fébrile, initialement sans point d'appel clinique traitée par une antibiothérapie large spectre par Pipéracilline-Tazobactam de 1^{ère} ligne selon les recommandations de l'ECIL-4 (1).

Un bilan microbiologique est réalisé (ECBC, ECBU, hémocultures, mais aussi B-d-glucanes et PCR mucorale et *aspergillus*) et trouve *E. Coli* sur l'ECBU. L'état du patient s'améliore avec obtention d'une apyrexie.

À J24, il présente une dyspnée fébrile avec oxygénorequérance à 4l/min.

Dans ce contexte, de nouveaux prélèvements infectieux sont effectués ainsi qu'un scanner thoraco-abdomino pelvien.

Le scanner thoracique (**figure 1**) ne retrouve que quelques plages de condensation lobaire supérieure droit antérieure et lobaire

inférieure gauche associées à des micronodules centrolobulaires et du verre dépoli. Par ailleurs, il n'y pas d'anomalie au niveau des sinus et abdominopelvien.

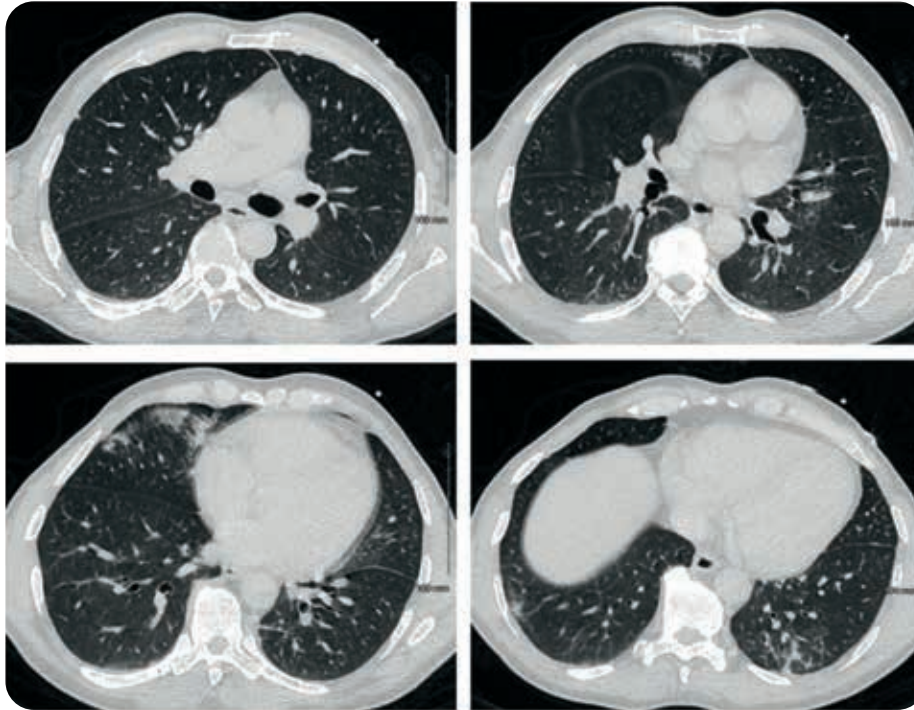


Figure 1. Scanner thoracique à J24 d'aplasie

Les nouveaux prélèvements microbiologiques reviennent négatifs. Dans ce contexte, en accord avec les recommandations de l'ECIL (1-2), l'antibiothérapie est complétée avec ajout de vancomycine.

À J40, l'état respiratoire du patient continue de s'aggraver avec une majoration de l'oxygénoréquerance jusqu'à 12L ainsi que l'apparition de crachats hémoptoïques motivant la réalisation d'un nouveau scanner

thoracique (**figure 2**) révélant l'apparition d'une condensation circulaire avec du verre dépoli en son centre au niveau du lobe inférieur gauche décrivant le signe du halo inversé ou signe de l'atoll (*).

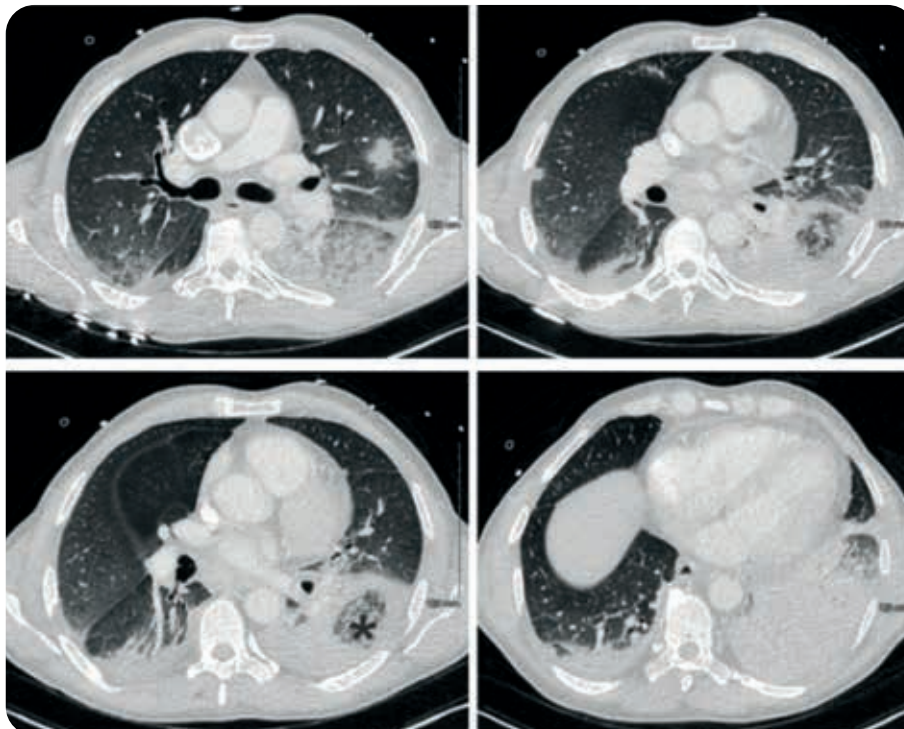
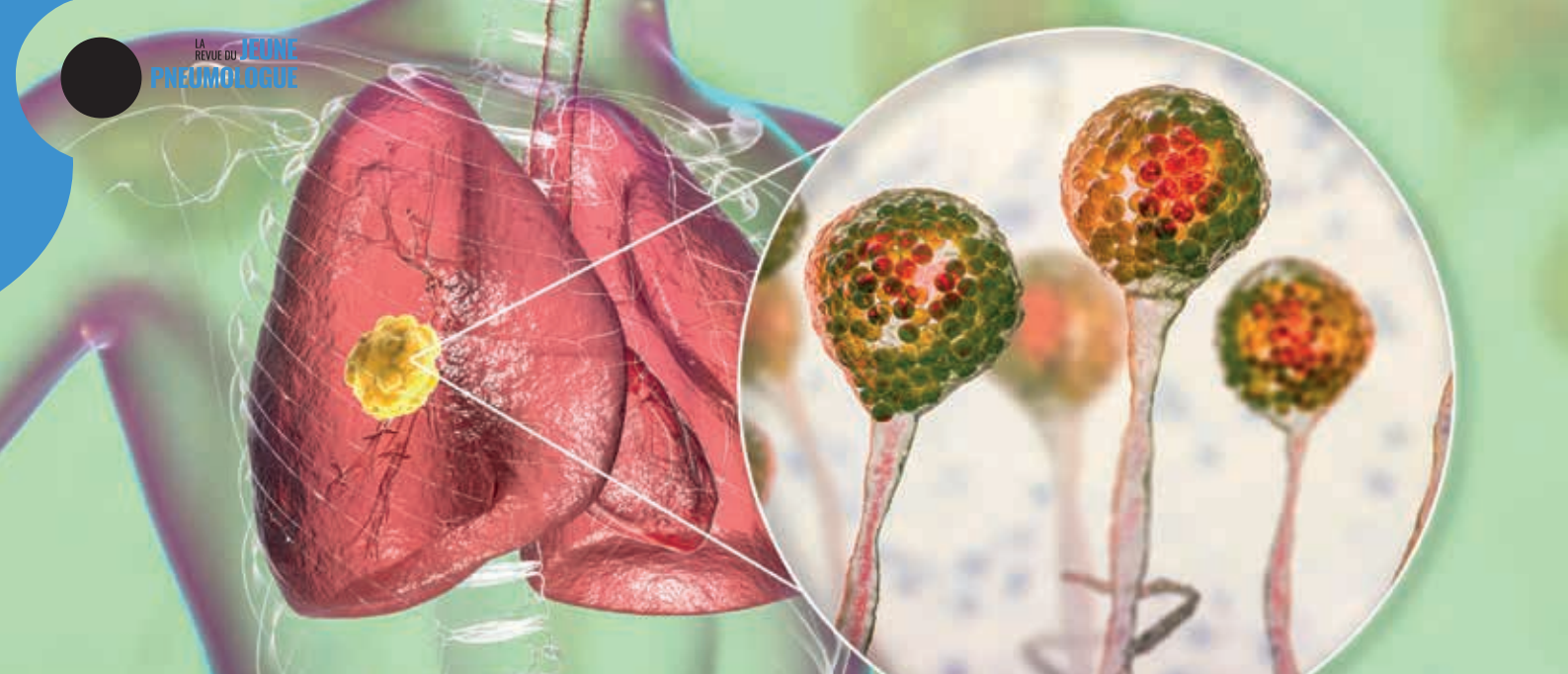


Figure 2. Coupes transversales du scanner thoracique à J40.



Le signe du halo inversé se caractérise par la présence d'une opacité en verre dépoli au centre, entourée par une condensation périphérique. Ce signe doit amener à envisager plusieurs diagnostics possibles selon le statut immunitaire : pneumonie organisée, granulomatose avec

polyangéite ou infarctus pulmonaire si immunocompétent, une mycose pulmonaire invasive si immunodépression (3-5).

Dans notre cas, les prélèvements endoscopiques sont impossibles du fait de la mécanique respiratoire

défaillante, mais le diagnostic d'infection fongique invasive probable est posé devant le terrain à risque, le scanner très évocateur et confirmé par la positivité de la PCR mucorale sanguine.

Point focus diagnostic mucormycosis

Le diagnostic de la mucormycose repose principalement sur la mise en évidence du champignon dans les tissus. Il existe plusieurs méthodes (6) :

- **Examen microscopique direct**, culture et/ou histopathologie où on retrouve à l'examen direct, des filaments larges (6 à 25 μm), rubanés, peu ou pas septés (différent d'*Aspergillus* qui présente des filaments plus fins et septés).
- **Culture** : La croissance du champignon peut prendre entre 1 à 7 jours, mais la sensibilité est faible (seulement environ 50 %), rendant cette méthode souvent peu fiable. De plus, les prélèvements ne sont pas toujours réalisables chez les patients.
- **Techniques de biologie moléculaire** : La PCR permet un diagnostic plus rapide et plus précis avec une sensibilité et une spécificité élevées. La PCR Mucorales peut être effectuée sur des échantillons de sang ou de liquides comme le LBA (lavage broncho-alvéolaire).
- **Marqueurs sériques** : Contrairement à l'aspergillose, les tests de détection de β -D glucane et de galactomannane ne sont pas utiles pour diagnostiquer une mucormycose, car ils ne sont pas détectés dans le sérum en cas d'infection par les mucorales.

Le traitement de la mucormycose repose sur l'indispensable restauration de l'immunité, un traitement antifongique (tableau 1 et 2) plus ou moins associé à discussion multidisciplinaire de l'indication d'une prise en charge chirurgicale. Dans notre cas, la chirurgie n'était pas envisageable lors de sa prise en charge initiale devant la gravité respiratoire et l'aplasie profonde (7).

Le traitement de 1^{ère} ligne (tableau 1) recommandé repose sur le traitement par Amphotéricine B liposomale à forte dose entre 5 et 10mg/kg/j en

perfusion. Les mucormycoses possèdent une résistance naturelle au voriconazole.

L'amphotéricine B liposomale est formulé sous une forme liposomale ce qui permet de réduire la toxicité, notamment rénale, du médicament. Cela permet également d'améliorer la tolérance, mais des effets indésirables immédiats, comme des éruptions cutanées et des vomissements peuvent survenir.

Le mécanisme d'action repose sur l'interaction avec l'ergostérol, un composant clé de la membrane des

champignons. La durée du traitement dépend de la gravité, de la possibilité de restauration de l'immunité et de la réponse thérapeutique.

La toxicité potentielle est essentiellement rénale avec une tubulopathie responsable d'une hypokaliémie. En cas de mauvaise tolérance ou d'indisponibilité de l'amphotéricine B liposomale, les traitements de sauvetage de 2^{ème} ligne (tableau 1) incluent l'isavuconazole ou le posaconazole.

Molécules	Posologie et voie d'administration	Effets indésirables	Mécanisme d'action
Amphotéricine B liposomale	Par voie IV exclusivement, 5 à 10 mg/kg/jour	Réaction immunoallergique immédiate Toxicité rénale (hypokaliémie)	Interaction avec l'ergostérol de la membrane, entraînant sa destruction
Isavuconazole	IV : 200 mg × 3 à J0, puis 200 mg/j	Troubles digestifs Réactions cutanées Diminution QT Hypokaliémie Insuffisance rénale.	Inhibition de la synthèse de l'ergostérol
Posaconazole	Comprimé : 300 mg × 2/jour, puis 300 mg/jour À prendre pendant les repas	Toxicité hépatique Neutropénie Rash cutané, céphalée Somnolence Diarrhée, anorexie, nausée Hypokaliémie Allongement du QT	

Tableau 1. Molécules actives sur *Mucormycose*

Aspect	Grade	Commentaires
La prise en charge inclus un traitement antifongique, la chirurgie et le contrôle des causes sous-jacentes	A II	Une approche multidisciplinaire est requise.
Traitements antifongiques		
- Amphotéricine B désoxycholate	C II	Dose quotidienne : 5 mg/kg. Préférer l'amphotéricine B liposomale pour les infections du système nerveux centrale ou en cas d'insuffisance rénale.
- Amphotéricine B liposomale	B II	
- Amphotéricine B en complexe lipidique	B II	
- Amphotéricine B en dispersion colloïdale	C II	
- Posaconazole	C III	
- Thérapie combinée	C III	Pas de données pour son utilisation en première ligne. Alternative en cas de contre-indication absolue aux formulations d'amphotéricine B.
Contrôle de la condition sous-jacente	A II	Inclut le contrôle du diabète, les facteurs de croissance hématopoïétique en cas de neutropénie, la réduction des stéroïdes et des immunosuppresseurs.
Chirurgie		
- Infection rhino-orbito-cérébrale	A II	La chirurgie doit être envisagée au cas par cas avec une approche multidisciplinaire.
- Infection des tissus mous	A II	
- Lésion pulmonaire localisée	B III	
- Infection disséminée		
Oxygénothérapie hyperbare	C III	
Recommandation contre l'utilisation de combinaison avec la déféroxamine	A II	

Légende : Grade A = bonnes preuves pour soutenir une recommandation d'utilisation, grade B = preuves modérées pour soutenir une recommandation d'utilisation, grade C = preuves faibles pour soutenir une recommandation d'utilisation, grade D = omission, grade E = omission.

Qualité des preuves : I = Preuves issues d'au moins un essai clinique randomisé et contrôlé, II = preuves issues d'au moins une étude clinique bien conçue, sans randomisation ; ou d'études de cohortes ou cas-témoins ; ou d'analyses temporelles multiples ; ou résultats spectaculaires d'expériences non contrôlées, III = preuves issues des avis d'experts reconnus, basées sur l'expérience clinique, des études descriptives ou des rapports de comités d'experts

Tableau 2. Adapté d'après les recommandations (ECIL-6) selon le niveau de preuve.

Après 5 jours de traitement, devant l'absence d'amélioration, du posaconazole est ajouté en bithérapie. L'évolution clinique est rapidement favorable (apyrexie, sevrage en O₂...) pas tant lié au traitement antifongique que par la restauration immunitaire et la sortie d'aplasie (restauration de la lignée granuleuse non blastique).

L'évolution favorable avec une nette amélioration scanographique, une négativation persistante de la PCR mucorale et une rémission hématologique qui a permis de réaliser une

allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) sous couvert de la bithérapie antifongique.

Le traitement antifongique a été poursuivi jusqu'à arrêt des traitements immunosuppresseurs à 6 mois post ACSH puis relayée en monothérapie par du posaconazole à dose curative.

À noter que les recommandations sur la durée des traitements ne sont actuellement pas codifiées et dépendent de l'évolution clinique du patient.

À 18 mois de l'épisode aiguë, le patient est en rémission hématologique, en excellent état général (PS 0), et asymptomatique sur le plan respiratoire ; seule persiste une séquelle excavée lobaire inférieure gauche et un nodule sous-pleural lobaire supérieur gauche non évolutif (**figure 3**) et non métabolique en ¹⁸FDG TEP-TDM.

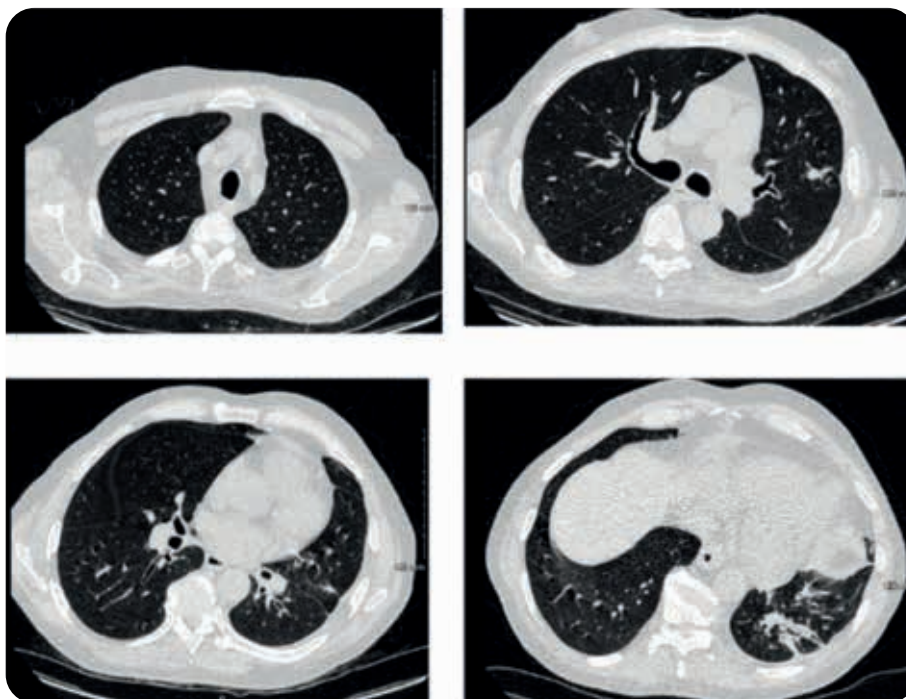


Figure 3. Scanner thoracique après 2 ans de traitement

Pour notre patient, la question en suspens est la place de la chirurgie des lésions résiduelles notamment dans la perspective d'un éventuel traitement immunosuppresseur en cas de réaction du greffon contre l'hôte chronique (c-GVHD). La

chirurgie reste à l'état de discussion devant l'absence d'immunosuppresseur, la non évolutivité scanographique sans activité métabolique en TEP chez un patient asymptomatique mais ces lésions incitent la poursuite du posaconazole en mo-

nothérapie compte tenu de l'immunosuppression post ACSH.

Voici ci-contre les recommandations de la prise d'une mucormycose (8) incluant la chirurgie.

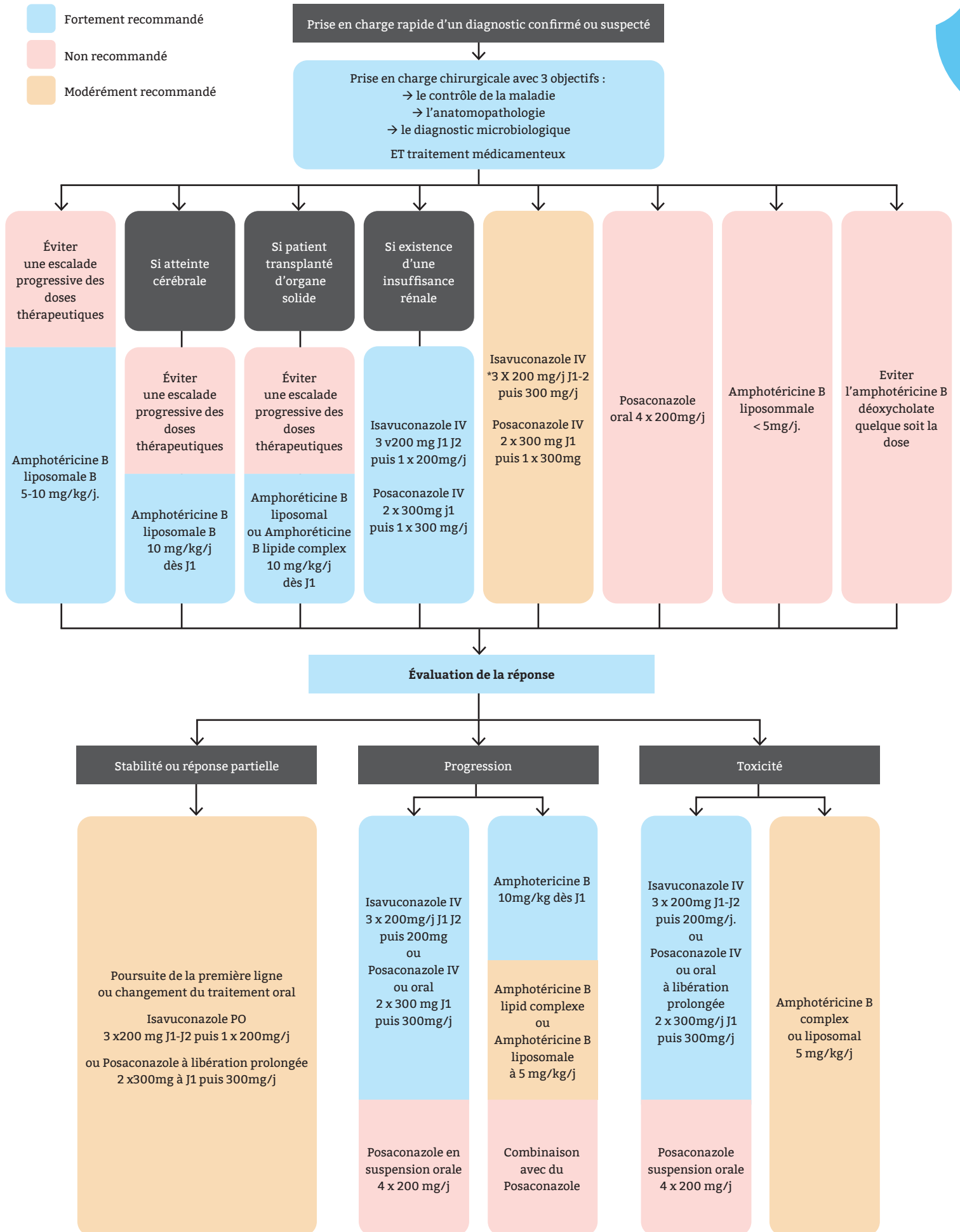


Figure 4. Tableau des recommandation de la prise en charge des mucormycoses extrait et traduit de l'ECIL-6

Pour conclure sur le black fungus et les principaux take home messages :

- Il s'agit d'une pathologie rare mais grave qui impose un diagnostic le plus précoce possible.
- Le poumon en est la cible principale.
- Les pneumologues se doivent de reconnaître cette pathologie.
- Il est important d'évoquer les infections fongiques invasives lors d'immunodépression profonde et en particulier lorsque le signe échographique du halo inversé est présent.
- Chez l'immunodéprimé le signe du halo inversé est quasiment pathognomonique d'une infection à mucormycose.
- Les diagnostics d'infections fongiques invasives sont facilités depuis peu par l'apparition de la biologie moléculaire avec des PCR sanguine permettant un diagnostic rapides et non invasif.
- Intérêt de discussion thérapeutique pluridisciplinaire composite avec comme principaux objectifs une restauration de l'immunité, un traitement antifongique voire une chirurgie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(6)
2. Azoulay E, Russell L, Van de Louw A, Metaxa V, Bauer P, Povoia P, Montero JG, Loeches IM, Mehta S, Puxty K, Schellongowski P, Rello J, Mokart D, Lemiale V, Mirouse A; Nine-i Investigators. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. *Intensive Care Med.* 2020;46(2):298-314. doi: 10.1007/s00134-019-05906-5.
3. Jain A. For Whom the Atoll Tolls: Targeting the Reversed Halo Sign.
4. Legouge C, Caillot D, Chrétien M-L, Lafon I, Ferrant E, Audia S, Pagès P-B, Roques M, Estivalet L, Martin L, Maitre T, Bastie J-N, Dalle F. The Reversed Halo Sign: Pathognomonic Pattern of Pulmonary Mucormycosis in Leukemic Patients With Neutropenia?
5. Lederlin M, Boussouar S, De Margerie Mellon C. *Imagerie des Pneumopathies Interstitielles Diffuses* : Elsevier masson ; 2023
6. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, Chen SCA. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports.
7. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikkos G, Groll AH, Skiada A, Lass-Flörl C, Calandra T, Viscoli C, Herbrecht R. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica.* 2017;102(3):433-444. doi: 10.3324/haematol.2016.152900.
8. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, Hoenigl M, Jensen HE, Lagrou K, Lewis RE, Mellinshoff SC, Mer M, Pana ZD, Seidel D, Sheppard DC, Wahba R, Akova M, Alanio A, Al-Hatmi AMS, Arikan-Akdagli S, Chakrabarti A. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium.

DÉCOUVREZ LE QUOTIDIEN DU MÉDECIN, N°1 DE LA PRESSE MÉDICALE

Accédez au meilleur de l'information médicale, analysée et décryptée chaque jour par plus de 40 journalistes experts.

TARIF EXCLUSIF

-40%
sur l'abonnement
annuel



COMMENT EN PROFITER ?

Saisissez le code coupon

RPS-40

au moment du paiement



SCANNEZ-MOI

[www.lequotidiendumedecin.fr/
abonnement](http://www.lequotidiendumedecin.fr/abonnement)



*Offre en partenariat avec Réseau Pro Santé. Promotion réservée aux non abonnés au Quotidien du Médecin. Coupon applicable sur les formules annuelles et valable la première année. La deuxième année, l'abonnement sera reconduit au tarif plein sauf en cas de résiliation avant l'échéance.



GUIDE DES VILLES

L'INTERNAT DE PNEUMOLOGIE À ROUEN

La pneumologie au CHU de Rouen se compose de différents pôles d'expertise, vous permettant d'approfondir vos connaissances dans les domaines suivants :

- **Oncologie thoracique** (coordonnée par le Pr Guisier) : une unité d'hospitalisation de 12 lits, un hôpital de jour, un hôpital de semaine, ainsi que deux réunions de concertation pluridisciplinaires hebdomadaires permettent de guider la prise en charge de nos patients.
- **Insuffisance respiratoire chronique** (coordonnée par le Pr Cuvelier) : prise en charge des patients atteints de BPCO, d'obésité et de maladies neuromusculaires. Les bilans sont réalisés au sein d'un hôpital de jour, qui permet également le suivi des patients sous assistance respiratoire.
- **Maladies pulmonaires rares** (Centre de Compétences des Maladies Pulmonaires Rares, coordonné par le Pr Salaun) et mucoviscidose (CRCM : Dr Morisse) : une réunion de concertation sur les dossiers médicaux complexes de pneumopathies interstitielles a lieu un vendredi sur deux.
- **Asthme et allergie respiratoire** (coordonnée par le Dr Mahay) : avec une réunion consacrée à l'asthme sévère un vendredi sur deux.
- **Endoscopie interventionnelle** (coordonnée par le Dr Lachkar) : notre plateau technique permet la réalisation de fibroscopies bronchiques simples, de minisondes, de fibroscopies sous anesthésie générale au bloc avec pose de prothèses, ainsi que des EBUS.
- **Insuffisance respiratoire aiguë** : prise en charge dans notre unité de soins intensifs respiratoires de 12 lits (coordonnée par le Dr Artaud-Macari).
- **Pathologies respiratoires du sommeil** (coordonnées par les Dr Melone et Pr Cuvelier) : notre laboratoire du sommeil réalise des polygraphies et polysomnographies pour le suivi des patients.
- **Bilans pré- et post-transplantation pulmonaire** et suivi des patients transplantés pulmonaires (coordonné par le Dr Morisse).
- **Prise en charge des hypertensions pulmonaires** (Centre de Compétence : coordonné par le Dr Artaud-Macari) : les bilans, incluant le cathétérisme cardiaque et l'échographie cardiaque, se déroulent les lundis en hôpital de jour.

Lors des stages d'internat, nous avons l'opportunité d'être confrontés à une grande variété de pathologies. Les gardes des internes s'effectuent au sein du service de pneumologie thoracique, en présence d'un senior. Vous serez en charge des 56 lits d'hospitalisation, de l'hôpital de semaine (11 lits) et des patients en soins intensifs respiratoires ; vous serez également sollicité par les urgentistes pour des problématiques pneumologiques. Tous les matins à 8h30, un staff réunit l'ensemble de l'équipe médicale pour discuter des prises en charge de la nuit et des admissions de la veille, une occasion d'apprentissage pour tous.

Le service collabore étroitement (stage partagé) avec la physiologie respiratoire : EFX et test d'hypoxie, initiation à la réhabilitation respiratoire avec le Dr Debeaumont, médecin du sport, consultation sommeil, réalisation de PEM diaphragmatique, interprétation d'EFR, oxymétries nocturnes, polysomnographies avec le Dr Melone, pneumologue-somnologue.

FORMATION DES INTERNES

- Le service comprend trois PU-PH (Pr Salaun, Pr Cuvelier, Pr Guisier) ainsi que trois CCA.
- Une réunion de formation universitaire, hebdomadaire, commune aux internes et aux seniors, a lieu le mardi après-midi, alternant séances de bibliographie, présentation de cas cliniques par les internes, réunion d'anatomopathologie, RMM de chirurgie thoracique, RCP d'HTAP, RCP de pathologies interstitielles et une RCP régionale d'insuffisance respiratoire chronique grave.

AMBIANCE

Vous intégrerez une équipe d'internes soudée, qui se retrouve (au minimum) tous les mardis autour d'une bière. La ville de Rouen, à taille humaine, vous permettra de venir au travail à pied ou à vélo, d'être à une heure de la Manche et de découvrir les délices de la Normandie.

Dossier

ALLERGOLOGIE RESPIRATOIRE

Rédigé conjointement par :

Mathilde CALMELS

Chef de clinique d'Allergologie
Service de Pneumologie-Allergologie
CHU Larrey

Samia BOULOSSA

Infirmière en pratique avancée
CHU de Toulouse

Laurent GUILLEMINAULT

PU-PH
CHU de Toulouse



L'allergie respiratoire se manifeste par l'asthme et la rhinite allergique, qui représentent une grande partie des motifs de consultations de pneumologie et médecine générale. L'asthme allergique est d'ailleurs le phénotype le plus fréquemment observé dans l'asthme sévère (1,2). La prévalence n'est pas connue avec exactitude et varie en fonction des définitions utilisées mais varie entre 60 à 90 % (3-5). On définit l'asthme allergique comme un asthme avec des prick-test et/ou des IgE spécifiques positives. On rappellera dans cet écrit la physiopathologie, le diagnostic et la prise en charge des allergies respiratoires.

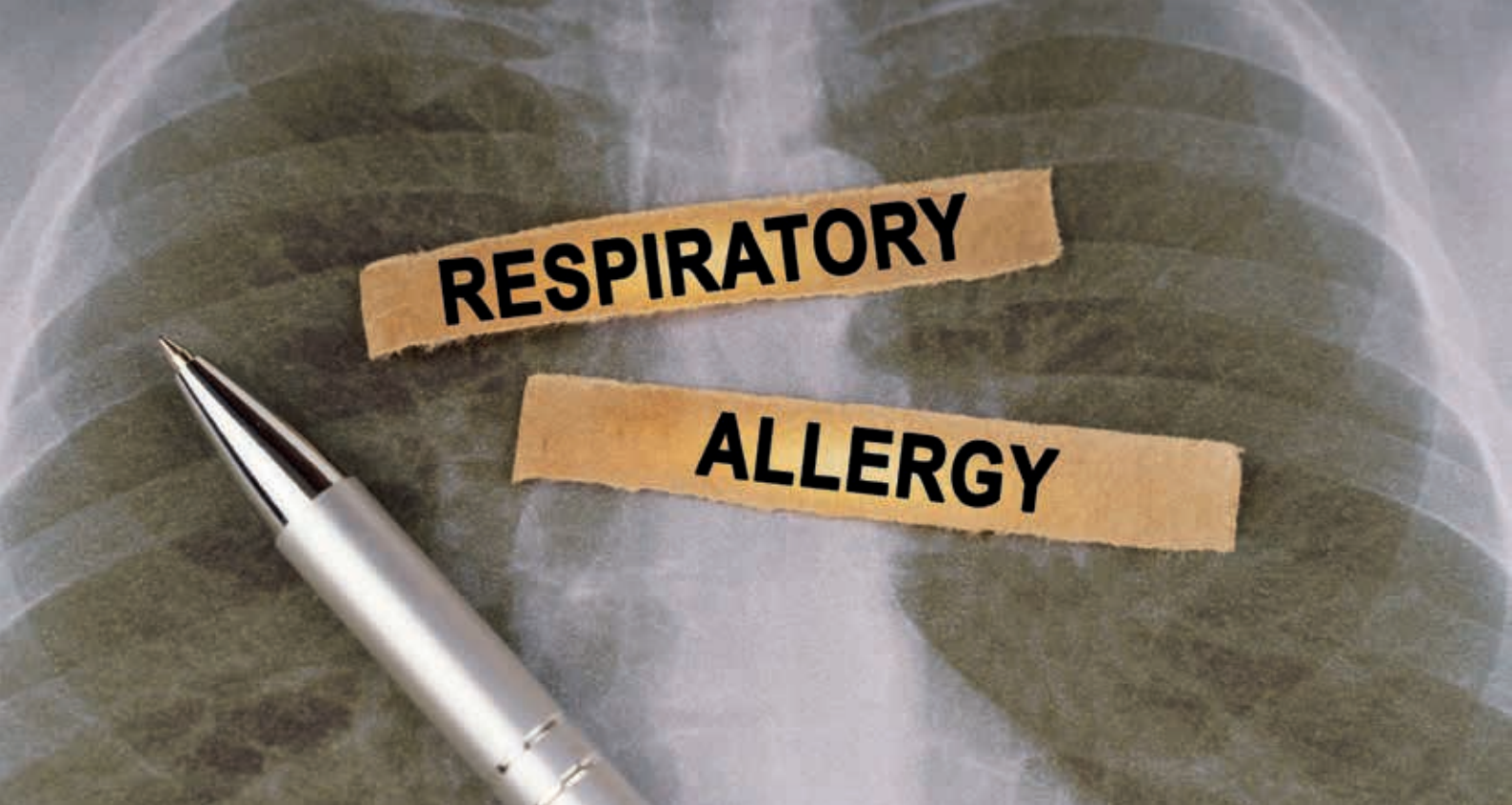
PHYSIOPATHOLOGIE

L'agression de l'épithélium bronchique (virus, tabagisme, allergènes respiratoires, etc.) est à l'origine de la sécrétion d'alarmines (IL-25, IL-33 et lymphopoiétine stromale thymique [TSLP]) qui vont activer les lymphocytes Th2 et les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2). Ces cellules sont capables de produire rapidement d'importantes quantités d'interleukine-4 (IL-4), -5 et -13. L'IL-5 est responsable de l'activation et de la prolifération des polynucléaires éosinophiles, tandis que l'IL-13 est à l'origine d'une contraction des cellules musculaires lisses (CML) et de la production de mucus. La production d'IL-4 est quant à elle à

l'origine de l'activation des lymphocytes B qui vont produire les IgE impliquées notamment dans l'allergie respiratoire. L'inflammation chronique de la bronche est responsable d'un remodelage tissulaire marqué par un épaississement de la membrane basale, une hyperperméabilité vasculaire, une hyperplasie et une hypertrophie des CML qui vont se traduire par un remodelage de la bronche avec épaississement de la paroi et hypersécrétion de mucus. La cascade inflammatoire mise en jeu dans l'asthme est donc responsable d'un remodelage tissulaire, à son tour responsable d'un trouble ventilatoire obstructif retrouvé dans l'asthme.

DIAGNOSTIC

Selon les recommandations éditées par la Société de Pneumologie de Langue Française, cette exploration allergologique est systématique pour tout patient asthmatique âgé de plus de 3 ans (6). L'anamnèse est le pilier central du bilan et permet dans un premier temps d'évaluer le terrain atopique personnel ou familial du patient avec la recherche d'un asthme, d'une rhinite, d'une dermatite atopique (DA) ou d'une allergie alimentaire. La réalisation de prick-tests avec des pneumallergènes est la première étape incontournable. Le bilan minimal pour les prick tests contient les acariens de maison (*Dermatophagoides pteronyssinus*



et *farinae*), les squames de chien et de chat, les moisissures le plus fréquemment impliquées (*Aspergillus*, *Alternaria* et parfois *Cladosporium*), de graminées, d'herbacées (ambroisie, armoise, plantain) et les pollens d'arbres en fonction du lieu géographique (6). L'ajout d'autres allergènes est évidemment conditionné par l'interrogatoire et la disponibilité des solutions d'allergènes. Les IgE spécifiques sont à réserver dans les contextes de doute diagnostique ou d'impossibilité de réalisation des prick-tests. Il faut rappeler que dans les recommandations de 2007, la réalisation d'IgE totales est réservée aux suspicions d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique et avant la mise sous omalizumab, et

ne sont d'aucune utilité dans le bilan allergologique initial (6). Le bilan allergologique est donc essentiel pour tout patient présentant un asthme et/ou une rhinite, d'autant plus que la société européenne des maladies allergiques (EAACI) explique qu'il s'agit d'une étape cruciale pour phénotyper les patients asthmatiques (7). Chez l'enfant, l'étude de cluster réalisée par Just et al. retrouve un phénotype d'asthme sévère avec allergies multiples telles que la DA, la rhinite allergique et l'allergie alimentaire (8). Il semble donc qu'une polysensibilisation et l'accumulation de comorbidités allergiques augmente le risque d'avoir un asthme sévère chez l'enfant. A contrario, un résultat de prick test et/ou d'IgE spécifiques négatives est

un résultat majeur pour la prise en charge (8). En effet, des tests allergologiques négatifs sont une donnée importante pour le phénotypage et pour les conseils environnementaux délivrés aux patients. La recherche de symptômes d'allergie alimentaire est également nécessaire car elle augmente le risque d'exacerbation et d'hospitalisation pour asthme particulièrement chez l'enfant (9). Le bilan se fait de la même façon que pour les allergies respiratoires, avec réalisation de prick-test et d'IgE spécifiques si besoin. En pratique clinique, la difficulté majeure est de pouvoir déterminer si les sensibilisations mises en évidence sur le bilan allergologie sont bien à l'origine des symptômes. Ce lien de cause à effet est complexe à affirmer.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Le premier traitement de l'allergie réside dans une éviction la plus stricte possible. Bien que celle-ci ne soit pas simple avec des allergies aux pollens, les allergènes de l'environnement intérieur sont accessibles à une éviction. Dans l'asthme allergique la lutte contre l'exposition aux acariens est majeure. Il est notamment recommandé de réduire l'humidité intérieure, d'utiliser de façon hebdomadaire un aspirateur équipé de filtres à particules haute efficacité (HEPA) (10).

Une étude récente montre une réduction des hospitalisations pour asthme avec l'utilisation d'housse anti-acariens (11). Les animaux domestiques, source d'acariens, ne sont pas recommandés, qu'une allergie à leurs squames soit mise en évidence ou non. Le rôle du conseiller médical en environnement intérieur (CMEI) est crucial dans la prise en charge de l'environnement. Cette prise en charge qui semble systématisé au premier abord est une intervention très personnalisée qui va permettre

de proposer une adaptation de l'environnement en fonction d'anomalies retrouvées dans l'habitat (12). Il a été montré que le recours au CMEI permettait une meilleure adhésion aux mesures d'éviction proposées et améliore la prise en charge des patients asthmatiques allergiques (13). Il existe également des applications sur smartphones permettant aux patients de mieux comprendre leurs allergies et donc de mieux les gérer et les anticiper (Pollen©, Alerte pollen©).

Au-delà de l'éviction, les traitements symptomatiques doivent être systématiquement prescrits, avec une importance considérable à la réalisation des lavages de nez corrects, de façon pluri-quotidienne.

Enfin, la désensibilisation peut être proposée aux patients, pour les allergènes respiratoires les plus fréquents. Il s'agit à l'heure actuelle du seul traitement permettant de modifier le cours naturel de l'allergie respiratoire. La désensibilisation se présente sous forme de gouttes sublinguales ou comprimés qui ne sont disponibles que pour 3 allergènes (acariens, graminées et bouleau). La prise de la désensibilisation doit être quo-

tidienne et sans exception puisque c'est l'observance et la régularité des prises qui permettra une efficacité de cette dernière. Il est recommandé de prendre la désensibilisation le matin, à jeun, de ne pas déglutir le produit pendant la minute suivant la prise et de ne manger ou boire que 5 à 10 minutes après. La désensibilisation est per-annuelle pour les acariens et les phanères de chat ou l'*Alternaria*, tandis qu'elle est saisonnière pour les pollens où l'on recommande de débuter 4 mois avant le début de la saison de pollinisation pour terminer à la fin de la saison pollinique. Les désensibilisations aux phanères de chat font débat, avec récemment une proposition d'augmenter la posologie

quotidienne à 300 IR, qui pourrait améliorer son efficacité, jusqu'ici très faible. Concernant la désensibilisation à la moisissure *Alternaria*, elle est peu pratiquée et les rares études réalisées montrent une efficacité bien que réalisées sur de très petites cohortes (14) (15). Enfin, les désensibilisations polliniques se doivent d'être le résultat d'une étude minutieuse entre les résultats des prick-tests et les symptômes du patient. En effet, il convient de ne pas désensibiliser la totalité des allergènes auxquels le patient est sensibilisé sur la peau. On recommande des désensibilisations de 3 ans, qui peuvent être étendues à 5 ans si besoin. Plusieurs désensibilisations peuvent être cumulées.

CONCLUSION

La prise en charge des patients présentant un asthme et/ou une rhinite doit obligatoirement comporter un bilan allergologique, pour adapter la prise en charge en cas d'allergie respiratoire décelée. La prise en charge s'articule entre le contrôle de l'environnement avec notamment éviction de l'allergène, traitement symptomatique et, désensibilisation si celle-ci est possible. Il est crucial de comprendre que la désensibilisation aux acariens dans l'asthme présente un excellent niveau de preuve et permet un meilleur contrôle des patients.

RÉFÉRENCES

1. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2008;178:218-24.
2. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2010;181:315-23.
3. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *The European respiratory journal* 2003;22:470477.
4. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2007;119:40513.
5. Haselkorn T, Borish L, Miller DP, Weiss ST, Wong DA. High prevalence of skin test positivity in severe or difficult-to-treat asthma. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 2006;43:745-752
6. Tillie-Leblond I, Godard P. Conférence d'experts SPLF 2007 Asthme et Allergie: Introduction pour le texte long de la conférence d'experts de la Société de pneumologie de langue française (SPLF). In: Elsevier Masson; 2007.
7. Casale TB, Pedersen S, Rodriguez Del Rio P, Liu AH, Demoly P, Price D. The Role of Aeroallergen Sensitization Testing in Asthma Management. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2020;8:252632.
8. Just J, Gouvis-Echraghi R, Rouve S, Wanin S, Moreau D, AnnesiMaesano I. Two novel, severe asthma phenotypes identified during childhood using a clustering approach. *The European respiratory journal* 2012;40:5560.
9. Foong RX, du Toit G, Fox AT. Asthma, Food Allergy, and How They Relate to Each Other. *Frontiers in pediatrics* 2017;5:89.
10. Tran NP, Vickery J, Blaiss MS. Management of rhinitis: allergic and non-allergic. *Allergy, asthma & immunology research* 2011;3:148-56.
11. Murray CS, Foden P, Sumner H, Shepley E, Custovic A, Simpson A. Preventing Severe Asthma Exacerbations in Children. A Randomized Trial of Mite-Impermeable Bedcovers. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2017;196:1508.
12. De Blay F, Fourgaut G, Hedelin G, et al. Medical Indoor Environment Counselor (MIEC): role in compliance with advice on mite allergen avoidance and on mite allergen exposure. *Allergy* 2003;58:2733.
13. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, et al. Results of a homebased environmental intervention among urban children with asthma. *The New England journal of medicine* 2004;351:1068-80.
14. Di Bona D, Albanesi M, Macchia L. Is immunotherapy with fungal vaccines effective? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019 Dec;19(6):646-653. doi: 10.1097/ACI.0000000000000582. PMID: 31403481.
15. Cortellini G, Spadolini I, Patella V, Fabbri E, Santucci A, Severino M, Corvetta A, Canonica GW, Passalacqua G. Sublingual immunotherapy for *Alternaria*-induced allergic rhinitis: a randomized placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010 Nov;105(5):382-6. doi: 10.1016/j.anai.2010.08.007. Epub 2010 Sep 26. PMID: 21055665.

PORTAIT D'UN CORPS DE MÉTIER

RÔLE DE L'IPA DANS LE PARCOURS DE SOIN DES PATIENTS SOUFFRANT D'ASTHME



**SAMIA BOULOUSSA,
IPA AU CHU DE TOULOUSE**

*Pôle des voies respiratoires, hôpital Larrey,
CHU de Toulouse*

L'asthme et la BPCO sont les pathologies respiratoires les plus fréquentes en France et dans le monde. Souvent complexes de prise en charge du fait de comorbidités et d'interactions multiples avec l'environnement du patient, elles nécessitent un suivi étroit.

C'est pour ces raisons que l'IPA, en soins primaires ou hospitaliers, a été pensée pour soulager le médecin dans le suivi des patients chroniques stables.

En assurant en coordination avec le médecin, une partie des consultations de suivi des patients stabilisés, l'IPA permet une meilleure adhésion aux recommandations de prise en charge notamment en termes de respect des intervalles de consultation, ce qui permet de détecter plus précocement les aggravations de la maladie.

Dans le cadre de la maladie respiratoire, l'IPA permet un suivi patient avec une spirométrie régulière, permettant d'affiner le traitement au plus près de la symptomatologie.

L'IPA discutera du cas des patients lors des temps d'échange, de coordination et de concertation réguliers organisés avec l'équipe. Il reviendra vers le médecin lorsque les limites de son champ de compétences seront atteintes ou lorsqu'il repèrera une dégradation de l'état de santé d'un patient.

De par leur formation, l'IPA a acquis des compétences spécifiques pour organiser les parcours de soins et de santé des patients en coordination avec les autres acteurs.

La mise en place de ce parcours patient repose sur une organisation innovante faisant intervenir une équipe pluriprofessionnelle autour du patient.

L'IPA a un rôle également dans la réévaluation précoce des patients asthmatiques après un passage aux urgences n'ayant pas nécessité d'hospitalisation.

Cette réévaluation a pour but d'identifier les malades à haut risque d'un nouveau passage aux urgences et de

les intégrer dans un parcours de soins coordonné car ce passage est souvent synonyme d'une rupture de suivi médical.

La structuration d'un protocole d'organisation, mais également la formalisation de l'organisation pluridisciplinaire permettent de mieux accompagner les patients ayant un asthme et de favoriser leurs parcours aussi bien en ville qu'à l'hôpital.

L'objectif de l'amélioration des pratiques professionnelles mise en place par l'IPA est aussi d'uniformiser les pratiques professionnelles médicales concernant le suivi des patients.

SUIVI DES PATIENTS ASTHMATIQUES : QUELLES SONT LES MISSIONS DE L'IPA ?

Les missions de l'IPA dans le suivi des patients atteints de pathologies respiratoires sont :

- **L'interrogatoire** : antécédents, traitements, mode de vie (métier, tabac...), histoire de la maladie (nécessité de faire détailler les symptômes, leur début, leurs périodicités, les facteurs déclenchants, l'effet des traitements.).
- **L'examen physique**, au terme de l'interrogatoire, des hypothèses de diagnostic sont formulées.



L'examen clinique est orienté par l'interrogatoire pour confirmer ou affirmer ces hypothèses diagnostiques. Dans l'examen physique, on prend en compte les signes généraux (pouls, tension...), la palpation (diminution ou augmentation des vibrations vocales), l'auscultation pulmonaire...

→ **Les demandes d'examens complémentaires** (radiographie, spirométrie, gazométrie...).

Au CHU de Toulouse, et comme défini dans le protocole d'organisation établi avec les pneumologues, L'IPA prend en charge tous les patients porteurs d'un asthme stade GINA 1 à 5 stabilisé, c'est-à-dire ayant 1 exacerbation ou moins au cours des 6 derniers mois, quel que soit le stade de sévérité s'ils sont stabilisés.

L'IPA prend en charge les patients atteints d'asthme sévère sous biothérapie, elle renouvelle les injections et s'assure que le patient respecte la posologie et les intervalles d'injection selon la biothérapie. Elle vérifie également les effets indésirables lors de la consultation, et fait une déclaration auprès de la pharmacie si cela est avéré. Elle éduque le patient sur les injections selon le mode d'administration (stylo, seringue), et interroge le patient sur qui fait les injections ? Changent-

ils de site d'injection ? Respecte-t-il la conservation des injections une fois retirées de la pharmacie ?

Les patients sont adressés à l'IPA, soit par le biais d'une consultation médicale, soit par le biais d'une consultation post-urgences lors d'une exacerbation avec un passage par le service des urgences. Lors de ces consultations, l'IPA, est amenée à adresser les patients vers les autres professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du patient.

Exerçant dans une équipe hospitalière, l'IPA a la charge d'établir le lien ville-hôpital et de coordonner le parcours du patient avec le médecin traitant, l'infirmière libérale, le pharmacien de ville, le kinésithérapeute...

Le parcours du patient asthmatique passe également par la coordination avec les prestataires de santé, pour tout patient nécessitant l'instauration ou le suivi de nébulisation, d'oxygène.

L'IPA évalue l'état de santé du patient dans ses différentes composantes afin de définir une orientation médicale, médico-sociale ou sociale adaptée et des actions de prévention.

Lors des consultations, l'IPA rédige systématiquement un courrier de

suivi du patient et l'adresse aux différents acteurs de son parcours (médecin traitant, spécialistes).

Des modalités de communication avec les autres membres du parcours de soins sont mises en place si besoin. La consultation de suivi passe par l'examen clinique, la lecture des données des différents examens, sans oublier d'aborder le sujet sur l'éducation thérapeutique.

Cet entretien est un moyen de connaître ce que le patient connaît de sa maladie, est-il capable de reconnaître les signes de sa crise, d'évaluer la sévérité des crises, est-il bien observant vis-à-vis de son traitement.

Il est important de vérifier la technique de prise des dispositifs, pour éventuellement changer de dispositifs si celui-ci est trop complexe, tout en s'assurant par avance de la bonne observance.

L'IPA formalise et assure l'éducation thérapeutique des patients sous forme éducative ou action d'accompagnement.

Au CHU de Toulouse, nous avons, pour les patients, 1 programme d'ETP autorisés par l'ARS et coordonnés avec une infirmière d'éducation thérapeutique.

Le programme pétales est destiné aux patients porteurs d'un asthme.

Les objectifs de l'action portent sur la connaissance de sa maladie et de ses traitements, savoir faire face à une crise d'asthme et prévenir les situations à risque et mettre en place des modifications de mode de vie pour prévenir les complications évitables (activité physique adaptée et régulière).

Le programme se déroule en ambulatoire.

Ils comportent 4 séances individuelles (ateliers, modules), d'éducation thérapeutique.

Le premier atelier parle de la maladie, des facteurs déclenchants, des signes, de la gestion de la crise, de la mesure du souffle et du traitement.



Le deuxième atelier est axé sur l'activité physique adaptée avec un éducateur sportif. Le troisième atelier apprend au patient à mieux gérer son stress, avec l'intervention d'une sophrologue. Enfin, le dernier atelier évoque le sujet sur l'équilibre alimentaire et la gestion de son alimentation avec la prise de corticoïdes. Ce dernier atelier fait intervenir une diététicienne.

Dans ce programme, il y a 3 séances optionnelles individuelles qui peuvent être faites en distanciel, sur le vécu de la maladie avec une psychologue, connaître ses droits avec une assistante sociale et initier un sevrage tabagique avec une infirmière tabacologue.

En fin de programme, est mis en place un entretien de synthèse pour évaluer le degré d'atteinte des objectifs fixés par le patient en début de séance.

L'IPA est donc amené à jouer un rôle crucial dans la fluidification du parcours de soins, notamment en améliorant la coordination des consultations des différents professionnels de santé, ceci implique la facilitation du lien ville-hôpital.

Garant de la coordination du parcours du patient asthmatique, l'IPA dédie un temps important à l'éducation du patient autour de sa maladie et de son traitement.

Lors de la consultation IPA, s'il y a une suspicion de dégradation de l'état du patient, l'IPA en parlera immédiatement avec le médecin référent. Si le médecin référent est joignable, des décisions sur la conduite à tenir seront alors prises. Si le médecin référent ne peut pas être joint, l'IPA informera le patient qu'elle en rediscutera avec le médecin référent et le rappellera ensuite.

Lorsque l'infirmier exerçant en pratique avancée constate une situation dont la prise en charge dépasse son champ de compétences, il adresse le patient sans délai au médecin et en informe expressément ce dernier afin de permettre une prise en charge médicale dans un délai compatible avec l'état du patient

Art. R. 4301-5

BIBLIOGRAPHIE

- Décret n° 2024-375 du 23 avril 2024 modifiant le décret n° 2023-1146 du 6 décembre 2023 déterminant les modalités de mise en œuvre de l'expérimentation prévue par l'article 36 de la loi n° 2022-1616 du 23 décembre 2022 de financement de la sécurité sociale pour 2023. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000049467812>
- Les IPA : une révolution pour nos parcours de santé ? <https://www.pwc.fr/fr/publications/sante-et-protection-sociale/les-ipa-revolution-pour-parcours-sante.html>
- Inspire et vous : l'essentiel de l'actualité en Pneumo et ORL, septembre 2024 N°1
- Protocole d'organisation du CHU de Toulouse pour le poste de l'IPA au sein de l'équipe de pneumologie
- Programmes d'éducation thérapeutique du site CHU Toulouse



ÉMOIGNAGE DE PATIENT



Association des
ASTHMATIQUES SÉVÈRES

QUI SOMMES-NOUS ?

L'association des asthmatiques sévères a été créée en 2018 par 3 patients atteints d'asthme sévère. Nous étions tous les 3 en attente d'un nouveau traitement que nous espérions depuis des mois. Nous avons décidé de créer cette association pour faire entendre la voix des patients et peser « un peu » dans les décisions prises pour cette maladie.

À ce jour, nous sommes 8 personnes au conseil d'administration pour faire vivre notre association. Comme vous le savez, les patients asthmatiques sévères sont peu nombreux (5 % des asthmatiques en France) toutes fois nous sommes présents un peu partout en France : Rezé (44), Sèvres (92), Paris (75), Guérande (44), Toulouse (31), La Rochelle (17), Annecy (74), Les Martes de Veyre (63)... Le but est de former une "communauté" qui pourra faire évoluer le parcours de soins des asthmatiques sévères. Plus les patients seront actifs, plus nous parlerons d'asthme sévère et mieux cette maladie sera connue !

Nous sommes une association de patients et aidants, en lien avec des malades bien sûr mais aussi d'autres associations, des laboratoires, des étudiants, des pneumologues, des généralistes, des chercheurs, des entreprises innovantes... Les témoignages de personnes qui vivent avec la maladie sont souvent très pédagogiques et éclairants. L'association relaie cette parole du patient qui sert autant les malades que les professionnels.

Nous avons reconstitué, récemment, un conseil scientifique de pneumologues spécialistes en asthme sévère qui nous ont confirmé leur volonté d'aider notre association. Nous comptons sur eux pour valider et promouvoir nos messages auprès du patient.

Nous sommes adhérents du collectif Droit à respirer et de la FFAAIR (Fondation Française des Associations et Amicales des Insuffisants Respiratoires). Ceci afin de faire mieux entendre notre voix et celle de nos adhérents.



Nous sommes une association de patients et aidants, en lien avec des malades bien sûr mais aussi d'autres associations, des laboratoires, des étudiants, des pneumologues, des généralistes, des chercheurs, des entreprises innovantes...



NOS OBJECTIFS

- **Faire reconnaître la spécificité de cette forme rare et grave d'asthme.** En effet l'asthme sévère est trop banalisé et ne bénéficie pas de la prise en charge nécessaire. Un asthme non contrôlé doit obligatoirement faire l'objet d'un suivi en pneumologie et d'un parcours de soin spécifique.
- **Offrir un espace d'échange et d'écoute pour rompre l'isolement et l'incompréhension des asthmatiques sévères.** Les témoignages que nous récoltons nous démontrent que cette maladie est complètement minimisée et laisse les personnes qui en souffrent dans une détresse importante. Échanger avec quelqu'un qui vit la même chose peut rompre cet isolement et cette incompréhension.
- **Aider le quotidien des malades et leur apporter des informations utiles.** Nous avons, au fil des années, récolté des informations, des adresses utiles et des astuces pour mieux vivre avec notre asthme sévère. Nous avons aussi adopté quelques gestes et habitudes qui nous aident dans notre quotidien. C'est tout cela que nous souhaitons partager...
- **Améliorer le parcours de soins des personnes en difficulté dans leur prise en charge.** Beaucoup d'entre nous ont connu parfois plusieurs années d'errance médicale avant de pouvoir rencontrer le bon interlocuteur. Celui qui a compris que notre asthme n'était pas un asthme banal. Cela change tout car à partir de là on est reconnu et entendu dans nos souffrances et nos difficultés.

NE LAISSEZ PAS L'ASTHME SÉVÈRE GÂCHER VOTRE VIE !

4 millions de personnes touchées par l'asthme en France. 6 % sont asthmatiques sévères.

L'asthme sévère est une forme rare et grave de l'asthme qui est invalidante et peut être angoissante pour le malade et son entourage.

L'association des asthmatiques sévères informe et aide les personnes qui en souffrent. Nous sommes une association de patients qui parle aux patients.

POUR PLUS D'INFORMATIONS, FLASHEZ CE QR CODE

www.asthmatiques-severes.fr
contact@asthmatiques-severes.fr
 Association des asthmatiques sévères
 @asthmesevere
 06 52 63 15 43

Association des ASTHMATIQUES SÉVÈRES

NOS ACTIONS

- Organiser et animer des échanges en individuel ou en groupe sur nos vécus en tant que patient asthmatique sévère. Ces rencontres se font essentiellement par téléphone ou en visio. Ces partages d'expérience sont très appréciés par nos adhérents de par la compréhension réciproque retrouvée. Nous espérons bien être, très prochainement, en capacité d'organiser des temps d'échanges en présentiel.
- Participer à des événements publics ou privés afin de faire connaître notre association : JEAS, CPLF, rencontres organisées par le Collectif droit à respirer ou la FFAIR, ... Collaborer avec différentes entreprises afin d'apporter nos témoignages et notre expertise patient dans la création de solutions ou d'outils pour améliorer la vie des asthmatiques sévères.
- Répondre aux invitations lorsque le témoignage patient est attendu dans des programmes d'éducation thérapeutique, des séminaires de laboratoires, des émissions télé ou article de presse.
- Animer et actualiser notre site internet et nos réseaux sociaux afin de toucher et d'informer le maximum de personnes. Nous allons prochainement ouvrir un espace adhérent sur notre site et y proposer un espace d'échanges et d'informations, des séances d'APA en visio...

asthmesevere

Pourquoi nous ont-ils rejoints ?

Chantal et Marianne

“ J'ai trouvé un espace d'écoute et de conseils
Je me suis sentie comprise et moins seule, merci !
Cela m'a permis une meilleure compréhension de ma maladie ”

asthmesevere

“ On peut partager ensemble nos expériences inspirantes et nos galères face à la maladie !
Rencontrer des personnes qui vivent la même chose ”

asthmesevere

“ Et pour vous ?
Partagez en commentaire ”

QUELQUES TÉMOIGNAGES

Chantal de Nantes
Présidente de l'association



“ Je peux désormais mener une vie à peu près normale. ”

J'ai eu mes 1^{ers} symptômes d'asthme à l'âge de 27 ans, j'en ai aujourd'hui 68. Mon médecin traitant de l'époque m'avait dit « Ne vous inquiétez pas, l'asthme est une maladie de toute la vie mais on n'en meurt pas ! ». Et bien si... **j'ai failli en mourir à l'âge de 37 ans !**

Les symptômes se sont installés très progressivement. Au début des picotements dans les poumons, puis des petits sifflements, un peu de toux...

Je me suis habituée à vivre avec une capacité respiratoire qui diminuait progressivement.

Je suis d'une nature active et sportive et pas trop du genre à me plaindre et à m'écouter (Cela changera par la suite, contrainte et forcée !). **Je n'ai pas mesuré la gravité de ce qui s'installait.**

En tant qu'infirmière j'étais pourtant bien informée de ce qu'était l'asthme et des risques qui pouvaient en découler. Mais quand c'est pour soi... En fait **j'ai adapté mes activités et ma vie quotidienne en fonction des crises d'asthme qui se rapprochaient** de plus en plus.

J'étais jeune et je répondais bien aux traitements d'urgence, bronchodilatateurs et cortisone. En un jour voire quelques heures, la crise était passée.

Mais un jour la crise a été trop forte et associée à une grosse infection bronchique, le médecin urgentiste n'arrivant pas à enrayer la crise, a fait appel au SAMU qui dès son arrivée m'a intubée et placée en coma artificiel. Ils ont annoncé à mon mari que j'étais allée trop loin et qu'ils n'étaient pas sûrs de pouvoir me « ramener ». Ce fût une grosse claque inattendue, qu'il a dû gérer avec nos 2 enfants en bas âges.

Je me suis réveillée 10 jours plus tard en prenant conscience de la gravité de mon asthme. J'ai compris que je revenais de loin et que je devais prendre ma maladie plus au sérieux c'est-à-dire vivre avec mon asthme et non pas l'ignorer.

À partir de ce jour, **j'ai appris à reconnaître les premiers symptômes d'une crise et à adapter mes activités en fonction.** Malgré cela la maladie continue son évolution et devient de plus en plus invalidante et résistante aux traitements, les exacerbations se rapprochent (2 / mois). Je suis alors mise sous corticoïdes en continu. Je retrouve une vie quasiment normale avec cependant quelques effets secondaires mais qui restent très acceptables.

Depuis Avril 2018 je bénéficie de nouveau traitement biologique. **Je peux désormais mener une vie à peu près normale.** Je marche et fais du vélo quotidiennement.

Je sais que **je devrais continuer un traitement de fond toute ma vie.** Je mesure ma capacité respiratoire tous les matins à l'aide d'un spiromètre pour pouvoir anticiper le plus possible une détérioration de mon état, je reçois l'indice de l'air de ma ville tous les matins et adapte mes activités du jour en fonction. Tout ceci ne me coûte pas, car je sais aujourd'hui jusqu'où cette maladie peut m'amener !!!

Elisabelle de Toulouse
Membre du CA



“
C'est encore la galère...
”

Mon asthme a débuté dans la petite enfance puis s'est calmé vers mes 4 ans, puis il est revenu vers mes 18 ans en même temps que l'arrêt d'activités physiques... Je pensais que c'était induit par mon manque d'activité. **On ne se voit jamais vraiment malade et l'on s'habitue à ce mal invisible.**

J'ai repris un suivi avec un pneumologue à 27 ans sur les conseils d'une amie qui après quelques mois de reprise d'activités nautiques hebdomadaires m'a dit que « respirer comme ça, ce n'est pas très normal ». Le but était d'arrêter les prises de traitement de crises : bronchodilatateurs et corticoïdes afin de **reprendre le contrôle sur cet asthme** auquel je m'étais habitué sans savoir discerner ce qui était acceptable ou non.

C'est après ma première grossesse à 29 ans que cela bascule. On m'a alors annoncé le diagnostic d'asthme sévère, je ne mesurais pas la nuance qu'il y avait avec les 2 diagnostics... Les exacerbations longues sont mon nouveau quotidien : les infections virales sont devenues ma bête noire ainsi que les soirées enfumées et les efforts physiques, je me suis quelque peu repliée sur moi-même. Au détour d'une hospitalisation, face à mon incompréhension de me retrouver là pour une exacerbation d'asthme sévère : j'ai cherché à faire des liens pour mieux me prendre en main et ne pas me retrouver de nouveau dans cette situation. **J'ai trouvé dans l'association une écoute et compréhension de mon vécu, avec des conseils pratico-pratiques concrets** qui, associés aux recommandations médicales, ont été complémentaires.

Toutefois, **c'est encore la galère, le parcours est long et sinueux...** Après plusieurs essais de biothérapies peu concluants, j'ai dû prendre avis auprès du CHU. J'ai donc enchaîné les différentes prises en charges annexes (orthophonie, kiné respi...). Il m'est actuellement proposé une thermoplastie bronchique.

Au final le parcours vers le diagnostic est long mais après, le chemin à parcourir peut l'être tout autant. **J'espère que la thermoplastie pourra avoir un effet positif** sur l'instabilité de mon asthme sévère pour voir venir les 50 prochaines années sans tous les soins médicaux et paramédicaux que cela incombe...

Bien s'entourer est alors essentiel pour moi et sûrement pour vos patients aussi.



Association des
ASTHMATIQUES SÉVÈRES

Notre souci est d'œuvrer dans une quête d'amélioration de la qualité de vie des patients asthmatique sévères

N'hésitez pas à nous contacter pour plus d'informations pour vos patients, nous pouvons vous faire parvenir des affiches pour vos salles d'attentes ainsi que des flyers.

<https://asthmatiques-severes.fr/>



B

BIOTHÉRAPIES DANS L'ASTHME SÉVÈRE POUR LES NULS



Dr Aïda Blondin DIOP
Docteur Junior
CHU de Montpellier

Relecture

Pr Arnaud BOURDIN
PUPH, CHU de Montpellier

Dr Merouane MESSEKHER
PH chargé d'enseignement
CHU de Montpellier

L'asthme touche environ 365 millions de personnes dans le monde, avec une prévalence estimée à 6% (4 millions) en France. Il est associé à plus de 60 000 hospitalisations et à près de 900 décès par an, principalement parmi les adultes de plus de 55 ans (1, 2). Selon le GINA, l'asthme est une pathologie respiratoire chronique hétérogène secondaire à une inflammation des bronches. Cette hétérogénéité concerne la présentation clinique, menant à l'identification de phénotypes variés, mais aussi le type d'inflammation locale induits par divers mécanismes (endotypes) (3).

COMMENT POSER LE DIAGNOSTIC D'UN ASTHME SÉVÈRE ?

Il est défini par l'ERS/ATS par un asthme qui nécessite (4) :

- L'utilisation de fortes doses de corticoïdes inhalés (1000 µg d'équivalent fluticasone) ;
- Plus un autre traitement de fond ;
- ET/OU le recours aux corticoïdes oraux > 6 mois/an ;
- Pour maintenir le contrôle de l'asthme ; OU Si la pathologie demeure incontrôlée malgré l'utilisation de traitements appropriés.

Selon cette définition, on ne parlera d'asthme sévère qu'après un suivi minimal de **6 mois**. Avant d'évoquer ce diagnostic, on s'évertuera à distinguer un asthme difficile d'un asthme sévère. Ainsi, il est nécessaire de suivre rigoureusement les étapes suivantes :

1. Revérifier le diagnostic d'asthme et éliminer les diagnostics différentiels (syndrome d'hyperventilation, dysfonction des cordes vocales...). 30 % des patients référés pour un asthme sévère n'ont pas d'asthme.
2. Il faudra donc s'assurer de l'absence de facteurs modifiables pouvant contribuer au mauvais contrôle de l'asthme (comorbidité, tabagisme, observance, éducation thérapeutique...).

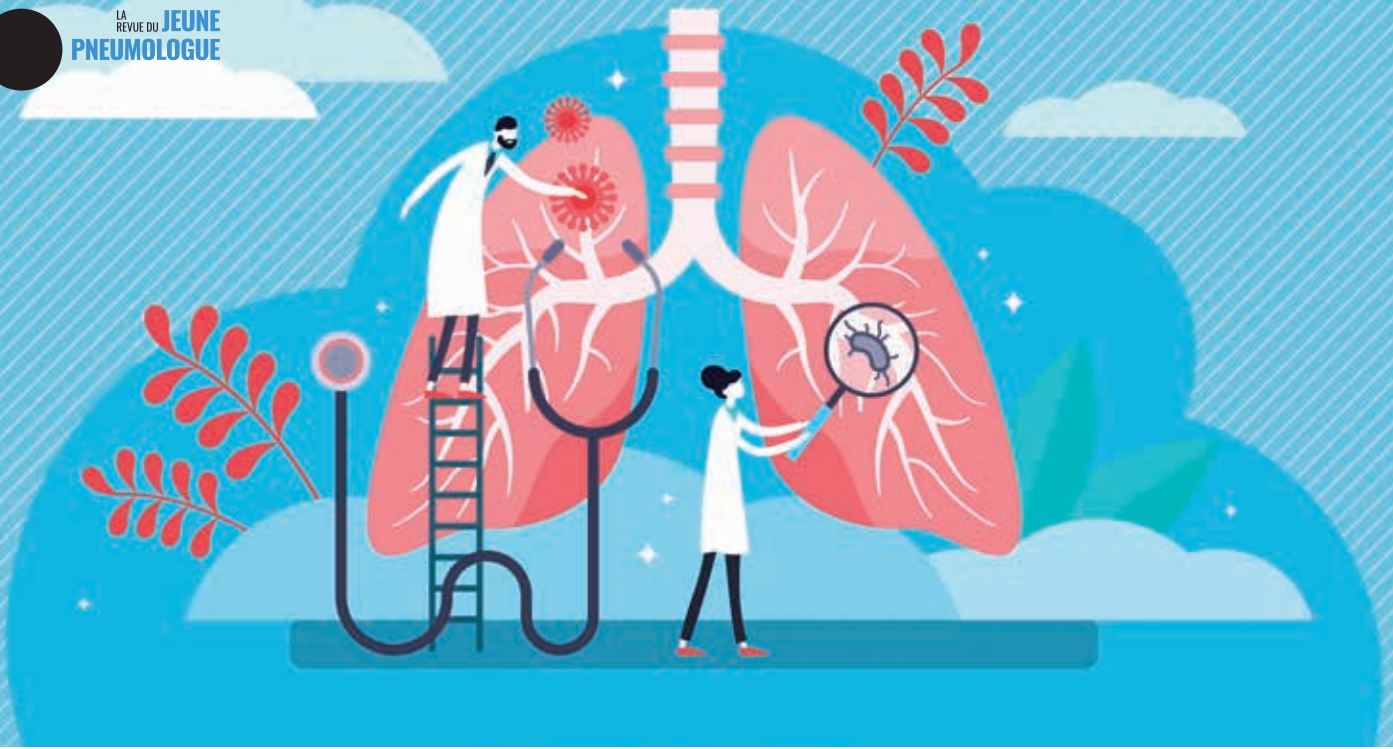
3. Optimiser la prise en charge autant que possible (en agissant sur les facteurs modifiables par exemple : posologie insuffisante ? Technique de prise ? Mésusage ? ...).

La progression des connaissances physiopathologiques a permis l'identification de phénotypes et d'endotypes de plus en plus précis de l'asthme sévère. Une fois le diagnostic d'asthme sévère posé, il convient de préciser ses caractéristiques phénotypiques. Il s'agit d'une étape primordiale pour orienter la prise en charge thérapeutique et peut-être, proposer la prescription d'une **biothérapie**.

QUELLES SONT LES PRINCIPALES COMORBIDITÉS À CHERCHER CHEZ UN ASTHMATIQUE SÉVÈRE ?

- Syndrome d'hyperventilation
- Rhinosinusite avec ou sans polyposé
- Rhinoconjonctivite allergique
- Dysfonction des cordes vocales
- Syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS)
- Reflux gastro-œsophagien

- Urticaire / dermatite atopique
- Œsophagite à œsinophiles
- Dilatation des bronches (DDB)
- Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA)
- Granulomatose à éosinophile avec polyangéite (EGPA)
- Anxiété/dépression



COMMENT PHÉNOTYPER UN ASTHME SÉVÈRE ?

Dans un premier temps, on phénotypa l'asthme sévère en distinguant les asthmes dont l'inflammation présente des caractéristiques de type T2 (ou T2 high) de ceux n'en ayant pas (T2 low).

1. Le groupe T2 high, le plus fréquent et le mieux connu. Il se caractérise par une augmentation des éosinophiles sanguins et des voies aériennes et/ou de la Fraction Exhalée de monoxyde d'azote (FeNO), et éventuellement des IgE totales ou une démonstration d'atopie.

Étant des biomarqueurs très variables, il est conseillé de multiplier le dosage de l'éosinophilie et de la FeNO pour affirmer et ne pas ignorer un phénotype T2 high, car il représente environ 85 à 90 % des patients asthmatiques. Nos confrères anglais ont même considéré que la présence d'un biomarqueur de type 2 élevé concourrait au diagnostic d'asthme, ce qui n'a pas été conservé par le GINA ni par les recommandations françaises actuelles.

2. Le groupe T2 low, comprend des patients asthmatiques exprimant peu (ou pas) les caractéristiques précédentes. Il s'agit plutôt d'une inflammation neutrophilique moins corticosensible, dans un contexte plus souvent (mais pas nécessairement) de tabagisme, d'exposition à des polluants inhalés et/ou d'obésité (5).

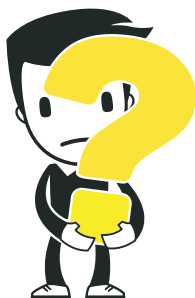
QU'EST-CE QU'UNE BIOTHÉRAPIE ?

Une biothérapie est une molécule produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant. Il s'agit d'une protéine recombinante qui correspond à un anticorps monoclonal pour les biothérapies utilisées dans l'asthme sévère.

L'indication d'une biothérapie et son choix doivent être discutés de façon collégiale en **Réunion de Concertation d'Asthme**. Il s'agit de traitements innovants et coûteux ce qui implique des modalités de prescription et de suivi stricts. De plus

en plus, vues leurs multiples indications et AMM, ces réunions sont en pratique pluridisciplinaires (6).

À QUI PEUT-ON PROPOSER UNE BIOTHÉRAPIE ?



Les biothérapies ne peuvent être envisagées que chez des patients présentant un asthme sévère selon la définition ATS/ERS et restant non contrôlé malgré un traitement inhalé maximal bien conduit. Leur efficacité est surtout démontrée pour la réduction des exacerbations ou la réduction de la dose de

corticothérapie orale au long cours moins évidente sur l'amélioration du contrôle des symptômes ou de la fonction. À ce jour, la majorité des biothérapies concernent les patients asthmatiques T2 high, cependant, le Tézépélumab peut être proposé aux patients T2 low (7).

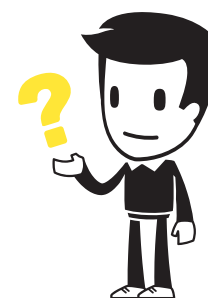
QUELLES SONT LES BIOTHÉRAPIES DISPONIBLES EN FRANCE ?

Biothérapie	Cible	Indication asthme sévère	Autres indications	Administration	Tolérance
Omalizumab XOLAIR®	Anti-IgE	<ul style="list-style-type: none"> - Au moins 2 exacerbations au cours des 12 derniers mois - Sensibilisation à 1 allergène perannuel 	<ul style="list-style-type: none"> - Polypose nasosinusienne - Urticaire chronique 	1 injection de 75 à 375 mg s/c toutes les 2 ou 4 semaines	Fièvre, réaction au site d'injection, céphalée, douleur abdominale
Mepolizumab NUCALA® Essais : DREAM ISRCTN75169762 MIRRA	Anti-IL5R	<ul style="list-style-type: none"> - Au cours des 12 derniers mois : <ul style="list-style-type: none"> • au moins 2 exacerbations • OU au moins 6 mois de corticothérapie orale - ET Eosinophilie > 0,15 G/l 	<ul style="list-style-type: none"> - Polypose nasosinusienne - Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (EGPA) - Syndrome hyper-éosinophilique 	100 mg toutes les 4 semaines s/c (300 mg/4 sem pour l'EGPA)	Céphalée, fièvre, réaction au site d'injection, réaction d'hypersensibilité, réaction systémique non allergique, eczéma
Benralizumab FASENRA® Essais : CALIMA SIROCCO MANDARA	Anti-IL5R	<ul style="list-style-type: none"> - Au moins 2 exacerbations au cours des 12 derniers mois - Eosinophilie > 0,15G/L 	<ul style="list-style-type: none"> - Granulomatose éosinophilique avec polyangéite 	30 mg s/c 2 premières injections à 4 semaines d'intervalle puis toutes les 8 semaines (30mg/ 4 sem pour l'EGPA)	Fièvre, réaction au site d'injection, réaction d'hypersensibilité, céphalée, pharyngite
Dupilumab DUPIXENT® Essais : LIBERTY ASTHMA QUEST	Anti-IL4R	<ul style="list-style-type: none"> - Asthme insuffisamment contrôlé - Eosinophilie > 0,15 G/l - FENO > 20 ppb 	<ul style="list-style-type: none"> - Polypose nasosinusienne - Dermatite atopique 	600 mg en s/c puis 300 mg toutes les 2 semaines	Réaction au site d'injection, conjonctivite, herpès, arthralgie, hyperéosinophilie
Reslizumab CINQAERO® Essais : NCT01287039 NCT01285323	Anti-IL5R	<ul style="list-style-type: none"> - Au moins une exacerbation au cours des 12 derniers mois ET - Eosinophilie ≥ 0,4 G/l <p>Commercialisé mais non remboursé en France</p>		3 mg/kg en IV toutes les 4 semaines	Réaction sévère d'hypersensibilité, myalgie, augmentation des CPK, infection parasitaire
Tézépélumab TEZSPIRE® Essais : PATHWAY et NAVIGATOR	Anti- TSLP	<ul style="list-style-type: none"> - Asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond. - Indépendant du taux d'éosinophile circulant 	Efficacité dans la polypose naso-sinusienne mais non remboursé	210 mg en s/c toutes les 4 semaines	Pharyngite, réaction au site d'injection, éruption cutanée, réaction d'hypersensibilité, infection parasitaire, arthralgie

ET CHEZ L'ENFANT ET LA FEMME ENCEINTE ?

L'omalizumab, le mepolizumab et le dupilumab peuvent être prescrits chez l'enfant à partir de l'âge de 6 ans. Le tézépélumab et le benralizumab ne sont indiqués qu'à partir de 12 ans.

Par ailleurs, une conférence de consensus récente suggère le maintien et la possibilité d'initiation des biothérapies pendant la grossesse et la période d'allaitement (8).



QUI PEUT PRESCRIRE UNE BIOTHÉRAPIE POUR UN ASTHMATIQUE SÉVÈRE ?

Omalizumab	Prescription initiale et renouvellement réservés aux : pneumologues, allergologues, pédiatres, ORL, dermatologues, internistes
Mepolizumab	Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie, en pédiatrie, en allergologie, en médecine interne*, en dermatologie*, en hématologie* ou en ORL* *Demande de remboursement en cours pour ces prescripteurs
Benralizumab	Prescription initiale et renouvellement réservés aux pneumologues et allergologues
Dupilumab	Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en pneumologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en allergologie.
Reslizumab	Prescription initiale et renouvellement réservés aux pneumologues
Tézépélumab	Prescription initiale et renouvellement réservés aux pneumologues

QUELLE EST LA DURÉE DE TRAITEMENT ?

Les objectifs, les critères d'échec et la durée de traitement doivent être discutés avant de débiter le traitement et à chaque modification thérapeutique. Si les objectifs ne sont pas atteints après 4 à 6 mois au moins de traitement bien conduit et en l'absence de facteurs modifiables majeurs, la biothérapie doit être arrêtée et éventuellement remplacée.



RÉFÉRENCES

1. Asthme · Inserm, La science pour la santé Inserm
2. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 126: 926–938.
3. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2024
4. Global Initiative for Asthma. *Difficult-To-Treat & Severe Asthma in Adolescent and Adult Patients*, v5.0, 2024.
5. Schoettler N, Strek ME. Recent Advances in Severe Asthma: From Phenotypes to Personalized Medicine. *Chest* 2020; 157: 516–528.
6. Guilleminault L, Didier A. L'asthme sévère à l'ère des biothérapies. *La Presse Médicale* 2019; 48: 310–321.
7. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *New England Journal of Medicine* Massachusetts Medical Society; 2022; 386: 157–171.
8. Naftel J, Jackson DJ, Coleman M, et al. An international consensus on the use of asthma biologics in pregnancy. *Lancet Respir Med* 2024; : S2213-2600(24)00174-7.

PARTENAIRES DE L'AJPO2

PARTENAIRES INSTITUTIONNELS



PARTENAIRES NON INSTITUTIONNELS



EU DE LA FIN

Mots Cachés

Dr Merouane MESSEKHER
PH chargé d'enseignement
CHU de Montpellier

Pour ce nouveau numéro, nous vous proposons de placer dans la grille les mots listés ci-dessous traduits en anglais. Enjoy !

Horizontal

- 3. crépitants
- 4. souffler
- 6. plèvre
- 8. matité
- 12. frotter
- 13. amiante
- 14. emphysème

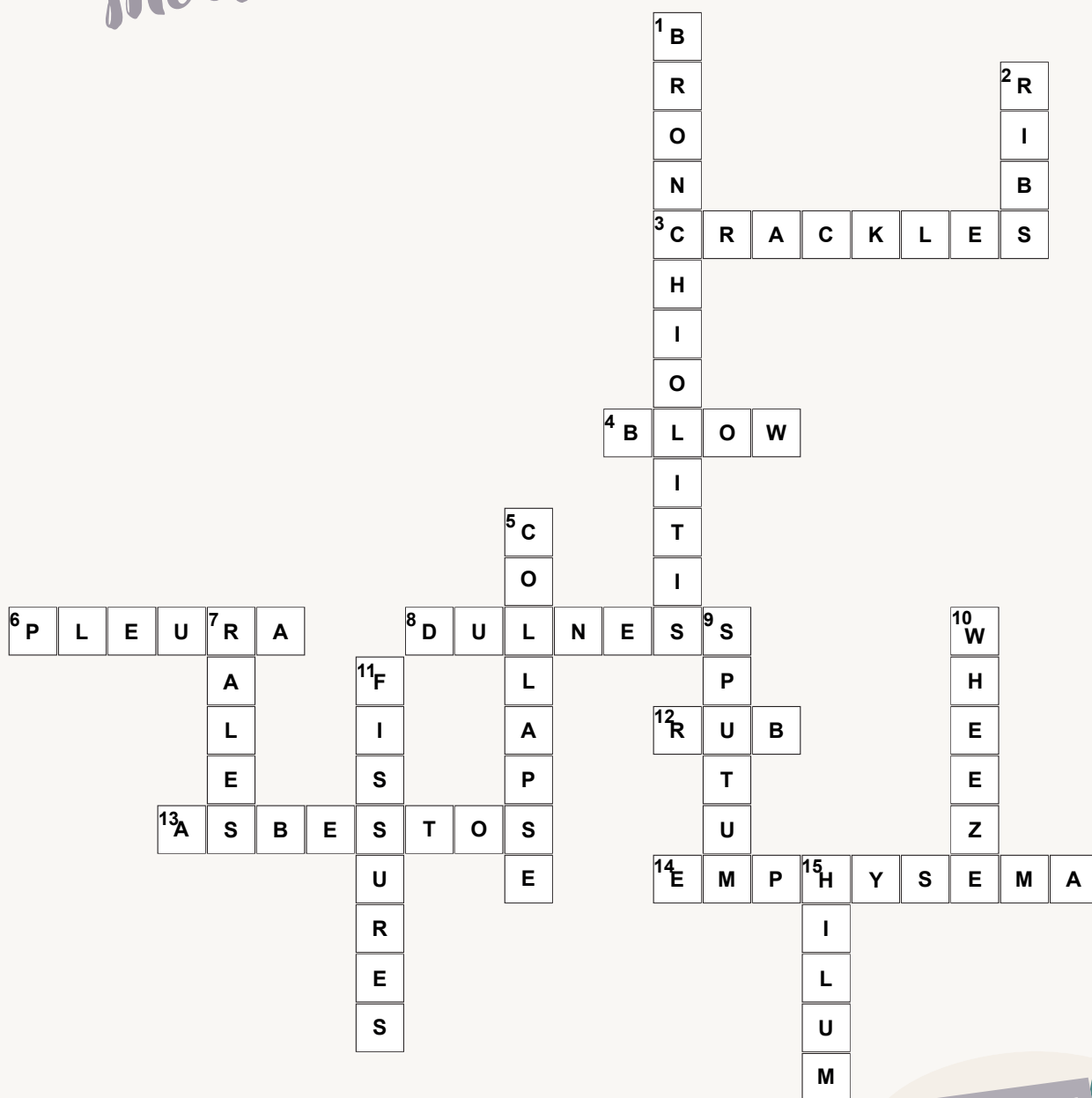
Vertical

- 1. bronchiolite
- 2. côtes
- 5. collaber
- 7. râles
- 9. expectoration
- 10. siffler
- 11. scissures
- 15. hile



Solution

Mots Cachés





LE CHU DE POITIERS EST LE DEUXIÈME CHU DE NOUVELLE-AQUITAINE ET L'HÔPITAL UNIVERSITAIRE DE RECOURS POUR L'EX RÉGION POITOU-CHARENTES.

Il assure également les soins de premier niveau pour l'ensemble du département de la Vienne, répartis sur cinq sites : Poitiers, Châtelleraut, Loudun, Lusignan et Montmorillon. Cette répartition est issue de fusions successives avec les établissements du département entre 2013 et 2021.

NOUS RECHERCHONS

UN PNEUMOLOGUE INFECTIOLOGUE OU MÉDECIN GÉNÉRALISTE

Pour travailler au sein de notre centre de lutte antituberculeuse (CLAT), rattaché au service de pneumologie.

LES PRINCIPALES MISSIONS SONT LES SUIVANTES

- Organisation des dépistages de tuberculose auprès des populations à risque.
- Consultations de suivi des patients atteints de tuberculose maladie et tuberculose latente.
- Coordination en collaboration avec l'infirmière du CLAT.
- Coordination des CLAT de l'ex Poitou-Charente.
- Responsabilité de la réalisation des BCG en délégation avec l'IDE en poste (dont 1 journée par trimestre à Châtelleraut).
- Médecin référent pour les IDE de santé au travail.
- Activités de pneumologie générale.
- Médecin responsable de l'unité d'aide au sevrage tabagique.

Par ailleurs, l'activité pourra être partagée avec le site de Châtelleraut (consultations de première fois et suivi, avis notamment).



Pour toute demande de précision, vous pouvez contacter

Docteur FABRICE CARON

✉ fabrice.caron@chu-poitiers.fr ☎ 05 49 44 49 28

ou MADAME HÉLOÏSE BAUX

✉ heloise.baux@chu-poitiers.fr



<http://www.chu-poitiers.fr/le-chu-recrute/pneumologue>



LE CENTRE DE PNEUMOLOGIE ET SOMMEIL INSPIRÊVE, situé à Aix-en-Provence,

RECRUTE

UN(E) PNEUMOLOGUE

Pour un remplacement, avec possibilité d'intégrer notre équipe en tant que salarié(e).

Rejoignez un environnement moderne et pluridisciplinaire composé de deux pneumologues, trois infirmières, deux secrétaires, et divers professionnels de santé (kinés, orthophonistes, etc.), dans des locaux entièrement rénovés.



Pourquoi nous rejoindre ?

- **Qualité de vie :** climat ensoleillé, ses paysages et sa proximité de la Méditerranée offrent un cadre de vie exceptionnel.
- **Ville dynamique :** Ambiance étudiante et culturelle stimulante.
- **Locaux modernes :** Équipements de pointe pour EFR, polygraphie, tests d'effort, etc.
- **Possibilités d'évolution :** CDD de 6 mois renouvelable avec opportunité de CDI et association.

Profil recherché : Pneumologue, sans ou avec un DIU Sommeil.

Passion pour les troubles respiratoires, la réhabilitation et la prise en charge globale des patients.

CONTACT

✉ inspireve13@gmail.com

Juliette Masseau ☎ 07.69.81.09.52



L'UGECAM PACA ET CORSE

RECHERCHE

UN MÉDECIN SPÉCIALISTE EN PNEUMOLOGIE

En CDI. À temps plein ou à temps partiel, au sein du Centre Médical Rhône-Azur, situé à Briançon.

Vous souhaitez mettre vos compétences au service des autres et travailler dans un environnement où le patient est au centre de l'attention ?

Rejoignez un acteur de santé reconnu !

Opérateur de santé de l'Assurance Maladie, l'UGECAM PACA et Corse déploie ses activités de soins, de rééducation et de réinsertion sur toute la région.

CONTACTS

Adressez votre candidature à l'IUR VALMANTE SUD Service recrutement - 42 Boulevard de la Gaye - 13009 MARSEILLE
Email : grp.recrutement.pacac@ugecam.assurance-maladie.fr

<https://www.groupe-ugecam.fr/cmra-briancon>



QUELQUES CHIFFRES

- 23 Structures sanitaires et médico-sociales.
- 1 636 lits et places.
- 8 000 usagers accompagnés chaque année.