

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

monoxyde de carbone, acétylène, méthane

ICOMAS 0,3%, 0,3%, 0,3%,

gaz médicinal comprimé

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 20 mai 2026

- Explorations fonctionnelles respiratoires
- Adulte / Enfant
- Secteur : ville et hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « le cadre des explorations fonctionnelles respiratoires principalement pour la mesure de la capacité de diffusion pulmonaire (ou facteur de transfert) et accessoirement pour la mesure des volumes pulmonaires et du débit sanguin pulmonaire. »

Place dans la stratégie thérapeutique	Cette spécialité, comme les autres les autres gaz médicaux contenant du monoxyde de carbone, est destinée à être utilisé en première intention dans le cadre des explorations fonctionnelles respiratoires à visée diagnostique.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le cadre des explorations fonctionnelles respiratoires principalement pour la mesure de la capacité de diffusion pulmonaire (ou facteur de transfert) et accessoirement pour la mesure des volumes pulmonaires et du débit sanguin pulmonaire.
Intérêt de santé publique (ISP)	ICOMAS n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Compte tenu : – du manque de données comparatives directes ou indirectes relatives aux divers gaz utilisés pour l'évaluation de la DLCO ; – des données issues de la littérature et fournies par le laboratoire et qui présentent des biais méthodologiques importants : • les tailles réduites des échantillons ; • des populations avec des pathologies très sélectionnées ; • le caractère non randomisé ou de type rétrospectif d'études, ce qui peut entraîner divers biais méthodologiques, notamment des biais de confusion et de sélection ; • l'absence de données probantes relative à la tolérance des gaz en usage diagnostique ;

	la Commission considère que ICOMAS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres gaz médicaux à usage diagnostique dans le cadre des explorations fonctionnelles respiratoires (principalement pour la mesure de la capacité de diffusion pulmonaire et, accessoirement, pour la mesure du volume pulmonaire).
Population cible	La population cible pourrait être estimée entre 581 971 patients à 145 000 patients par an.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	5
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2	Prise en charge actuelle	6
2.3	Couverture du besoin médical	10
3.	Synthèse des données	10
3.1	Données disponibles	10
3.2	Synthèse des données d'utilisation	12
3.3	Programme d'études	12
4.	Discussion	12
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	13
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	13
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	13
5.3	Service Médical Rendu	14
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	14
5.5	Population cible	15
5.6	Autres recommandations de la Commission	16
6.	Annexes	17

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mai 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	La DLCO est une technique déjà très largement utilisée en France. La présente demande d'inscription s'inscrit dans le contexte du changement de statut réglementaire, les gaz contenant du monoxyde de carbone étant passés du statut de gaz sans statut spécifique à celui de gaz médicaux disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Ce médicament est destiné à usage diagnostique uniquement. ICOMAS 0,3%, 0,3%, 0,3%, gaz médical comprimé est indiqué dans le cadre des explorations fonctionnelles respiratoires principalement pour la mesure de la capacité de diffusion pulmonaire (ou facteur de transfert) et accessoirement pour la mesure des volumes pulmonaires et du débit sanguin pulmonaire. ICOMAS 0.3%, 0.3%, 0.3%, gaz médical comprimé doit uniquement être utilisé chez les patients capables de réaliser le test, quel que soit leur âge. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	Monoxyde de carbone, acétylène, méthane (code ATC : V04C) ICOMAS 0.3%, 0.3%, 0.3%, gaz médical comprimé – 1 bouteille(s) aluminium de 10 L contenant environ 1500 litres de gaz rempli à 150 bars (CIP : 34009 551 098 6 0) – 1 bouteille(s) aluminium de 20 L contenant environ 3000 litres de gaz rempli à 150 bars (CIP : 34009 551 098 8 4)
Liste concernée	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Linde France
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale : 3 juillet 2025 (procédure de reconnaissance mutuelle).
Conditions et statuts	– Liste I – Médicament réservé à l'usage professionnel selon l'article R.5121-80 du code de la santé publique.
Posologie dans l'indication évaluée	Posologie : Le gaz médical est inhalé en une seule inspiration, qui peut être répétée à intervalles de temps cinq fois maximum par session. Mode d'administration : Ce gaz médical est destiné à être inhalé uniquement dans le cadre d'explorations fonctionnelles respiratoires. ICOMAS doit être utilisé conformément aux instructions de l'équipement de mesure utilisé. Les mesures diagnostiques doivent être effectuées par un personnel formé à la réalisation des explorations fonctionnelles respiratoires. » Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Médicament à visée diagnostique.

Mécanisme d'action	Un gaz utilisé à des fins diagnostiques pour évaluer la capacité de transfert du carbone est composé de deux types de gaz : le monoxyde de carbone et un gaz inerte. Au cours du test, le patient inspire ce mélange gazeux puis reste en apnée afin de permettre au monoxyde de carbone de se fixer ; le gaz est ensuite expiré. La différence entre les concentrations de gaz inspiré et expiré, comparée à une valeur prédite, permet d'estimer la quantité de monoxyde de carbone traversant les alvéoles et ainsi la capacité de transfert pulmonaire. Le gaz inerte joue le rôle de traceur, ne réagissant pas avec l'organisme. Cette exposition au monoxyde de carbone et au gaz traceur n'est pas susceptible de provoquer des effets biologiques lorsque le produit est utilisé comme indiqué.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, ICOMAS est pris en charge dans les pays suivants : Allemagne, Pays-Bas, Belgique, Espagne.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 6 mai 2026. • Date d'adoption : 20 mai 2026. – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) regroupent un ensemble d'examens qui permettent de caractériser les pathologies pulmonaires ou extrapulmonaires entraînant des altérations de la fonction respiratoire. Elles précisent le type d'anomalie ventilatoire (obstructive intra- ou extrathoracique, ou restrictive) au cours d'une maladie respiratoire, ou d'une maladie extrathoracique susceptible de retentir sur la fonction respiratoire. Dans le cadre d'un bilan préopératoire, les EFR permettent d'apprécier les risques per ou postopératoires. Ces examens servent également à détecter des troubles ventilatoires chez des personnes ayant des facteurs de risque respiratoire, ainsi qu'à surveiller l'efficacité des mesures de prévention ou de traitement.

La capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO)

La capacité de diffusion pulmonaire (DLCO) est un indicateur de la fonction pulmonaire qui mesure la capacité des poumons à transférer le monoxyde de carbone (CO) du sang vers les alvéoles. L'examen est réalisé avec expiration complète, suivie d'une inspiration rapide d'un mélange gazeux contenant une très faible concentration de monoxyde de carbone et un gaz traceur. Une apnée d'environ 10 secondes est maintenue, puis une expiration contrôlée est effectuée dans l'appareil. L'analyse des gaz permet d'évaluer le transfert alvéolo-capillaire du CO. Il s'agit d'un examen non invasif, indolore, de courte durée.

La réduction du transport du gaz entre les espaces alvéolaires et le sang capillaire alvéolaire peut être due à une réduction de la surface alvéolaire, à des propriétés anormales de la membrane alvéolo-capillaire ou à une réduction du volume sanguin capillaire pulmonaire. En pratique, la DLCO est essentielle pour diagnostiquer et surveiller diverses maladies respiratoires :

- Dyspnées d'origine inconnue,
- Dyspnée disproportionnée,

- Exploration du mécanisme de la dyspnée ou d'une intolérance à l'effort en cas bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO),
- Suivi des patients avec pneumopathies interstitielles diffuses (PID) et/ou hypertension artérielle pulmonaire (HTAP),
- Bilan préopératoire.

La mesure de la capacité de diffusion pulmonaire (ou facteur de transfert) et la mesure des volumes pulmonaires sont inscrites à la classification commune des actes médicaux (CCAM) sous plusieurs codes (GLQD001, GLQD003, GLQD007, YYYY076, YYYY089)¹.

2.2 Prise en charge actuelle

Recommandations internationales

La Société européenne de pneumologie (ERS) et la Société américaine de pneumologie (ATS) ont élaboré conjointement des standards internationaux constituant des référentiels de pratique des explorations fonctionnelles respiratoires en France :

- Standardisation de la mesure de l'absorption du monoxyde de carbone par la méthode de l'inspiration unique²
- Normes pour la mesure de l'absorption du monoxyde de carbone par la méthode de l'inspiration unique³
- Normes techniques sur les stratégies d'interprétation des tests fonctionnels respiratoires de routine⁴
- Standardisation de la mesure des volumes pulmonaires⁵

Ces recommandations précisent que « le gaz test doit contenir une faible concentration de monoxyde de carbone et un gaz traceur inerte ». Elles indiquent également « un gaz traceur est utilisé pour déterminer le volume alvéolaire ». Enfin, elles stipulent que « le gaz traceur doit être relativement insoluble et biologiquement inerte ».

Les normes techniques relatives aux stratégies d'interprétation des EFR ont été définies par un groupe de travail conjoint des sociétés européenne et américaine de pneumologie (ERS/ATS, 2022). La sévérité de l'altération de la fonction pulmonaire évaluée par la DLCO se définit ainsi :

- Légère : DLCO > 60 % de la valeur prédite et < limite inférieure de la normale
- Modérée : DLCO entre 40 et 60 % de la valeur prédite
- Sévère : DLCO < 40 % de la valeur prédite

Au total, ces recommandations convergent pour établir que l'utilisation conjointe d'un gaz diffusible (monoxyde de carbone) et d'un gaz traceur inerte constitue un élément indispensable à la mesure de la DLCO, conditionnant la détermination du volume alvéolaire et, par conséquent, la validité et l'interprétation clinique de cet examen.

¹ Classification disponible sur le site de l'Assurance maladie : <https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/trouver-un-acte/fiche-abregee.php?code=YYYY076>

² MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. Eur Respir J. 2005;26(4):720-735.

³ Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. Eur Respir J. janv 2017;49(1):1600016.

⁴ Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. Eur Respir J. 2022;60(1):2101-499.

⁵ Bhakta NR, McGowan A, Ramsey KA, Borg B, Kivastik J, Knight SL, et al. European Respiratory Society/American Thoracic Society technical statement: standardisation of the measurement of lung volumes, 2023 update. Eur Respir J. 2023;62(4):2201519.

Recommandations nationales

Les recommandations pour la pratique clinique concernant les EFR établies par la Société de pneumologie de langue française (SPLF)⁶ positionnent les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) comme des examens de référence, indispensables au diagnostic, à l'évaluation de la sévérité et au suivi des pathologies respiratoires. La spirométrie constitue l'examen de première intention, notamment pour objectiver un trouble ventilatoire obstructif dans l'asthme et la BPCO, avec mesure du VEMS, de la capacité vitale et du rapport VEMS/CV. Les EFR ne permettent pas, isolément, d'établir un diagnostic et doivent être interprétées en intégrant les données cliniques et radiologiques.

La mesure de la capacité de diffusion du CO (DLCO) est recommandée pour l'évaluation des atteintes alvéolo-capillaires, en particulier dans les pathologies interstitielles et les situations à retentissement respiratoire diffus.

Les EFR occupent également une place structurante dans le bilan préopératoire respiratoire et peuvent être réalisées chez le sujet âgé, sous réserve d'adaptations appropriées.

La qualité de réalisation et d'interprétation des EFR, dont la mesure de la DLCO, doit respecter les standards techniques internationaux afin d'en garantir la fiabilité et la reproductibilité.

Plusieurs PNDS précisent la place de la mesure de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone pour l'évaluation de la sévérité du retentissement fonctionnel, l'évolution, le suivi et la prise en charge de différentes maladies :

- PNDS Hypertension artérielle pulmonaire⁷
- PNDS Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent⁸
- PNDS Dermatomyosite de l'enfant et de l'adulte⁹
- PNDS Pneumopathies interstitielles diffuses de l'enfant¹⁰
- PNDS Fibrose pulmonaire idiopathique¹¹
- PNDS Maladies héréditaires du métabolisme du surfactant¹²
- PNDS Sclérodémie Systémique¹³

⁶ Société de pneumologie de langue française (SPLF). Recommandations pour la pratique clinique concernant les explorations fonctionnelles respiratoires 2008–2010. Rev Mal Respir. 2011;28(9):1183-1192. doi:10.1016/j.rmr.2011.07.004.

⁷ Haute Autorité de Santé (HAS). Protocole national de diagnostic et de soins – Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Saint-Denis La Plaine (France) : HAS ; 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/respi-fil_pnds_htap_2020.pdf

⁸ Haute Autorité de Santé (HAS). Protocole national de diagnostic et de soins : Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent. Saint-Denis La Plaine (France) : HAS ; 2024. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-05/pnds_syndromes_drepanocytaires_majeurs_enfant_adolescent.pdf

⁹ Haute Autorité de Santé (HAS). Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Dermatomyosite de l'enfant et de l'adulte. Centre de Référence pour les Maladies Rhumatologiques et Inflammatoires Rares Pédiatriques. Centre de Référence des Pathologies Neuromusculaires. Juillet 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-09/pnds_-_dermatomyosite_de_l'enfant_et_de_l'adulte.pdf

¹⁰ Haute Autorité de Santé (HAS). Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Pneumopathies interstitielles diffuses de l'enfant. Centre de Référence des Maladies Respiratoires Rares RespiRare. Octobre 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/pneumopathies_interstitielles_diffuses_de_l'enfant_-_pnds.pdf

¹¹ Haute Autorité de Santé (HAS). Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Fibrose pulmonaire idiopathique. Centre de Référence des maladies pulmonaires rares – OrphaLung. Juillet 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/pnds_fibrose_pulmonaire_idiopathique.pdf

¹² Haute Autorité de Santé (HAS). Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Maladies héréditaires du métabolisme du surfactant. Centre de Référence des Maladies Respiratoires Rares RespiRare. Juin 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds_maladies_hereditaires_metabolisme_surfactant.pdf

¹³ Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Sclérodémie Systémique. Centre de référence des maladies auto-immunes et systémiques rares du Nord et du Nord-Ouest CeRAINO. Centre de référence des maladies auto-immunes et systémiques rares d'Ile-de-France. Filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares FAI2R. 2017 (révision mai 2022). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-07/pnds_sclerodermie_systemique.pdf

- PNDS Nécrolyse épidermique de l'adulte¹⁴

Selon les recommandations de la HAS, la DLCO est positionnée comme un examen d'exploration de référence de la fonction d'échanges gazeux. Ainsi, il est indiqué que la DLCO « permet d'évaluer la capacité de diffusion du monoxyde de carbone à travers la membrane alvéolo-capillaire », traduisant son rôle central dans l'exploration des anomalies de diffusion. Par ailleurs, elles précisent que la DLCO « contribue à l'évaluation de l'atteinte de la membrane alvéolo-capillaire », notamment dans les pathologies interstitielles diffuses, et qu'elle « participe à l'évaluation de la sévérité de l'atteinte respiratoire ». Enfin, dans le cadre de l'évaluation préopératoire respiratoire, la DLCO est décrite comme un paramètre permettant « d'apprécier le risque opératoire », en complément des volumes pulmonaires et des débits bronchiques.

→ **Devant toute pneumopathie interstitielle diffuse (PID) ou fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)**

Selon les recommandations pour la pratique clinique de la SPLF concernant les EFR :

- une mesure des volumes statiques et dynamiques ainsi que de la DLCO est recommandée lors du bilan initial, la diminution de la DLCO est souvent l'anomalie la plus précoce ;
- une surveillance EFR incluant au minimum la mesure de la capacité vitale (CV) et de la DLCO chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique peut être recommandée au minimum tous les six mois.

→ **Devant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)**

Selon le guide du parcours de soins bronchopneumopathie chronique obstructive de la HAS¹⁵, la DLCO, la pléthysmographie et les gaz du sang entrent dans le bilan de l'évaluation de la sévérité de la BPCO et son contrôle (si dissociation entre la clinique et les signes fonctionnels, suspicion de forme sévère ou très sévère, déclin rapide du volume maximal expiré).

→ **Devant une hypertension pulmonaire artérielle (HTAP) avec signes manifestes d'atteinte veineuse/capillaire**

Selon le PNDS de l'hypertension artérielle pulmonaire, le diagnostic s'appuie sur un ensemble de critères. Il est généralement suspecté en présence d'anomalies détectées à l'imagerie, telles que au moins deux des signes suivants : épaississement des septa interlobulaires, nodules flous centro-lobulaires ou adénopathies médiastinales. Une diminution significative de la DLCO ainsi qu'une hypoxémie profonde, bien que non systématique, constituent également des éléments évocateurs du diagnostic.

→ **Dans le bilan préopératoire de l'adulte**

Selon les recommandations pour la pratique clinique de la SPLF concernant les EFR :

- Il est recommandé de réaliser une EFR (volumes pulmonaires, débits bronchiques, DLCO, gaz du sang) en cas de chirurgie d'exérèse pulmonaire ;
- Il est recommandé de réaliser une EFR (volumes pulmonaires, débits bronchiques, gaz du sang) en cas de chirurgie de la tête et du cou et artérielle périphérique ;

¹⁴ Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Centre de référence des dermatoses bulleuses toxiques et toxidermies graves TOXIBUL Nécrolyse épidermique de l'adulte (Syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell). Mise à jour septembre 2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-11/pnds_lyell_2023_version_finale_has.pdf

¹⁵ Haute Autorité de santé. Guide du parcours de soins – Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/app_323_guide_bpco_actu_2019_vf.pdf

- Quel que soit les antécédents respiratoires du patient, il est recommandé de pratiquer une EFR (volumes pulmonaires, débits bronchiques, gaz du sang) en cas de chirurgie abdominale haute ;
- Il est recommandé de pratiquer une EFR (volumes pulmonaires, débits bronchiques, DLCO, gaz du sang) quel que soit le type de chirurgie, si l'un des facteurs de risque indépendants suivants est présent : tabagisme supérieur à 20 paquets-années, patients en classe ASA III (perturbation sévère d'une grande fonction, en relation avec l'affection chirurgicale ou une autre affection) et IV (risque vital du fait de l'atteinte d'une grande fonction), BPCO, insuffisance cardiaque, âge supérieur à 60 ans et en cas de dépendance fonctionnelle totale.

Au total, ces recommandations convergent pour considérer la DLCO comme un examen fonctionnel clé, permettant d'évaluer les altérations des échanges gazeux, de contribuer à la caractérisation et à la sévérité des atteintes pulmonaires, et de participer à l'évaluation du risque dans certaines situations cliniques, notamment préopératoires.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Comparateurs médicamenteux

Les comparateurs médicamenteux sont les autres gaz médicaux contenant du monoxyde de carbone et destiné à être utilisé dans le cadre des explorations fonctionnelles respiratoires à visée diagnostique (principalement pour la mesure de la capacité de diffusion pulmonaire et, accessoirement, pour la mesure du volume pulmonaire).

Spécialité Laboratoire	Composition pour une bouteille		Date de l'AMM	Evaluation par la CT / Prise en charge
Mélange CO / C2H2 / CH4				
LUNPLORO 0,3% / 0,3% / 0,3%, gaz médicinal comprimé	Monoxyde de carbone	0,3%	16/11/2023	En cours d'évaluation
	Méthane	0,3%		
	Acétylène	0,3%		
Mélange CO / He				
HELIUM/MONOXYDE DE CARBONE LINDE 9,3%/0,28%, gaz médicinal comprimé	Monoxyde de carbone	0,28%	21/07/2025	En cours d'évaluation
	Hélium	9,3%		
APULCO 0,28% / 14%, gaz mé- dical comprimé	Monoxyde de carbone	0,28%	22/08/2022	En cours d'évaluation
	Hélium	18%		
VEOPLORE 14%/0,28%, gaz médicinal comprimé	Monoxyde de carbone	0,28%	08/11/2023	En cours d'évaluation
	Hélium	14%		
VEOPLORE 9.5%/0,28%, gaz médicinal comprimé	Monoxyde de carbone	0,28%	08/11/2023	En cours d'évaluation
	Hélium	9,5%		
AELIORA 0,25 % (v/v) / 10 % (v/v), gaz médicinal comprimé	Monoxyde de carbone	0,25%	21/07/2025	En cours d'évaluation
	Hélium	10 %		
AELIORA 0,25 % (v/v) / 10 % ou 18% (v/v), gaz médicinal com- primé	Monoxyde de carbone	0,25%	21/07/2025	En cours d'évaluation
	Hélium	10 % ou 18 %		

→ Comparateurs non médicamenteux

D'autres techniques peuvent être utilisées pour mesurer les volumes pulmonaires :

- Pléthysmographie pour mesurer des volumes pulmonaires mobilisables et non mobilisables
- Imagerie médicale (radiologie thoracique conventionnelle, tomодensitométrie, IRM)

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement couvert par les autres gaz médicaux contenant du monoxyde de carbone et destinés à être utilisés dans le cadre des explorations fonctionnelles respiratoires.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'efficacité et la tolérance des gaz médicaux à base de monoxyde de carbone sont principalement fondées sur un usage bien établi rapporté dans les recommandations nationales et internationales décrites dans le chapitre 2.2. Leur intérêt clinique dans le cadre de la mesure de la DLCO repose également sur ces recommandations.

Les données disponibles dans la littérature mentionnées dans cet avis permettent d'apprécier la nature et la composition des gaz utilisés pour mesurer la capacité de transfert ainsi que leurs différentes indications.

Le laboratoire a effectué une recherche bibliographique portant sur l'utilisation de la DLCO au cours des dix dernières années. Cette analyse a permis d'identifier un total de 52 publications, dont la liste complète figure en annexe 1. Cependant, elles ne seront pas toutes détaillées en raison de limites méthodologiques importantes :

- elles ne fournissent pas de données comparatives sur l'efficacité et la tolérance permettant de distinguer les différents gaz avec un niveau de preuve satisfaisant ;
- les tailles d'échantillon sont réduites, et concernent des populations très sélectionnées ;
- certaines études sont non randomisées ou de type rétrospectif, ce qui peut entraîner divers biais méthodologiques, notamment des biais de confusion et de sélection ;
- elles ne présentent pas d'informations probantes relative à la tolérance des gaz en usage diagnostique.

Données relatives à la composition et à l'utilisation des gaz médicaux pour mesurer la DLCO

L'utilisation de l'hélium et du méthane comme gaz traceurs dans le cadre de la mesure de la DLCO a été décrite dans plusieurs études rapportées dans une publication du groupe de travail ERS/ATS¹⁶. Le taux de monoxyde de carbone était toujours fixé à 0,3% alors que le taux d'hélium utilisé se situait généralement entre 1,5 et 15% (cf.

Tableau 1).

Tableau 1 : Mélanges gazeux inspirés utilisés lors des mesures de l'absorption normale de monoxyde de carbone (CO) pour les équations de référence couramment utilisées

Mélange gazeux
1,5 % He, (FI,O ₂ 0,20)

¹⁶ MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. Eur Respir J. 2005;26(4):720-735. doi:10.1183/09031936.05.00034905.

14–15 % He, (FI,O ₂ 0,18)
10 % He, 18 % O ₂
10 % He, 25 % O ₂
10 % He, 20 % O ₂
10 % He, 21 % O ₂
13 % He, 18 % O ₂
0,3 % CH ₄ , 0,3 % C ₂ H ₂ , (FI,O ₂ 0,20)

10 % He

He : hélium ; FI,O₂ : fraction d'oxygène inspirée ; CH₄ : méthane ; C₂H₂ : acétylène. Tous les mélanges contiennent en plus 0,3 % de CO.

Selon les normes ERS/ATS¹⁶, le ratio recommandé pour les gaz utilisés pour la DLCO est de 0,3 % de monoxyde de carbone (CO), 21 % d'oxygène, un gaz traceur inerte (hélium, méthane ou acétylène selon l'appareil) et un complément d'azote.

Une étude¹⁷ a démontré qu'il n'y a pas de différence dans la mesure de la DLCO entre l'utilisation de l'hélium et celle du méthane chez des sujets en bonne santé ou des patients atteints de BPCO.

Données relatives à l'évaluation de la fonction pulmonaire par la DLCO dans les différentes indications

Les données mentionnées ci-dessous confirment l'intérêt de la DLCO pour apprécier la gravité et le pronostic, notamment dans les pneumopathies interstitielles, la BPCO, l'hypertension pulmonaire et le cancer du poumon.

Dans les pneumopathies interstitielles diffuses (PID), l'évaluation de fonction pulmonaire dans les PID associés la sclérose systémique par la spirométrie (capacité vitale forcée et le volume expiratoire maximal) et par la DLCO a été décrite dans une revue systématique¹⁸. Parmi les 169 études, 71 définissaient un critère principal fondé sur une EFR. Si le pourcentage de la DLCO prédite ne représentait qu'une faible proportion des critères principaux (11,3 %), il constituait un critère important dans les années 1980–1990, avant d'être dépassé à partir du milieu des années 2000 par le pourcentage de la capacité vitale forcée prédite (70,4 % des études).

Dans la BPCO, une méta-analyse¹⁹ a montré que le pourcentage prédit de DLCO était une mesure qui permettait d'évaluer la gravité et le pronostic de la BPCO selon plusieurs critères (risque d'exacerbation, de mortalité, de prédominance de l'emphysème et de présence d'hypertension pulmonaire). La DLCO prédite était plus faible chez les patients atteints de BPCO de stade III-IV par rapport aux patients de stade I-II.

Dans les HTAP, une DLCO faible (< 45% de la valeur prédite) en présence de tests de fonction pulmonaire normaux peut être observée dans l'HTAP associée à la sclérose systémique, la maladie veino-

¹⁷ Salvador-Ong R, Dijkers E, van Steenwijk R, et al. Single-breath diffusion: comparison between helium and methane as tracer gases in COPD and healthy controls. Eur Respir J 2014; 44: Suppl. 58, P1271.

¹⁸ Caron M, Hoa S, Hudson M, Schwartzman K, Steele R. Pulmonary function tests as outcomes for systemic sclerosis interstitial lung disease. Eur Respir Rev. 2018;27(148):170102. doi:10.1183/16000617.0102-2017.

¹⁹ Ni Y, Yu Y, Dai R, Shi G. Diffusing capacity in chronic obstructive pulmonary disease assessment: a meta-analysis. Chronic Respir Dis. 2021;18:14799731211056340. doi:10.1177/14799731211056340.

occlusive pulmonaire, ainsi que dans d'autres phénotypes de l'HTAP²⁰. Selon une étude rétrospective²¹, une DLCO faible (<45% de la valeur prédite) est associée à un mauvais pronostic dans l'HTAP.

Dans le cancer du poumon, la DLCO est un marqueur pronostique de survie à long terme après chirurgie du cancer du poumon. Dans une étude prospective²² réalisée chez 546 patients opérés pour un cancer du poumon, une DLCO plus faible était associée à une diminution de la survie pour des causes autres que le cancer au sein des cancers du poumon de stade I.

Les données de tolérance

La toxicité des gaz médicaux est due principalement à la formation de carboxyhémoglobine (COHb). Il a été démontré dans une étude²³ qu'un test en apnée unique avec 0,3 % (3 000 ppm) de monoxyde de carbone entraîne une augmentation des taux de COHb de moins de 1 %. Son taux normal rapporté est inférieur à 3 % chez les non-fumeurs et compris entre 3 % et 8 % chez les fumeurs²⁴.

Pour l'ensemble de ces gaz, on note que l'hélium est biologiquement inerte et n'est pas absorbé par l'organisme, de même le méthane (CH₄) et l'acétylène (C₂H₂) sont absorbés et expirés sans subir de modification.

Les données du PGR

Sans objet.

Les données du RCP

Le RCP précise qu'en cas d'inhalations répétées du gaz médicinal sur une courte période, le risque d'augmentation du taux de carboxyhémoglobine doit être pris en considération. De même, l'inhalation du gaz médicinal de façon continue ou de façon répétée et rapprochée sur une période plus longue peut entraîner une augmentation du taux de carboxyhémoglobine.

Chez les patients ayant des antécédents de coronaropathie, il existe un risque de sous-décalage du segment ST induite par le CO.

3.2 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.3 Programme d'études

Sans objet.

²⁰ Hoeper MM, Dwivedi K, Pausch C, et al. Phenotyping of idiopathic pulmonary arterial hypertension: A registry analysis. *Lancet Respir Med* 2022;10:937–948.

²¹ Trip P, Nossent EJ, de Man FS, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1575-1585. doi:10.1183/09031936.00184412.

²² Liptay MJ, Basu S, Hoaglin MC, Freedman N, Faber LP, Warren WH, Hammoud ZT, Kim AW. Diffusion lung capacity for carbon monoxide (DLCO) is an independent prognostic factor for long-term survival after curative lung resection for cancer. *J Surg Oncol*.

²³ Frey TM, Crapo RO, Jensen RL & Elliott CG (1987) Diurnal variation of the diffusing capacity of the lung: is it real? *Am Rev Respir Dis* 136: 1381-4.

²⁴ Marshall MD, Kales SN, Christiani DC, Goldman RH. Are reference intervals for carboxyhemoglobin appropriate? A survey of Boston area laboratories. *Clin Chem*. 1995;41:1434-8.

4. Discussion

La demande d'inscription des gaz médicaux à base de monoxyde de carbone, dont ICOMAS, dans le cadre des explorations fonctionnelles respiratoires à visée diagnostique (principalement pour la mesure de la capacité de diffusion pulmonaire et accessoirement, pour la mesure du volume pulmonaire s'appuie principalement sur les recommandations nationales de la HAS et de la SPLF, et internationales ERS/ATS, ainsi que sur des publications d'études cliniques.

Compte tenu :

- de la mise en œuvre de normes et de procédures de standardisation établies par des recommandations internationales l'ERS/ATS reposant sur une méthode de référence pour la mesure de la DLCO ;
- des recommandations publiées par la SPLF et la HAS, dont les PNDS, relatives à l'utilisation de la DLCO dans diverses indications cliniques dans le cadre des EFR ;
- des données disponibles dans littérature confirmant l'intérêt de la DLCO pour apprécier la gravité et le pronostic, notamment dans les pneumopathies interstitielles, la BPCO, l'hypertension pulmonaire et le cancer du poumon ;
- de l'usage bien établi de ces gaz en pratique clinique depuis plusieurs dizaines d'années ;
- du caractère non invasif, indolore, de courte durée d'un examen de mesure de la DLCO ;
- de l'absence de signaux de tolérance comme indiqué dans le RCP du produit ;

Mais aussi des limites suivantes :

- le manque de données comparatives directes ou indirectes relatives aux divers gaz utilisés pour l'évaluation de la DLCO ;
- les données disponibles dans la littérature présentant des biais méthodologiques importants :
 - les tailles réduites d'échantillons ;
 - des populations avec des pathologies très sélectionnées ;
 - le caractère non randomisé ou de type rétrospectif d'études, ce qui peut entraîner divers biais méthodologiques, notamment des biais de confusion et de sélection ;
 - l'absence de données probantes relative à la tolérance des gaz en usage diagnostique.

Compte tenu de ces données et de leurs limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire des gaz médicaux sur le diagnostic et le suivi de la fonction respiratoire par la mesure de la capacité de diffusion et du volume capillaire pulmonaire.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Cette spécialité, comme les autres les autres gaz médicaux contenant du monoxyde de carbone, est destinée à être utilisé en première intention dans le cadre des explorations fonctionnelles respiratoires à visée diagnostique.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les autres gaz médicaux contenant du monoxyde de carbone et destinés à être utilisés dans le cadre des explorations fonctionnelles respiratoires à visée diagnostique.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ La DLCO est principalement indiquée dans le diagnostic, de maladies graves et invalidantes comme les pneumopathies interstitielles, la bronchopneumopathie obstructive et l'hypertension artérielle pulmonaire. Celles-ci peuvent engager le pronostic vital et ont un impact négatif sur la qualité de vie des patients.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée diagnostique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il s'agit d'un gaz à usage diagnostique de première intention dans le cadre des explorations fonctionnelles respiratoires au regard des autres gaz disponibles et des autres tests disponibles (cf. section 5.1).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des maladies visées et de leur prévalence ;
- du besoin médical couvert ;
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur le parcours de soin et de vie pour le patient ou son entourage ;

ICOMAS n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ICOMAS est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'ICOMAS sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

- ➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la mise en œuvre de normes et de procédures de standardisation établies par des recommandations internationales l'ERS/ATS reposant sur une méthode de référence pour la mesure de la DLCO ;

- des recommandations publiées par la SPLF et la HAS, dont les PNDS, relatives à l'utilisation de la DLCO dans diverses indications cliniques dans le cadre des EFR ;
- des données disponibles dans littérature confirmant l'intérêt de la DLCO pour apprécier la gravité et le pronostic, notamment dans les pneumopathies interstitielles, la BPCO, l'hypertension pulmonaire et le cancer du poumon ;
- de l'usage bien établi de ces gaz en pratique clinique depuis plusieurs dizaines d'années ;
- du caractère non invasif, indolore, de courte durée d'un examen de mesure de la DLCO ;
- de l'absence de signaux de tolérance comme indiqué dans le RCP du produit ;

Mais aussi des limites suivantes :

- le manque de données comparatives directes ou indirectes relatives aux divers gaz utilisés pour l'évaluation de la DLCO ;
- les données issues de la littérature et fournies par le laboratoire présentent des biais méthodologiques importants :
 - les tailles réduites des échantillons ;
 - des populations avec des pathologies très sélectionnées ;
 - le caractère non randomisé ou de type rétrospectif d'études, ce qui peut entraîner divers biais méthodologiques, notamment des biais de confusion et de sélection ;
 - l'absence de données probantes relative à la tolérance des gaz en usage diagnostique ;

La Commission considère que ICOMAS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres gaz médicaux à usage diagnostique dans le cadre des explorations fonctionnelles respiratoires (principalement pour la mesure de la capacité de diffusion pulmonaire et, accessoirement, pour la mesure du volume pulmonaire).

5.5 Population cible

La population cible correspond à tous les patients, adultes et enfants, chez lesquels sont réalisées les tests diagnostiques de la fonction pulmonaire : détermination de la capacité de diffusion/du facteur de transfert en tant que paramètre principal et estimation du volume pulmonaire et du débit sanguin pulmonaire en tant que paramètres supplémentaires.

Dans le secteur libéral (cabinets de ville, cliniques privées, centres de santé), selon les données de l'Assurance-Maladie, environ 430 764 actes de mesure du transfert de monoxyde de carbone, en état stable, en apnée, en inspiration unique ou en réinspiration (code YYYY076) ont été pratiqués en 2024 (code YYYY076) 2024²⁵. Dans le secteur public, selon les données de l'agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH)²⁶, le nombre d'actes codés YYYY076 a été estimé à 71 813 actes en 2024. Au total, 502 577 actes YYYY076 ont été réalisés en 2024 en France.

Le nombre d'actes de mesure de la DLCO réalisés sous d'autres codes, ainsi que ceux relatifs à la mesure du volume capillaire pulmonaire, selon la classification CCAM (GLQD00, GLQD003, GLQD007, YYYY089) est plus faible et peut être estimé à 30 549 actes au total en 2024 par l'assurance maladie et 48 845 actes selon les données de l'ATIH en 2024.

²⁵ Assurance Maladie : données des actes techniques de la CCAM 2025 disponibles sur : <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/actes-techniques-ccam>

²⁶ Plateforme de restitution des données des établissements de santé (ScanSanté) : MCO actes CCAM par établissements en 2024 disponible sur : <https://www.scansante.fr/open-ccam-2024>

Au total, 581 971 actes de mesure de DLCO et de volume capillaire pulmonaires par mesures de la capacité de transfert pulmonaire été réalisés en 2024 en France dans les secteurs publique et privé.

La fréquence de suivi par bilan selon les PNDS peut être très variable en fonction des indications allant d'une ou deux fois par an dans la HTAP⁷ à 4 visites annuelle pour la PID¹⁰. Ainsi, la population cible pourrait être estimé entre 581 971 à 145 000 patients.

La population cible pourrait être estimée entre 581 971 patients à 145 000 patients par an.

5.6 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

6. Annexes

Annexe 1 : Liste des études fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande

1. Katz, 2018
Katz S, et al. The effect of body position on pulmonary function: a systematic review. BMC Pulm Med. 2018. PMID: 30305051.
2. Lamers, 2021
Lamers OAC, et al. Treatment strategies for GLILD in common variable immunodeficiency. Front Immunol. 2021. PMID: 33936030.
3. Caron, 2018
Caron M, et al. Pulmonary function tests as outcomes for systemic sclerosis interstitial lung disease. Eur Respir Rev. 2018. PMID: 29769294.
4. Donnelly, 2024
Donnelly R, et al. Meta-analysis of [18F]FDG-PET/CT in pulmonary sarcoidosis. Eur Radiol. 2024. PMID: 39044038.
5. Gibbons, 2025
Gibbons JTD, et al. Lung volumes, gas transfer and oscillometry after preterm birth. Eur Respir Rev. 2025. PMID: 40436611.
6. Shi, 2020
Shi H, et al. Efficacy of combined pirfenidone and N-acetylcysteine therapy. BMC Pulm Med. 2020. PMID: 32380989.
7. Zha, 2019
Zha W, et al. 3D isotropic functional imaging of cystic fibrosis using oxygen-enhanced MRI. Radiology. 2019. PMID: 30351258.
8. Jat, 2023
Jat KR, et al. Lung function tests in infants and children. Indian J Pediatr. 2023. PMID: 37261706.
9. Barkous, 2024
Barkous B, et al. Routine pulmonary lung function tests: interpretative strategies. Chron Respir Dis. 2024. PMID: 39644209.
10. Belloli, 2016
Belloli EA, et al. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia. Respirology. 2016. PMID: 26564810.
11. Žarković, 2025
Žarković M, et al. Assessing pulmonary function in children after cancer treatment. JMIR Res Protoc. 2025. PMID: 40198919.
12. Torre-Bouscoulet, 2018
Torre-Bouscoulet L, et al. Abnormal pulmonary function tests predict radiation-induced pneumonitis in non-small cell lung cancer. Respir Res. 2018. PMID: 29690880.
13. Okuda, 2025
Okuda R, et al. Prognostic prediction for newly diagnosed idiopathic interstitial pneumonia patients: JIPS registry. Respir Investig. 2025. PMID: 40101437.
14. Adams, 2023
Adams H, et al. [89Zr]-immuno-PET prediction of response to rituximab in interstitial lung disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2023. PMID: 36826476.

15. Medusa, 2025
Medusa PM, et al. Predictive role of pulmonary function tests in lung toxicity: PRELUDIO trial. Lung Cancer. 2025. PMID: 40592200.
16. Dupuy, 2015
Dupuy DE, et al. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in medically inoperable patients. Cancer. 2015. PMID: 26096694.
17. Gefter, 2021
Gefter WB, et al. Pulmonary functional imaging: state-of-the-art clinical applications. Radiology. 2021. PMID: 33847518.
18. Gernhold, 2024
Gernhold L, et al. Hypercapnia and lung function in COPD. BMC Pulm Med. 2024. PMID: 39014325.
19. Kia, 2016
Kia L, et al. Utility of pulmonary function tests in predicting outcomes following liver transplantation. Liver Transpl. 2016. PMID: 26929108.
20. Song, 2025
Song XY, et al. Machine learning for diffusion abnormalities in overweight and obese subjects. BMC Med Inform Decis Mak. 2025. PMID: 40598421.
21. Milad, 2025
Milad N, et al. Lung ultrasound for usual and non-specific interstitial pneumonia progression assessment. BMC Pulm Med. 2025. PMID: 39789530.
22. Ferrari, 2015
Ferrari M, et al. Short-term effects of nicotine-free electronic cigarette. BMC Pulm Med. 2015. PMID: 26459355.
23. Sawata, 2016
Sawata T, et al. Influence of smoking in non-specific interstitial pneumonia. Intern Med. 2016. PMID: 27746429.
24. Akkurt, 2025
Akkurt ES, et al. Is pulmonary Langerhans cell histiocytosis really rare? Medicine (Baltimore). 2025. PMID: 40797453.
25. Lopes, 2015
Lopes AJ, et al. Impact of bronchiectasis etiologies on pulmonary function tests. Clin Med Res. 2015. PMID: 25380609.
26. Di Marco, 2017
Di Marco F, et al. Cardiopulmonary exercise testing to detect obstructive pattern in symptomatic smokers. Respir Med. 2017. PMID: 28502420.
27. Tan, 2024
Tan L, et al. Comprehensive appraisal of lung function in young COPD patients. BMC Pulm Med. 2024. PMID: 39049038.
28. Duarte, 2024
Duarte AC, et al. Antifibrotics in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: real-world data. ARP Rheumatol. 2024. PMID: 39368099.
29. Lee, 2024
Lee KA, et al. Effect of abatacept versus csDMARDs on rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. Korean J Intern Med. 2024. PMID: 39252490.

30. Baldi, 2021
Baldi BG, et al. Pulmonary artery to aorta ratio and pulmonary hypertension in diffuse cystic lung diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2021. PMID: 34160461.
31. Gvozdenovic, 2020
Gvozdenovic BS, et al. Predictors of cough-specific and generic quality of life in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2020. PMID: 33093779.
32. Jakobsson, 2018
Jakobsson JKF, et al. Altered nanoparticle deposition in COPD. *BMC Pulm Med*. 2018. PMID: 30081885.
33. Zavorsky, 2021
Zavorsky GS, et al. Need for race-specific reference equations for DLNO. *BMC Pulm Med*. 2021. PMID: 34256739.
34. Yalniz, 2019
Yalniz E, et al. Anxiety and depression in idiopathic pulmonary fibrosis versus other interstitial lung diseases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2019. PMID: 32476965.
35. Badola, 2024
Badola A, et al. Predictive role of baseline pulmonary function tests for radiation toxicity in lung carcinoma. *Indian J Cancer*. 2024. PMID: 39620724.
36. Wallace, 2015
Wallace B, et al. Reliability and validity of SGRQ in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015. PMID: 25667436.
37. Choi, 2022
Choi JW, et al. Impact of pulmonary function tests on postoperative complications after lung resection. *Sci Rep*. 2022. PMID: 35075198.
38. Hsieh, 2018
Hsieh MJ, et al. Recovery after rehabilitation in survivors of acute respiratory distress syndrome due to H1N1 influenza. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018. PMID: 29676537.
39. Wasilewska, 2019
Wasilewska E, et al. Lung diffusion impairment in childhood leukaemia survivors. *Ann Hematol*. 2019. PMID: 31267177.
40. Esteban, 2020
Esteban C, et al. Predictive factors of quality of life in COPD patients: a 5-year follow-up study. *Respir Res*. 2020. PMID: 32503615.
41. Simpson, 2017
Simpson AJ, et al. Exercise-induced dehydration alters pulmonary function. *J Appl Physiol*. 2017. PMID: 28280109.
42. Altintas Dogan, 2022
Altintas Dogan AD, et al. Respiratory effects of liraglutide in obesity and COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022. PMID: 35237033.
43. Ogawa, 2021
Ogawa T, et al. Longitudinal validity of the SGRQ in *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Respir Med*. 2021. PMID: 34175804.
44. Ciaffi, 2022
Ciaffi J, et al. Evolution of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease after HSCT or cyclophosphamide. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022. PMID: 32961038.

45. Keyes-Elstein, 2023
Keyes-Elstein L, et al. Outcomes after HSCT or cyclophosphamide for severe systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023. PMID: 34533286.
46. Tafti, 2020
Tafti S, et al. Emphysema index based on hyperpolarized helium and xenon diffusion MRI. *Radiology*. 2020. PMID: 32779976.
47. Triboulet, 2025
Triboulet F, et al. JAK inhibitors in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: MAJIK-SFR cohort. *RMD Open*. 2025. PMID: 39762124.
48. Vasquez-Canizares, 2025
Vasquez-Canizares N, et al. Consensus outcome measures in juvenile systemic sclerosis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2025. PMID: 40312718.
49. Stone, 2015
Stone B, et al. Changes in pulmonary function tests following stereotactic lung radiotherapy. *J Thorac Oncol*. 2015. PMID: 26334751.
50. Weatherley, 2021
Weatherley ND, et al. Pulmonary perfusion quantification in idiopathic pulmonary fibrosis with dynamic contrast-enhanced MRI. *Thorax*. 2021. PMID: 33273022.
51. Filocamo, 2017
Filocamo G, et al. Lung involvement in childhood granulomatosis with polyangiitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017. PMID: 28410589.
52. Dauriat, 2021
Dauriat G, et al. Severe pulmonary hypertension associated with COPD: a French multicenter cohort. *J Heart Lung Transplant*. 2021. PMID: 34218966.