

La Lettre du GERM"O"P...

GRUPE D'ETUDES ET DE RECHERCHE SUR LES MALADIES "ORPHELINES" PULMONAIRES - GERM"O"P -

Contact : Pr. J.F. CORDIER

Hôpital Cardio-Vasculaire et Pneumologique Louis Pradel

28 avenue du Doyen Lépine

69677 LYON (Bron) Cedex

E-Mail : germop@univ-lyon1.fr

URL: www.univ-lyon1.fr/germop

Tel : 04 72 35 72 69

Fax : 04 72 35 76 53



Lettre n°11

Août 2005

Cette lettre du GERM"O"P a été rédigée par Jean-François Cordier



EDITO

CENTRE DE REFERENCE

Dans le cadre de la labellisation de Centres de référence pour la prise en charge des maladies rares a été labellisé le Centre de référence des maladies orphelines pulmonaires : cette labellisation constitue pour le GERM"O"P une reconnaissance officielle de travaux et de coopération pneumologiques qui ont marqué, depuis plus de dix ans, la place de la pneumologie française au plan international dans le domaine des maladies rares.

Cette labellisation n'aurait pas été obtenue sans l'effort de chacun des pneumologues qui ont inclus des cas dans le registre du GERM"O"P, et consacré du temps à documenter les formulaires de recueil de données qui ont permis de réaliser des études de synthèse clinique portant sur des séries importantes de cas. Chacun des acteurs du GERM"O"P, même contributeur d'un seul cas, doit être remercié et fier de cette reconnaissance.

En effet, la labellisation, qui s'inscrit dans le Plan national maladies rares, ne vise pas à la simple reconnaissance de la compétence scientifique d'un centre (même si elle est évidemment une condition nécessaire). Elle se fonde sur un cahier des charges précis qui prend en compte les cinq missions qui définissent un Centre de référence : faciliter le diagnostic et définir une stratégie de prise en charge thérapeutique, psychologique, et d'accompagnement social ; définir et diffuser les protocoles de prise en charge ; coordonner des travaux de recherche et participer à la surveillance épidémiologique ; participer à des actions de formation et d'information pour les professionnels de santé, les malades et leur famille ; animer et coordonner les réseaux de correspondants sanitaires et sociaux ; être des interlocuteurs privilégiés pour les tutelles et les associations de malades.

Le GERM"O"P s'est impliqué, à des niveaux divers, dans ces missions, et notamment en créant une coopération qui constitue, de fait, un réseau de recherche clinique et de prise en charge devenu pérenne.

Un élément important de la labellisation d'un Centre est, outre le caractère national de son action, son implication internationale : il doit être un interlocuteur considéré et un acteur d'actions internationales (notamment par la contribution à la production de recommandations, guidelines).

Un Centre de référence, cela doit être clair, n'a pas vocation à prendre en charge les patients de toute la France. En effet, dans plusieurs régions (ou inter-régions) existent des services hospitalo-universitaires qui exercent un rôle reconnu dans la prise en charge des maladies rares (dont la plupart collaborent d'ailleurs de façon importante au GERM"O"P). Ces Centres de prise en charge (dont une reconnaissance officielle devrait prochainement, d'une manière ou d'une autre, témoigner de la place) ont pour mission naturelle de coopérer avec le Centre national de référence. Ainsi la prise en charge des patients atteints de maladie rare sera organisée de manière à répondre à leur attente : fin de l'errance diagnostique, des incertitudes de la prise en charge et du suivi, sentiment d'isolement des patients.

La labellisation du Centre de référence des maladies orphelines pulmonaires ne constitue pas la simple atteinte d'un but. Elle oblige tous ceux qui ont senti l'importance de l'implication au service des malades orphelins de la santé, à poursuivre leurs efforts pour qu'il n'y ait plus « que » des malades atteints de maladies rares, et non plus orphelines.

QUELLE COOPERATION ENTRE LES CENTRES DE REFERENCE ?

A quelques exceptions près, il n'est pas prévu de labelliser plusieurs Centres de référence pour la même pathologie. Les Centres sont labellisés pour une maladie ou un groupe de maladies. La labellisation implique une coopération et une harmonisation de l'action des Centres. Par exemple le Centre de référence des maladies orphelines pulmonaires :

- coopère avec le Centre de référence de la maladie de Rendu-Osler (Professeur H. PLAUCHU, Lyon) ;
- coopère avec le Centre de référence des vascularites nécrosantes et sclérodermies systémiques (Professeur L.GUILLEVIN, Paris) ;
- coopère avec le Centre de référence de l'hypertension artérielle pulmonaire sévère (Professeur G.SIMONNEAU, Clamart).

Dans ces deux derniers exemples, le Centre de Référence national est clairement celui de L.GUILLEVIN et G.SIMONNEAU respectivement. Le Centre de référence pour les maladies orphelines pulmonaires est pour ces pathologies un interlocuteur et un contributeur pour les travaux et actions mises en œuvre par ces Centres référence.

INFORMATIONS GENERALES

- **Registre**

Le nombre de cas cumulés déclarés au GERM"O"P atteint actuellement 1997 cas. Les cas déclarés proviennent des CHU qui sont toujours les plus gros pourvoyeurs de cas (73 %), mais la part des hôpitaux généraux (19 %) et du secteur libéral (8 %) est loin d'être négligeable.

Les principales entités déclarées (plus de 50 cas) sont les suivantes :

Maladie de Rendu Osler avec fistule artérioveineuse pulmonaire ; pneumopathie organisée cryptogénique ; lymphangioléiomyomatose ; pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles ; ABPA ; pneumopathie organisée de cause déterminée ou survenant dans un contexte particulier ; Maladie de Wegener ; Syndrome de Churg et Strauss ; asthme hyperéosinophilique ; histiocytose X ; association emphysème des sommets – fibrose des bases ; lipoprotéinose ; trachéopathie chondro-ostéoplastique ; polyangéite microscopique ; emphysème par déficit en alpha-1-antitrypsine.

TRAVAUX EN COURS

- **Emphysème des sommets/fibrose des bases :**

Cette étude est maintenant terminée, et l'article correspondant a été accepté pour publication dans l' *European Respiratory Journal* (parution prévue dans le numéro d'octobre).

En résumé, cette étude rétrospective a concerné 61 patients présentant au scanner thoracique l'association d'une fibrose pulmonaire des bases et d'un emphysème des sommets. Tous les patients étaient fumeurs. Il y avait 60 hommes et 1 femme, avec un âge moyen de 65 ans. La dyspnée d'effort était présente chez tous les patients, de stade III ou IV NYHA chez 46 % des patients. Des râles crépitants étaient présents à l'auscultation dans 87 % des cas, et un hippocratisme digital dans 43 % des cas. L'exploration fonctionnelle respiratoire a montré des volumes relativement préservés, avec une capacité pulmonaire totale moyenne à 88 % de la valeur théorique ; une capacité vitale à 90 % de la valeur théorique ; un VEMS à 80 % de la valeur théorique ; un rapport de Tiffeneau à 69 % ; et un facteur de transfert du CO à 37 % de la valeur théorique. Une hypertension artérielle pulmonaire était présente au moment du diagnostic chez 47 % des patients, et 55 % des patients au cours du suivi. Les patients ont été suivis sur une moyenne de 2,1 ans à partir du diagnostic. La survie a été de 87,5 % à deux ans, et seulement 54,6 % à cinq ans (médiane à 6,1 ans). La présence de l'hypertension artérielle pulmonaire au moment du diagnostic était un déterminant majeur du pronostic.

Cette étude permet donc d'individualiser un syndrome de définition tomодensitométrique, associant fibrose pulmonaire et emphysème, et caractérisé par une spirométrie sub-normale, une atteinte majeure de la fonction d'échange gazeux, une prévalence élevée d'hypertension artérielle pulmonaire, et une survie médiocre principalement déterminée par l'hypertension artérielle pulmonaire. L'attention est attirée sur le piège que représentent des altérations limitées des volumes et débits, du fait des conséquences opposées de la fibrose et de l'emphysème.

Une étude radiologique plus approfondie est en cours, avec le Dr PY BRILLET, de l'équipe du Professeur BRAUNER, (hôpital Avicenne, à Bobigny).

Une étude de l'HTAP au cours du syndrome emphysème-fibrose sera présentée sous forme de communication concertation orale au prochain congrès de l'ERS à Copenhague.

Il est également envisagé d'approfondir les données histopathologiques de ce syndrome.

Il nous paraît souhaitable de poursuivre cette étude, notamment sous l'angle de l'hypertension artérielle pulmonaire. Chacun est invité à déclarer sur le registre du GERM"O"P les cas qu'il sera amené à rencontrer au cours des mois à venir, (y compris les cas associés à une connectivite).

- ***Fistules artérioveineuses pulmonaires au cours de la maladie de Rendu Osler***

126 patients ont été inclus dans cette étude, qui fera l'objet d'une présentation sous forme de poster au prochain congrès de l'ERS à Copenhague. Ce travail établit que les manifestations neurologiques, sous forme d'abcès cérébral ou d'accident vasculaire, surviennent chez les sujets jeunes, et sont plus fréquentes que les complications liées à des malformations vasculaires cérébrales. Ces données justifient le dépistage des fistules artérioveineuses pulmonaires chez les patients atteints de maladie de Rendu Osler, dans le but de réaliser une embolisation préventive pour empêcher la survenue des complications neurologiques.

Les autres données sont en cours d'analyse. On devrait disposer d'une série particulièrement importante pouvant constituer un apport de premier plan dans la connaissance clinique de cette pathologie rare.

- ***Syndrome de Goodpasture avec hémorragie alvéolaire***

Cette étude rétrospective est pilotée par R.LAZOR pour le GERM"O"P avec la collaboration du Groupe suisse pour les maladies interstitielles et orphelines pulmonaires. Les critères d'inclusion ont été : 1) une hémorragie alvéolaire (définie par un LBA macroscopiquement hémorragique, ou un score de Golde >100, ou une biopsie pulmonaire montrant une hémorragie alvéolaire), et 2) la présence d'anticorps anti-membrane basale circulants ou tissulaires. Sur les 34 questionnaires reçus à ce jour, 28 étaient éligibles. Les patients étaient essentiellement des hommes (71%) avec un âge médian de 25 ans. 82% étaient fumeurs actifs, et une exposition récente à d'autres agents inhalés était notée chez 36% (en particulier cannabis et cocaïne). Le délai

médian entre les premiers symptômes et le diagnostic était de 5 semaines. Le tableau clinique initial comprenait hémoptysie (75%), dyspnée (75%), toux (61%), râles crépitants (52%) et détresse respiratoire aiguë (36%). Des anticorps anti-membrane basale

circulants étaient présents chez 75%, et détectables par immunofluorescence sur une biopsie rénale ou pulmonaire chez 100%. Le scanner thoracique (n=19) était normal dans 84% des cas, montrant des opacités en verre dépoli (58%) et/ou à type de condensation (42%). La spirométrie (n=7) montrait une réduction modérée du VEMS (83%) et de la CVF (83%). Les valeurs médianes de DLCO et DLCO/VA étaient respectivement de 80 et 99% de la théorique (n=5). Le LBA (n=25) a révélé une alvéolite à neutrophiles (médiane 25%), la présence de sidérophages (médiane 67%) et un score de Golde élevé (médiane 160). Les traitements reçus ont consisté en corticoïdes IV (93%), corticoïdes oraux (96%), cyclophosphamide IV (41%), cyclophosphamide oral (58%), plasmaphérèses (78%, médiane 10 échanges), hémodialyse (41%), ventilation mécanique (7%) et transfusions (60%). Une rémission sans séquelle a été obtenue chez 54%, et une rémission avec séquelle chez 46% (insuffisance rénale 46%, trouble modéré des échanges gazeux 8%). Il n'y a pas eu de décès. Une rechute rénale ou pulmonaire a été diagnostiquée cliniquement dans 32% des cas. Au dernier contrôle (délai médian 2,7 ans), 26% étaient sous prednisone, 21% sous immunosuppresseurs, et 33 % sous dialyse chronique.

Cette analyse préliminaire confirme le rôle favorisant du tabagisme, mais révèle la présence fréquente d'autres agents inhalés. La DLCO est peu utile au diagnostic. Les rechutes semblent plus fréquentes que précédemment décrit. Dans cette cohorte de patients ayant tous survécu à la phase aiguë, le pronostic fonctionnel à long terme est déterminé par l'atteinte rénale et non l'atteinte pulmonaire.

Cette étude est presque terminée. L'inclusion de cas est encore possible jusqu'au 30 septembre 2005. Si vous avez connaissance d'un cas, merci de nous le signaler très rapidement.

• ***Trouble ventilatoire obstructif et/ou bronchiolite prouvée par biopsie pulmonaire chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde***

Onze formulaires de recueil de données ont été analysés à ce jour par Gilles DEVOUASSOUX. Au sein de cette population à forte à prédominance féminine (9/11), la polyarthrite rhumatoïde, le plus souvent séropositive (10/11), précède constamment les symptômes respiratoires, et le diagnostic d'obstruction bronchique de plusieurs années (2-26 ans). Cette population, le plus souvent non fumeuse (6/11) ou à consommation faible de tabac (5-15 paquets x années, 4/11), se caractérise par une symptomatologie respiratoire franche, où prédominent la dyspnée (stade II ou plus souvent III NYHA), une bronchorrhée, et une hypoxémie de repos constante.

L'imagerie est complexe, mais associe essentiellement des lésions d'emphysème et des broncheectasies. Même si la majorité de ces cas concernent des patients qui ont été traités par D-pénicillamine, la responsabilité du médicament dans la maladie est incertaine. Le recueil des cas sera clos à la fin du mois de septembre. *Si vous disposez d'observations, merci par avance de remplir d'urgence un formulaire, car, comme vous pouvez le constater, ces observations sont très rares.*

- ***Pneumopathie interstitielle diffuse asymétrique***

L'attention est attirée sur les cas de patients présentant une pneumopathie interstitielle évoquant la fibrose pulmonaire idiopathique à l'imagerie, mais qui est caractérisée par des lésions unilatérales, ou en tous cas très asymétriques. Il semble s'agir d'un syndrome intéressant, qui mérite probablement une individualisation. Cette éventualité de pneumopathie interstitielle asymétrique est rare, mais elle peut être reconnue facilement.

En pratique, chacun est invité à déclarer rapidement des cas de pneumopathie interstitielle asymétrique. C'est Hilario NUNES qui est en charge de piloter cette étude, en collaboration avec Vincent COTTIN.

- ***Pneumopathie interstitielle desquamative***

Cette pathologie est rare. Une étude pilotée par les équipes nord-américaines (F. MARTINEZ) sur les pneumopathies interstitielles associées au tabac est en cours, à laquelle certain d'entre nous participent théoriquement. Il serait en tout cas intéressant d'étudier les cas français. Compte tenu du fait que la maladie est de définition histopathologique, le recueil des cas passe surtout par un recensement à partir des services d'anatomopathologie. Pour les cliniciens, Hilario NUNES et Romain LAZOR pourraient être copilotes de cette étude. Bien entendu, les cliniciens sont également une source de cas dont le diagnostic histopathologique aurait été fait par des services d'anatomopathologie non spécialisés.

Un premier objectif est le recensement et la déclaration des cas, qu'ils soient transmis par les anatomopathologistes ou par les cliniciens.

- ***Lymphangioliomyomatose***

- Une *LAM Task Force* de l'*European Respiratory Society* (ERS) vient d'être créée, qui aura deux objectifs principaux :

- la rédaction de *guidelines* pour le diagnostic et la prise en charge de la maladie ;

- la constitution d'un réseau européen de coopération sur la LAM.

Cette *LAM Task Force* (Chairmen : S.JOHNSON, UK, et J.F CORDIER, France) se réunira lors du prochain congrès de l'ERS à Copenhague. Le GERM"O"P sera également représenté dans cette *Task-Force* par R. LAZOR, D. VALEYRE, J. LACRONIQUE, T. URBAN, M. REYNAUD-GAUBERT.

- La coopération avec l'association de patientes atteintes de LAM s'est renforcée, avec une participation régulière du GERM"O"P au bulletin de liaison des patientes et la réalisation de travaux coopératifs internationaux avec les patientes. Une enquête sur le risque de pneumothorax lors de % de voyages aériens a ainsi été rédigée auprès de 154 patientes en Europe. L'analyse de 668 vols a permis de déterminer que le risque de pneumothorax était de 0,9 % par patiente et par vol. La présidente de France-Lymphangioliomyomatose (FLAM), Mme GONSALVES, a été invitée, avec son homologue britannique, à participer à l'*ERS LAM Task Force*.

- Nous disposons d'un nombre assez important de cas de LAM, mais qui reste très en dessous du nombre de cas recueillis par les équipes américaines. L'espace de recherche clinique qui nous reste est donc relativement étroit.

Tous les cas de LAM, sporadique ou associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville doivent être rapidement déclarés dans le registre.

Parmi les pistes de travaux, on retient notamment l'étude des formes frustes (c'est-à-dire les cas pour lesquels on observe des « trous » dans le parenchyme pulmonaire, individualisés, et non confluents), et les formes post-ménopausiques.

- Un essai thérapeutique avec la rapamycine devrait être lancé prochainement aux Etats-Unis dans la lymphangioliomyomatose sporadique. Nous sommes en contact avec Franck Mc CORMACK (Cincinnati) qui coordonne cet essai pour l'activation d'un centre français (Lyon).

- Oliver ROUVIERE (radiologue « interventionnel » à Lyon), a clarifié pour nous les indications d'embolisation d'angiomyolipomes. Le taux de récurrence après embolisation est non négligeable (15-20 %), mais la procédure peut être répétée. La tolérance est bonne avec quelques douleurs (atténuées par une corticothérapie courte) ; l'abcédation qui peut résulter de l'embolisation est habituellement aseptique. En cas d'angiomyolipomes multiples, et en particulier au cours de la sclérose tubéreuse de Bourneville, l'embolisation est souvent utilisée en première ligne ; il est nécessaire dans de tel cas de réaliser des embolisations itératives. L'embolisation est particulièrement utile dans les cas complexes. L'indication de traitement des angiomyolipomes concerne ceux dont la taille est supérieure à 4 cm (en particulier les cas pour lesquels il existe des anévrismes intratumoraux). Le risque de rupture semble particulièrement important durant la grossesse.

- ***Hypertension artérielle pulmonaire « disproportionnée »***

Ari CHAOUAT, Emmanuel WEITZENBLUM, Gérald SIMONNEAU, Jean-François CORDIER, se sont réunis pour analyser le concept d'HTAP disproportionnée. En bref, il s'agit de patients qui ont une pathologie qui peut, du fait de l'insuffisance respiratoire associée, s'accompagner d'une hypertension artérielle pulmonaire, mais qui est en règle générale modérée : l'HTAP est disproportionnée lorsqu'on a des valeurs de PAP très élevées par rapport aux populations ayant le même niveau de trouble ventilatoire et d'hypoxémie.

Cette HTAP disproportionnée concerne principalement les patients atteints de BPCO et les patients atteints de pneumopathie interstitielle. Mais elle concerne aussi des contextes qui nous intéressent plus particulièrement, comme la sclérodermie, la sarcoïdose, l'histiocytose X, la lymphangioliomyomatose, etc...

Les critères d'HTAP seraient une PAP moyenne (cathétérisme) supérieure à 35 mmHg au repos, et/ou supérieure à 50 mmHg à l'exercice. Le dépistage échographique peut identifier les patients chez lesquels le gradient VD-OD est supérieur à 45 mmHg, ou les patients ayant une PAP moindre à l'échographie (ou pour lesquels l'échographie n'est pas fiable) mais pour lesquels il y a une discordance entre le niveau de dyspnée clinique et les données à l'exploration fonctionnelle respiratoire.

Il est décidé d'ouvrir dans le registre du GERMOP une rubrique pour ces HTAP disproportionnées. Bien entendu, l'étude sera faite en lien avec le Groupe maladies vasculaires de la Société de Pneumologie de Langue Française, et le Centre de Référence de l'hypertension artérielle pulmonaire sévère de Clamart (G. SIMONNEAU). Avec le GERM"O"P, on peut espérer augmenter le recueil de cas.

- **Maladie Idiopathique Pulmonaire à Eosinophiles avec Manifestations Extra Respiratoires (MIPEMER):**

Cette étude avance lentement du fait d'une définition difficile des cas. L'objectif est d'individualiser, à côté de l'asthme « simple » avec éosinophilie importante, et du syndrome de Churg et Strauss avec manifestations systémiques caricaturales, un groupe de patients qui présente une maladie nécessitant une corticothérapie (en général inférieure à 20 mg de prednisone/jour), proche du syndrome de Churg et Strauss de bon pronostic. L'analyse des cas déclarés sera entreprise prochainement. La déclaration de cas est possible jusqu'à la fin de l'année.

- **Amylose**

L'amylose est un sujet qui bouge, et en particulier du fait de la possibilité de nouvelles thérapeutiques dans les formes diffuses. Il semble important de développer l'expertise pneumologique (et cardio-pneumologique) sur cette thérapeutique. Il y a eu peu de séries mondiales récentes et cohérentes. On se rapprochera du Professeur Gilles GRATEAU (Paris) qui développe un centre de l'amylose. Il faut augmenter le nombre de cas recensés sur le registre. On insiste en particulier sur les formes (très rares mais particulièrement graves) d'atteinte interstitielle pulmonaire diffuse prédominante (en l'absence d'atteinte cardiaque concomitante majeure).

- **Manifestations pulmonaires des pneumoconioses des prothésistes dentaires**

Paul DE VUYST est intéressé à reprendre une étude sur ces pneumoconioses particulières. La plupart des observations et séries mettent l'accent sur l'exposition aux alliages de chrome – cobalt et sur les particules de ces métaux que l'on peut trouver sur les biopsies et/ou le lavage alvéolaire. Les impressions préliminaires sont que la plupart des cas peuvent entrer dans le cadre de silicose ou de pneumoconiose à poussières mixtes (avec nodules fibroconiotiques), mais il est possible qu'un petit nombre d'entre eux corresponde à une entité propre, que l'on peut distinguer sur le plan histopathologique de la silicose, de la fibrose pulmonaire idiopathique, de la fibrose aux métaux durs (notamment par l'absence de cellules géantes).

Une étude pourrait donc être réalisée pour des cas comportant au minimum une tomodynamométrie, et si possible un lavage alvéolaire et idéalement une preuve histologique.

Chacun est invité à déclarer les cas de cette pathologie qu'il a pu observer.

AUTRES TRAVAUX

Plusieurs autres thématiques ont été évoquées, sur lesquelles nous attirons l'attention de l'ensemble des membres du GERM"O"P.

- **Pseudo-tumeurs inflammatoires**
- **Papillomatose pulmonaire**

- **Atteinte pulmonaire du syndrome de Sweet, et bronchiolites granulomateuses**

Chacun est invité à déclarer les cas dont il dispose.

FORUM CLINIQUE

Cette nouvelle rubrique a pour but de présenter des cas cliniques inhabituels pouvant constater de nouvelles entités à étudier. Si vous avez observé des cas semblables ou proches, dites le nous !

- Un exemple est celui d'une pneumopathie interstitielle (PINS à la biopsie) qui s'est développé quelques mois après une radiothérapie du sein, avec développement concomitant de manifestations (cutanées et microvasculaires) de connectivite chez une patiente dont la mère est décédée d'une forme très évolutive de polyarthrite rhumatoïde. Compte tenu des travaux antérieurs du GERM"O"P sur la pneumopathie organisée et la pneumopathie à éosinophiles post radique, ce cas évoque la possibilité d'autres syndromes induits par la radiothérapie du sein.

- Un autre exemple est celui d'une maladie kystique pulmonaire diffuse (en fait plutôt de type dilatation de bronches), avec gammopathie monoclonale IgM abondante de type cryoglobuline, et insuffisance respiratoire sévère. Les biopsies bronchiques ont montré des dépôts d'une substance ressemblant à l'amylose mais ne prenant pas le rouge Congo, amenant donc à suspecter une maladie de dépôt d'immunoglobulines non amyloïdogènes (confirmée par les immunomarquages).

ALERTE ! SYNDROME DE BIRTH-HOGG-DUBÉ, PNEUMOTHORAX FAMILIAL

Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé se caractérise par des lésions cutanées (fibrofolliculomes, acrochordons), et de possibles tumeurs (cancer du rein, cancer colique). Sur le plan pulmonaire, certains patients présentent des lésions kystiques parenchymateuses, et des pneumothorax à répétition. Des anomalies génétiques du gène *FLCN* ont été décrites au cours de ce syndrome.

Il a été également décrit des mutations de ce gène chez les patients présentant des pneumothorax familiaux spontanés chez l'adulte, sans autre anomalie clinique évocatrice de syndrome de Birt-Hogg-Dubé.

L'analyse biologique moléculaire de ces deux syndromes (Birt-Hogg-Dubé, pneumothorax spontané familial) peut-être réalisée dans le laboratoire de génétique médicale et moléculaire du Professeur Alain CALENDER, hôpital Edouard Herriot, bâtiment B7, 69437 Lyon Cedex 03 (alain.calender@chu-lyon.fr).

Tous les membres du GERM"O"P sont invités à se mettre en alerte pour penser à ce syndrome, et notamment en cas de pneumothorax spontanés familiaux.

Merci par avance de déclarer ces cas dans le registre du GERM"O"P.

ANNUAIRE DU CENTRE DE REFERENCE DES MALADIES ORPHELINES PULMONAIRES –

SERVICE DE PNEUMOLOGIE

HOPITAL LOUIS PRADEL – 69677 LYON (BRON) CEDEX

Coordinateur : Professeur J.F CORDIER (04.72.35.76.52)

Praticien hospitalier : Docteur C. KHOUATRA (04.72.35.76.46)

Praticien attaché : Docteur R. LAZOR (04.72.35.70.74)

Cadre de Santé : Mme F. BRADAÏA (04.72.35.76.54)

Secrétaire : Mme V. MANGOTE (04.72.35.76.46)

Documentaliste : Mme C. SILARAKIS (04.72.11.80.28)

AUTRES INFORMATIONS

L'équipe de Besançon (Professeur JC DALPHIN, Docteur B. RICHAUD-THIRIEZ) nous informe de la possibilité d'identification antigénique et de recherche de précipitines « à la carte » pour les pneumopathies d'hypersensibilité. Tous ceux qui sont confrontés à des problèmes de ce type sont invités à prendre contact directement avec cette équipe.

REGISTRE

Les catégories de maladies figurant dans le registre ont été modifiées : merci de déclarer les cas que vous avez observés depuis vos dernières inclusions !

REGISTRE DES MALADIES "ORPHELINES" PULMONAIRES

MALADIES PULMONAIRES HYPEREOSINOPHILIQUES

- Asthme simple avec hyperéosinophilie ($> 1000 / \text{mm}^3$)
- Aspergillose bronchopulmonaire allergique
- Pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles
- Pneumopathie aiguë idiopathique à éosinophiles
- Syndrome de Churg et Strauss
- Syndrome hyperéosinophilique idiopathique (*avec atteinte pulmonaire*)
- Pneumopathies hyperéosinophiliques d'agent étiologique déterminé
- Etiologie médicamenteuse des pneumopathies hyperéosinophiliques

PNEUMOPATHIE ORGANISEE

(bronchiolite oblitérante avec organisation pneumonique, BOOP)

- pneumopathie organisée cryptogénique
- pneumopathie organisée :
 - de cause déterminée
 - de cause indéterminée, mais survenue dans un contexte défini

LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSE

- Lymphangioléiomyomatose associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville

VASCULARITES PULMONAIRES

- Maladie de Wegener
- Autres vascularites (Behçet, Takayasu)

NB : le syndrome de Churg et Strauss est classé sous la rubrique "Maladies pulmonaires hyperéosinophiliques" et la polyangéite microscopique sous la rubrique "Syndromes hémorragiques alvéolaires".

BRONCHIOLITES

- Bronchiolites oblitérantes "constrictives" avec trouble ventilatoire obstructif (de cause déterminée ou non)
 - de cause déterminée
 - de cause indéterminée :. dans un contexte défini
. cryptogéniques
 - Autres bronchiolites
- (N.B.: nous n'inscrivons pas sur le registre les bronchiolites observées en transplantation pulmonaire).*

SYNDROMES HEMORRAGIQUES ALVEOLAIRES

- Polyangéite microscopique
- Syndrome de Goodpasture
- Hémorragies alvéolaires de cause déterminée

SYNDROMES LYMPHOPROLIFERATIFS PULMONAIRES PRIMITIFS

- Lymphomes
- Granulomatose lymphomatoïde et lymphomes angiocentriques
- Autres

TRACHEOPATHIES D'ALLURE PRIMITIVE

- Trachéopathie chondro-ostéoplastique
- Polychondrite (en particulier d'expression trachéobronchique isolée ou prédominante)
- Syndrome de Mounier-Kuhn (trachéobronchomégalie)
- Autres : trachéopathies inflammatoires

LIPOPROTEINOSE ALVEOLAIRE

TELANGIECTASIE HEMORRAGIQUE HEREDITAIRE (Maladie de Rendu-Osler)

ASPECTS PRECIS DE

- Sarcôïdose :
 - sarcôïdose avec trouble ventilatoire obstructif
 - sarcôïdose avec HTAP
 - sarcôïdose granulomateuse nécrosante
- Histiocytose X :
 - formes nodulaires précoces
 - histiocytose X avec HTAP
 - localisations extra-thoraciques de l'histiocytose X
- Alvéolites allergiques extrinsèques :
 - causes rares (c'est à dire autres que : poumon de fermier ou d'éleveur d'oiseaux)
 - formes chroniques avec trouble ventilatoire obstructif (notamment formes emphysémateuses)

AMYLOIDOSE BRONCHOPULMONAIRE

DIVERS

- Aspects particuliers des pneumoconioses : pneumoconioses rares (béryllose, métaux durs) ; manifestations systémiques induites par les pneumoconioses
- Pseudo-tumeurs inflammatoires graves
- Atteinte pulmonaire des myopathies idiopathiques inflammatoires
- Maladies cutanées rares et atteinte pulmonaire
- Maladies digestives avec atteinte pulmonaire : maladie coeliaque, syndrome hépatopulmonaire
- Endométriase pleuro-pulmonaire
- Atteintes pulmonaires au cours de la sclérodermie
- Déficit en alpha-1-antitrypsine

**AUTRES MALADIES "ORPHELINES"
LA LISTE EST LARGEMENT OUVERTE, LAISSEE AU JUGEMENT DE CHACUN
(HORS MALADIES NEOPLASIQUES OU INFECTIEUSES)**

PUBLICATIONS DU GERM"O"P
PUBLICATIONS INTERNATIONALES

ARTICLES

Marchand E., Reynaud-Gaubert M., Lauque D., Durieu J., Tonnel A.B., Cordier J.F., and the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases.
Medicine 1998 ; 77 : 299-312

Crestani B., Valeyre D., Roden S., Wallaert B., Dalphin J.C., Cordier J.F., and the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM"O"P). Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome primed by radiation therapy to the breast
Am J Respir Crit Care Med 1998 ; 158 : 1929-35

Cordier J.F., Lazor R., and the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires. Perspectives on lymphangiomyomatosis in France. in : Moss J., Ed. LAM and other diseases characterized by smooth muscle proliferation - In : **Moss J : LAM and other diseases characterized by smooth muscle proliferation. Lung biology in Health Disease series volume 131. New York, Marcel Dekker, 1999 : 9-31.**

Urban T., Lazor R., Lacronique J., Murrin M., Labrune S., Valeyre D., Cordier J.F. for the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Pulmonary lymphangiomyomatosis. A study of 69 patients.
Medicine 1999 ; 78 : 321-37

Lazor R., Vandevenne A., Pelletier A., Leclerc P., Court-Fortune I., Cordier J.F. and the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires. Cryptogenic organizing pneumonia : characteristics of relapses in a series of 48 patients.
Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 571-7

Lauque D., Cadranel J., Lazor R., Pourrat J., Ranco P., Guillevin L., Cordier J.F., and the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and a review of the literature.
Medicine 2000; 79: 222-33

Leske V., Lazor R., Coëtmeur D., Crestani B., Chatté G., Cordier J.F., and Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Tracheobronchopathia osteochondroplastica (TO). A study of 41 patients.
Medicine 2001 ; 80:379-90

Philit F., Etienne-Mastroianni B., Parrot A., Guérin C., Robert D., Cordier J.F., and the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Idiopathic acute eosinophilic pneumonia : a study of 22 patients.
Am J Respir Crit Care Med 2002 ; 166 : 1235-9

Marchand E, Etienne-Mastroianni B, Chanez P, Lauque D, Leclerc P, Cordier JF, and the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires
Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia and asthma : how do they influence each other ?
Eur Respir J 2003 ; 22 : 8-13

Cottin V, Thivolet-Béjui F, Reynaud-Gaubert M, Cadranel J, Delaval P, Ternamian PJ, Cordier JF, and the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires
Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis
Eur Respir J 2003 ; 22 : 245-50

Cottin V, Frogner R, Monnot H, Levy A, De Vuyst P, Cordier JF, and the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaire
Chronic eosinophilic pneumonia after radiation therapy for breast cancer
Eur Respir J 2004 ; 23 : 9-13

Lazor R, Valeyre D, Lacronique J, Wallaert B, Urban T, Cordier JF, and the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires
Low initial KCO predicts rapid FEV1 decline in pulmonary lymphangiomyomatosis

PUBLICATION NATIONALE

ARTICLE

Briens E., Delaval Ph., Mairesse MP., Valeyre D., Wallaert B., Lazor R., Cordier JF., et le Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires. Lipoprotéïnose alvéolaire pulmonaire.

Rev Mal Respir 2002 ; 19 : 166-82.

Ces articles sont disponibles sur simple demande auprès du secrétariat du GERM"O"P.

"REFERENCES PRATIQUES ACTUELLES" DISPONIBLES *

- Asthme hyperéosinophilique simple** par Ph. Godard, J.F. Cordier, et le GERM"O"P (1998)
- Aspergillose broncho-pulmonaire allergique** par A. Dietemann, A.B. Tonnel, Ph. Godard, et le GERM"O"P (2002)
- Pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles** par J. Durieu, A.B. Tonnel, J.F. Cordier, et le GERM"O"P (2002)
- Pneumopathies hyperéosinophiliques d'agent étiologique déterminé** par C. Dubos, J. Brun, M.A. Piens et le GERM"O"P (1998)
- Etiologies médicamenteuses des pneumopathies hyperéosinophiliques** par C Dubos, J. Brun, Ph. Camus, et le GERM"O"P (1999)
- Bronchiolites oblitérantes avec trouble ventilatoire obstructif** par J.F. Cordier, Ph. Carré, et le GERM"O"P (1998)
- Traitement de la pneumopathie organisée cryptogénique (bronchiolite oblitérante "proliférative" avec pneumopathie organisée)** par J.F. Cordier et le GERM"O"P (1998)
- Polyangéite microscopique** par D. Lauque, P. Carré, J. Cadranel, JF. Cordier et le GERM"O"P (1998)
- Syndrome de Goodpasture** par P. Carré, J. Rossert et le GERM"O"P (1999)
- Définitions des hémorragies intra-alvéolaires diffuses** par J. Cadranel, JF. Cordier et le GERM"O"P (2002)
- Etiologies des hémorragies intra-alvéolaires diffuses** par I. Court-Fortune, F. Blanc-Jouvan et le GERM"O"P (1999)
- Indications et lecture de la ponction-biopsie rénale dans les syndromes hémorragiques alvéolaires idiopathiques** par P. Ronco, J. Pourrat, M. Laville et le GERM"O"P (2002)
- Lymphangioliomyomatose** par J. Lacronique, T. Urban, J. Brun et le GERM"O"P (2002)
- Sarcoïdose avec trouble ventilatoire obstructif** par D. Valeyre, M. Brauner, B. Crestani, J.F. Cordier, et le GERM"O"P (1998)
- Alvéolites allergiques extrinsèques** par J.C. Dalphin, D. Caillaud et le GERM"O"P (2002)
- Etiologies des alvéolites allergiques extrinsèques** par J.C. Dalphin, D. Caillaud et le GERM"O"P (2002)
- Lymphome pulmonaire primitif** par J. Cadranel, JF. Cordier et le GERM"O"P (2002)
- Exploration tomodensitométrique des maladies pulmonaires infiltrantes diffuses** par Ph. Grenier et le GERM"O"P (2002)
- Pneumopathie aiguë idiopathique à éosinophiles** par F. Philit, JF. Cordier et le GERM"O"P (1999)
- Histiocytose langerhansienne pulmonaire** par A. Tazi, B. Wallaert et le GERM"O"P (2002)
- Télangiectasie hémorragique héréditaire : manifestations pulmonaires** par N. Deygas, H. Plauchu, J.F. Cordier et le GERM"O"P (1999)
- Syndrome de Churg et Strauss** par V. Cottin, JF Cordier et le GERM"O"P (2002)

* une actualisation est prévue sur 2005-2006.