

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 : jean-francois.cordier@chu-lyon.fr

Tel : 04 72 35 72 69

Fax : 04 72 35 76 53



Lettre n°12

Octobre 2006

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



ÉDITO

ONCOLOGIE ORPHELINE THORACIQUE

Le GERM"O"P est né de deux études fondatrices menées par un groupe de recherche anatomoclinique^{1,2}. La première, consacrée à la maladie de Wegener, inaugurerait une série de travaux fructueux sur plusieurs maladies pulmonaires rares non néoplasiques, qui ont abouti à la reconnaissance internationale du GERM"O"P.

La seconde de ces études concernait une pathologie néoplasique pulmonaire rare, le lymphome pulmonaire primitif. Cette étude, toujours citée dans la littérature, avait réuni une série de 70 cas (dont l'aspect anatomopathologique avait également fait l'objet d'une publication internationale³).

Les maladies orphelines, dans les pays développés, sont des maladies rares, le plus souvent mal connues du public et des médecins, conduisant les patients au sentiment d'être des "orphelins" du système de santé.

Les tumeurs rares thoraciques sont actuellement, il faut bien le reconnaître, des maladies orphelines. Les pneumologues et chirurgiens thoraciques qui les diagnostiquent et les prennent en charge se sentent souvent désarmés face à des tumeurs qui ne font l'objet dans la littérature que de publications le plus souvent isolées sous forme de cas cliniques ou de très courtes séries. Comment alors prendre, pour un patient individuellement, les décisions thérapeutiques appropriées ? Quel recours et quelle concertation peuvent permettre au patient une prise en charge qui sera fondée sur les mêmes critères de qualité que ceux dont bénéficie aujourd'hui le malade atteint

d'un adénocarcinome pulmonaire ? Un grand nombre de membres du GERM"O"P (la majorité), dans le cadre de leur pratique, hospitalière ou thoracique libérale, exercent une activité diagnostique et thérapeutique en cancérologie. Chacun d'entre nous a été et sera confronté à ces tumeurs rares du poumon, du médiastin (et du cœur pour ceux qui travaillent dans une structure cardio-thoracique).

Le moment était venu de se mobiliser en faveur de l'Oncologie orpheline thoracique. J'ai donc lancé ce projet en étroite association avec les anatomopathologistes thoraciques (voir page 16). Il a reçu le soutien de principe de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) et de l'Intergroupe Français de Cancérologie Thoracique (IFCT), ainsi que du Groupe d'Oncologie de Langue Française (GOLF) et du Groupe Français de Pneumo-cancérologie (GFPC) ; de la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire (SFCTCV) ; et de la Société Française de Cardiologie. Tous les membres du GERM"O"P sont invités à participer à ce projet qui répond à un besoin et à une nécessité.

Bien entendu, le projet Oncologie orpheline thoracique n'entraîne pas de changement de cap du GERM"O"P. Au contraire, il renoue avec la démarche initiale, qui n'avait pas fait de distinction parmi les maladies rares entre celles qui étaient non néoplasiques et néoplasiques. Au moment où les pouvoirs publics, après la mise en place du Plan national maladies rares (qui exclut de son champ d'action le cancer), mettent en place des mesures en faveur des tumeurs rares, la Pneumologie se doit d'être au rendez-vous et le GERM"O"P est prêt à y jouer son rôle légitime.

Jean-François Cordier

1. Cordier JF, Valeyre D, Guillemin L, Loire R, Bréchet JM. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. Chest 1990 ; 97 : 906-12
2. Cordier JF, Chailleux E, Lauque D, Reynaud-Gaubert M, Diemann-Molard A, Dalphin JC, Blanc Jouvan F, Loire R. Primary pulmonary lymphomas. A clinical study of 70 cases in nonimmunocompromised patients. Chest 1993 ; 103 : 201-8
3. Fiche M, Capron F, Berger F, Galateau F, Cordier JF, Loire R, Diebold J. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphomas. Histopathology 1995 ; 26 : 259-37

INFORMATIONS GÉNÉRALES

Le nombre de cas cumulés déclarés au GERM"O"P atteint actuellement 2191 cas, dont 75 % proviennent de CHU, 18 % des hôpitaux généraux, et 7 % du secteur libéral. Chaque cas reste précieux lorsqu'une étude se fonde sur quelques dizaines de cas seulement.

Les principales entités du registre (plus de 60 cas) sont les malformations artérioveineuses de la maladie de Rendu-Osler, la lymphangioliomyomatose, la pneumopathie organisée cryptogénique, la pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles, l'aspergillose bronchopulmonaire allergique, le syndrome de Churg et Strauss, l'asthme hyperéosinophilique, le syndrome emphysème-fibrose, l'histiocytose X, la lipoprotéinose alvéolaire, la polyangéite microscopique.

PUBLICATIONS

- L'étude consacrée au syndrome emphysème des sommets – fibrose des bases pulmonaire a été publiée dans l'*European Respiratory Journal* (2005 ; 26 : 586-93). L'accueil de ce syndrome dans la communauté pneumologique internationale semble très favorable. Plusieurs équipes internationales ont maintenant des travaux en cours sur cette thématique.
- L'étude du GERM"O"P sur les malformations artérioveineuses de la maladie de Rendu-Osler avait pour but de mieux caractériser les manifestations cliniques associées à la présence de malformations artérioveineuses pulmonaires (MAVP) chez les patients atteints de maladie de Rendu Osler (MRO). Le critère d'inclusion était l'existence d'au moins une MAVP au scanner thoracique et/ou à l'angiographie pulmonaire. 126 patients ont été inclus dans cette étude (47 hommes, 79 femmes) d'âge moyen de 43,1 +/- 17,4 ans, dont 32 patients avec une mutation du gène *ENG* et 16 du gène *ACVRL1*. Les MAVP ont été diagnostiquées à l'occasion d'un dépistage systématique (29%), d'une imagerie pulmonaire pour autre cause (15%), d'une dyspnée (22%), ou de symptômes du système nerveux central (13%). Une dyspnée d'exercice était présente chez 56% des patients. 4 patients ont présenté un hémithorax, dont un au cours de la grossesse.
53 manifestations neurologiques ont été observées chez 35 % des patients (migraine exclue) : abcès cérébral (19 %), accident ischémique (9,5 %), accident ischémique transitoire (6,3 %), hémorragie cérébrale (2,4%). L'âge moyen de survenue des abcès cérébraux et des accidents ischémiques cérébraux étaient de 31 et 53,5 ans respectivement. Le diagnostic de MAVP et de MRO a été porté simultanément dans 13 cas (54 %). 43 % des patients étaient hypoxémiques au repos. Une échographie de contraste a montré un shunt droit-gauche chez 87 % des patients. Les MAVP étaient présentes à la radiographie thoracique chez 54 % des patients, et visibles au scanner chez tous les patients. 105 patients (83 %) ont bénéficié d'un traitement de la MAVP, par embolisation percutanée (71 %), et/ou par exérèse chirurgicale (23 %) pour les cas les plus anciens. Outre les abcès cérébraux, 4 % des patients ont présenté un abcès des parties molles ou du foie.
La conclusion de cette étude est qu'une fréquence élevée de complications neurologiques et infectieuses est observée chez les patients présentant une MRO avec MAVP. Cela renforce la nécessité d'informer les médecins suivant des patients atteints de cette maladie orpheline, ainsi que les associations de patients ; un dépistage systématique des MAVP doit être proposé, quels que soient les symptômes, les antécédents familiaux, ou le type de mutation.
Cette étude a été acceptée pour publication dans *Medicine*.
- L'étude sur le syndrome de Goodpasture avec hémorragie alvéolaire est terminée, et sera soumise pour publication avant la fin du mois.
Les points principaux qui ressortent de cette étude de 28 cas (âge médian de 23 ans, avec 68 % d'hommes) sont les suivants : fréquence du tabagisme (89 %) et de l'exposition à divers agents inhalés (cocaïne, marijuana, héroïne, agents inhalés dans le cadre professionnel) ; valeur du lavage alvéolaire pour le

diagnostic ; créatinine souvent normale au début, mais insuffisance rénale terminale ultérieure dans près de la moitié des cas ; hypoxémie modérée à sévère dans 58 % des cas, mais absence de séquelles respiratoires significatives contrastant avec la gravité du pronostic rénal.

Un sous-groupe avec atteinte rénale minime (créatinine normale, protéinurie et hématurie minimales), représentant la moitié des cas, se caractérisait par un intervalle plus long entre les premiers symptômes et le diagnostic, un traitement moins lourd, et l'absence d'insuffisance rénale. Le diagnostic n'a été obtenu par mise en évidence des auto-anticorps anti-membrane basale circulants que dans 8/13 cas, et par biopsie dans 5 cas (rénale 6, et/ou pulmonaire 1). Ce sous-groupe "pneumologique" est particulièrement intéressant, et le recueil de nouveaux cas de syndrome de Goodpasture dans le registre sera nécessaire pour l'approfondir.

LA COLLABORATION ANATOMO-PATHOLOGISTES/CLINICIENS REVIENT AU PREMIER PLAN

Comme le rappelle l'éditorial de cette Lettre, le GERM"O"P est né de deux études anatomo-cliniques (Wegener, et lymphomes pulmonaires primitifs) qui avaient illustré l'efficacité de la collaboration entre anatomopathologistes et cliniciens. Par la suite, cette collaboration s'était distendue, au regret de nombre des anatomopathologistes et des cliniciens.

La relance de cette collaboration est en marche depuis le printemps dernier, incluant même dorénavant des anatomopathologistes belges et suisses. Les objectifs portent sur les pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques, avec notamment mise au point d'une grille et de lecture et de compte-rendus standardisés. Mais elle portera aussi sur d'autres thématiques.

Les anatomopathologistes ont également pour beaucoup d'entre eux manifesté leur intérêt pour l'oncologie orpheline thoracique. Le versant anatomopathologique de la collaboration anatomoclinique sera coordonné par le Pr Elisabeth BRAMBILLA (Grenoble), le Pr Françoise GALATEAU-SALLÉ (Caen), le Pr Françoise THIVOLET-BÉJUI (Lyon), le Dr Hugues BÉGUERET (Bordeaux).

Cette collaboration est ouverte à tous les anatomopathologistes ayant une activité en pathologie thoracique : chaque membre du GERM"O"P est invité à en informer l'anatomopathologiste avec lequel (laquelle) il collabore.

TRAVAUX EN COURS ET INFORMATIONS

● Emphysème des sommets – fibrose des bases : la suite

Ce syndrome que la série du GERM"O"P a bien individualisé s'impose rapidement comme une entité nouvelle définie sur des bases claires. Certains de ses aspects méritent approfondissement, et le recueil de nouveaux cas (ainsi que le suivi des cas de la série publiée) sont nécessaires.

→ imagerie : les données tomodensitométriques de la série du GERM"O"P ont été analysées par Pierre-Yves BRILLET (de l'équipe du Professeur Michel

BRAUNER, hôpital Avicenne, Bobigny), et précisent mieux l'imagerie caractéristique du syndrome (article soumis pour publication).

- syndrome emphysème – fibrose des connectivites : tout comme la fibrose isolée, le syndrome emphysème - fibrose peut survenir dans le cadre d'une connectivite (en particulier sclérodermie et polyarthrite rhumatoïde). L'étude de cette association est un objectif prioritaire, pour lequel nous demandons à tous ceux qui ont observé des cas de les déclarer très rapidement. Comme les cas sont très rares, chacun est indispensable. L'étude sera rapidement bouclée pour que l'avance du GERM"O"P dans l'étude du syndrome emphysème – fibrose se maintienne...
- HTAP du syndrome emphysème –fibrose : la fréquence et la valeur pronostique défavorable de l'HTAP dans le syndrome impliquent de la dépister systématiquement et de renouveler l'échographie cardiaque chaque année. Les caractéristiques du développement de l'HTAP seront étudiées avec précision. Il est nécessaire de déclarer rapidement ces cas d'emphysème-fibrose avec HTAP (et plus particulièrement les cas avec cathétérisme et PAP moyenne > 25 mm Hg).
- anatomopathologie du syndrome emphysème-fibrose : peu de cas avec documentation anatomo-pathologique sont disponibles. Il est donc important de déclarer les cas avec biopsie(s) ; une étude débute et tous ces cas sont précieux.

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

Le recueil de données est terminé : 22 cas ont été retenus et seront présentés au Congrès de Pneumologie de Langue Française par G. DEVOUASSOUX et al.

Les patients (à majorité féminine : 16 femmes) avaient un âge moyen de 63 ans. Dans 3/4 des cas, l'atteinte articulaire avait précédé l'apparition des symptômes respiratoires. La très grande majorité des patients (90 %) étaient non ou ex-fumeurs légers (10 ± 5 paquets x années). La symptomatologie respiratoire comportait surtout une dyspnée, mais aussi de la toux et une bronchorrhée. L'auscultation pulmonaire comportait dans la moitié des cas des râles sibilants, des couinements, des râles crépitants. Le scanner montrait une distension thoracique, une augmentation de la transparence pulmonaire ; des bronchectasies ou des épaississements bronchiques étaient pratiquement constants. Il existait fréquemment des images infiltrantes associées. Le lavage alvéolaire, difficile avec un retour médiocre, montrait dans la majorité des cas une alvéolite. Dans les cas où une biopsie a été réalisée (9 patients), une bronchiolite constrictive a été trouvée dans 7 cas, associée à une pneumopathie interstitielle commune dans un cas, et à un dommage alvéolaire diffus dans un cas.

L'exploration fonctionnelle respiratoire montrait, outre l'altération des débits, une augmentation importante du volume résiduel (140 % de la valeur théorique), l'absence de trouble significatif du transfert du CO (KCO à 93 % de la valeur

théorique). Les différents traitements proposés n'ont pas permis d'amélioration de la maladie des voies aériennes, et dans 2/3 des cas la maladie s'est aggravée, conduisant au décès de 4 patients.

- **Lymphangioléiomyomatose (LAM)**

- Les travaux de la *LAM Task Force* de l'ERS progressent, avec la rédaction de recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la maladie. Ces recommandations devraient être finalisées dans le courant de l'année 2007.

- Des travaux récents dans la LAM sporadique et la sclérose tubéreuse de Bourneville ont montré l'existence de mutations somatiques inactivatrices du gène *TSC1* codant pour la protéine hamartine et du gène *TSC2* codant pour la tubérine, entraînant l'activation constitutive de la voie de signalisation intracellulaire PI3K-AKT-mTOR. Le sirolimus ou Rapamycine utilisé en clinique comme médicament de prévention du rejet de transplantation rénale, inhibe spécifiquement et de façon irréversible la molécule mTOR et inhibe in vitro la prolifération cellulaire inappropriée des cellules de LAM.

Les résultats préliminaires de l'essai thérapeutique par le sirolimus des angiomyolipomes au cours de la lymphangioléiomyomatose (LAM) ont été présentés à Cincinnati en avril 2006 lors du LAMPosium par John Bissler. 20 patientes avec angiomyolipomes ont été traitées par le sirolimus pendant 12 mois, dont 14 avec une LAM (6 LAM sporadiques, 8 LAM associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville). Malgré des variations interindividuelles assez importantes, une diminution de la taille moyenne des angiomyolipomes de l'ordre de 50% a été obtenue après 12 mois de traitement. Le suivi fonctionnel respiratoire a montré une augmentation moyenne de VEMS de 100 ml et une augmentation de capacité vitale forcée de 400 ml, témoignant d'une diminution du volume résiduel. Les effets secondaires étaient fréquents avec des ulcérations muqueuses, des dyslipidémies, et plusieurs complications infectieuses sévères (pneumopathie, cellulite, pyélonéphrite).

Un essai thérapeutique randomisé sirolimus contre placebo a été mis en place par le *Rare Disease Clinical Network Consortium* américain (RDCNC). Cet essai multicentrique devrait être mené dans plusieurs centres américains, ainsi qu'au Royaume Uni, au Japon et au Brésil (essai SMILES rebaptisé MILES). Cet essai est en cours de mise en place depuis maintenant 4 ans, et se heurte à des difficultés administratives ; deux patientes viennent d'être incluses à Cincinnati (août 2006). La participation d'un ou plusieurs centres Français est compromise par la réticence des NIH vis-à-vis des centres Européens.

Un contact a été pris avec Novartis qui envisage une étude ouverte avec le RAD001, (everolimus, analogue du sirolimus). Afin de ne pas être en concurrence avec l'essai MILES, l'essai Novartis pourrait faire participer les Centres Européens. Le GERMOP est soutenu pour cela par l'association de patients *LAM Treatment Alliance*.

A signaler qu'un autre essai par la doxycycline est en cours de mise en place au NIH. La tétracycline pourrait agir sur la voie des métalloprotéinases.

- L'utilisation du sirolimus à titre compassionnel doit maintenant être discutée : des propositions pour définir les indications seront faites très rapidement.

- **Pneumopathies interstitielles idiopathiques**

→ pneumopathie interstitielle diffuse asymétrique : après l'individualisation du syndrome emphysème-fibrose, il s'agit d'une entité qui nécessite d'être clairement définie. Chacun est invité à déclarer les cas de fibrose très prédominante d'un côté (avec atteinte légère à modérée controlatérale).

→ les cas très rares de pneumopathies interstitielles desquamatives et de pneumopathie interstitielle lymphoïde seront accueillis avec joie sur le registre du GERM"O"P !

- **Malformations artérioveineuses de la maladie de Rendu-Osler**

Une conférence de consensus sur la MRO est organisée en novembre 2006 à Toronto sous l'impulsion de Marie FAUGHNAN, à laquelle participera Vincent COTTIN.

NOUVEAUX TRAVAUX

- **Recommandations thérapeutiques du GERM"O"P : la nécessité de les évaluer**

Le GERM"O"P a proposé au cours des dernières années des options thérapeutiques pour la prise en charge de la pneumopathie organisée cryptogénique (ex BOOP) et la pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles. Il ne s'agissait pas d'essais thérapeutiques, mais de propositions de traitement uniformisé dans le cadre de la relation individuelle médecin-malade. Une analyse préliminaire (Am J Respir Crit Care Med 2000 ; 162 : 571-7) dans le cadre d'une étude consacrée aux rechutes de la pneumopathie organisée cryptogénique avait montré l'intérêt potentiel de ce traitement (plus court et à plus faible posologie de corticoïdes que celui qui était utilisé dans la littérature). De même, un traitement standardisé de la PCIE avait été proposé.

Si vous avez traité des patients en première intention selon ces recommandations, pouvez-vous les déclarer au GERM"O"P (en précisant s'ils ont déjà été déclarés comme pneumopathie organisée cryptogénique) afin que nous puissions étudier rétrospectivement l'efficacité de ces traitements, et la fréquence des rechutes ?

- **Amyloïdose et dépôts immunoglobuliniques non amyloïdes**

L'amylose trachéobronchique et l'amylose pulmonaire parenchymateuse restent encore mal connues à l'heure actuelle. Alors que de nouvelles options thérapeutiques sont apparues pour l'amylose systémique, la prise en charge de l'amylose du bas appareil respiratoire reste mal précisée. Par ailleurs, une étude française a rapporté des cas de dépôts immunoglobuliniques non amyloïdes (dépôts de chaînes légères), se manifestant sous forme de lésions kystiques pulmonaires multiples, ayant conduit à un diagnostic de lymphangioliomyomatose avant transplantation (Colombat M et al., Am J Respir Crit Care Med 2006 ; 173 : 777-80) ; d'autres cas de maladies pulmonaires liées à des dépôts immunoglobuliniques non amyloïdes ont été observés (JF Cordier). L'attention est attirée sur cette pathologie qu'il faut reconnaître. En particulier ce type de maladie kystique pulmonaire amène à être plus exigeant pour le diagnostic de lymphangioliomyomatose en l'absence de biopsie (nécessité d'autres éléments confortant le diagnostic, tels que présence d'angiomyolipomes ou d'épanchements chyleux).

Il est souhaitable de reprendre l'étude de l'amylose pulmonaire (et des dépôts immunoglobuliniques non amyloïdes), pour réaliser une nouvelle synthèse de cette pathologie. Chacun est donc invité à déclarer ses cas sans tarder.

- **Lymphome pulmonaire primitif**

Les lymphomes pulmonaires primitifs du MALT sont diagnostiqués par les pneumologues et anatomopathologistes thoraciques. Il s'agit d'affections rares, plutôt de bon pronostic, pour lesquelles nombre de problèmes restent encore à résoudre : choix thérapeutique (entre trop et trop peu de traitements) ; localisations extra-pulmonaires ; cause(s) et notamment infectieuse(s) possible(s) comme pour les autres localisations de lymphome de ce type (par exemple *Helicobacter pylori* pour les lymphomes gastriques) ; valeur diagnostique et pronostique des mutations ; analyse des caractéristiques cliniques évolutives, ainsi que de la fréquence des tumeurs solides secondaires.

Il est important de déclarer au registre du GERM"O"P tous les cas prévalents de lymphome pulmonaire primitif pour donner une suite aux travaux anciens de notre groupe sur cette thématique qui se rattache à l'oncologie orpheline thoracique (cf. éditorial).

- **HTAP disproportionnée des pneumopathies interstitielles et des maladies pulmonaires rares**

Le concept d' HTAP disproportionnée se fonde sur l'identification de patients atteints de pneumopathie interstitielle (ou autre maladie pulmonaire diffuse rare) ayant un niveau d'HTAP nettement plus élevé que la grande majorité des patients atteints de cette maladie (PAP moyenne > 35 mm Hg ; ou PAPm doublant à l'effort sans doublement du débit cardiaque avec PAPm à l'effort > 35 mm Hg). Souvent, ces patients ne se distinguent guère sur le plan ventilatoire des patients ayant une HTAP de niveau plus modéré (banale). Finalement, cette HTAP

disproportionnée représente souvent un problème de premier plan dans l'évolution de la maladie pulmonaire chronique, qui contribue à la nécessité de transplantation ou au décès. Cette HTAP disproportionnée est observée notamment au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique, du syndrome emphysème-fibrose, des pneumopathies interstitielles des connectivites (et notamment de la sclérodermie). Un Observatoire se met en place (coordinateur : J.F. CORDIER) avec le soutien d'Actelion. *Il est souhaitable de déclarer d'ores et déjà des cas dans le registre du GERM"O"P (qui sera fusionné avec l'Observatoire).* Le Groupe ITINERAIR-Sclérodermie (E. Hachulla) lance également un recrutement.

Une étude parallèle concernant les HTAP disproportionnées des BPCO se met en place, coordonnée par le Professeur Hervé MAL (Hôpital Bichat, Paris).

- **Dyskinésies ciliaires primitives**

Il y a assez peu de travaux sur l'évolution à l'âge adulte des dyskinésies ciliaires primitives. Le passage de relais enfant → adulte mérite d'être mieux structuré. Nous souhaitons développer cette recherche clinique.

Chacun est invité à déclarer les patients (adultes) qu'il suit.

WANTED !

Outre les pathologies indiquées ci-dessus, nous sollicitons la déclaration de nouveaux cas pour les affections suivantes (dans la perspective de lancer des études spécifiques) :

- maladie de Wegener limitée à l'appareil respiratoire (avec biopsies broncho-pulmonaires et/ou ORL)
- lipoprotéinose alvéolaire
- pneumoconiose des prothésistes dentaires et céramistes (Paul de Vuyst) ; analyse minéralogique sur biopsie possible à titre scientifique
- syndrome de Churg et Strauss (asthme et manifestations pulmonaires)

CENTRES DE RÉFÉRENCE – CENTRES DE COMPÉTENCE

- Le Centre de référence des maladies respiratoires rares de l'enfant (Pr Annick CLEMENT, Hôpital Trousseau, Paris) a été labellisé cette année, ainsi que deux centres pour la mucoviscidose (Pr Gabriel BELLON, Hôpital Debrousse, Lyon ; Dr Gilles RAULT, CHU, Nantes).
- Des Centres de compétence régionaux (ou inter-régionaux) travaillant en lien avec les Centres de référence seront individualisés dans les prochains mois).

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

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 sporadique
- 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 indéterminée
 - 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

SYNDROME EMPHYSEME-FIBROSE

HTAP "DISPROPORTIONNÉE DES MALADIES ORPHELINES PULMONAIRES

- Fibrose pulmonaire idiopathique
- Syndrome emphyseme-fibrose
- Pneumopathies interstitielles des connectivites (sclérodermie et autres)
- Lymphangioléiomyomatose
- Histiocytose X
- 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

LIOPROTEINOSE ALVEOLAIRE

TELANGIECTASIE HEMORRAGIQUE HEREDITAIRE (Maladie de Rendu-Osler)

ASPECTS PRECIS DE

- Sarcoïdose :
 - sarcoïdose avec trouble ventilatoire obstructif
 - sarcoïdose granulomateuse nécrosante
- Histiocytose X :
 - formes nodulaires précoces
 - 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 emphysemateuses)

AMYLOIDOSE BRONCHOPULMONAIRE

- Amyloïdose bronchopulmonaire
- Dépôts immunoglobuliniques non amyloïdes bronchopulmonaires

DYSKINÉSIES CILIAIRES PRIMITIVES

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
- Trachéopathie chondro-ostéoplastique
- Maladies digestives avec atteinte pulmonaire : maladie coeliaque, syndrome hépatopulmonaire
- Endométriose pleuro-pulmonaire
- Atteintes pulmonaires au cours de la sclérodermie

AUTRES MALADIES "ORPHELINES"
LISTE LARGEMENT OUVERTE, LAISSEE AU JUGEMENT DE CHACUN

PUBLICATIONS DU GERM"O"P

PUBLICATIONS INTERNATIONALES

ARTICLES

Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune I, Valeyre D, Cordier JF and the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P)

Combined pulmonary fibrosis and emphysema : a distinct underrecognised entity
Eur Respir J 2005 ; 26 : 586-93

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
Respiratory Medicine 2004 ; 98 : 536-41

Marchand E, Etienne-Mastroïanni 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

Philit F, Etienne-Mastroïanni B, Parrot A, Guérin C, Robert D, Cordier JF, 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

Leske V, Lazor R, Coëtmeur D, Crestani B, Chatté G, Cordier JF, 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

Lauque D, Cadranel J, Lazor R, Pourrat J, Ranco P, Guillevin L, Cordier JF, 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

Lazor R, Vandevenne A, Pelletier A, Leclerc P, Court-Fortune I, Cordier JF, 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

Urban T, Lazor R, Lacronique J, Murriss M, Labrune S, Valeyre D, Cordier JF for the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. A study of 69 patients.

Medicine 1999 ; 78 : 321-37

Cordier JF, Lazor R, and the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires. Perspectives on lymphangioleiomyomatosis 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.**

Crestani B, Valeyre D, Roden S, Wallaert B, Dalphin JC, Cordier JF, 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

Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, Durieu J, Tonnel AB, Cordier JF, 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

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. Lipoprotéinose alvéolaire pulmonaire.

Rev Mal Respir 2002 ; 19 : 166-82.

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

ONCOLOGIE ORPHELINE

RÉSEAU D'ANATOMOPATHOLOGISTES PARTICIPANT AU PROJET

Comité de coordination : Pr E. BRAMBILLA (Grenoble), Pr F. GALATEAU-SALLÉ (Caen), Pr F. THIVOLET-BÉJUI (Lyon), Dr H. BÉGUERET (Bordeaux)

Dr ANTOINE Martine
Service d'Anatomie Pathologique
Hôpital Tenon
4 rue de la Chine
75020 PARIS

Dr BÉGUERET Hugues
Laboratoire d'Anatomie Pathologique
CHU de Bordeaux
Hôpital du Haut Lévêque
33604 PESSAC Cedex

Pr BRAMBILLA Elisabeth
Département d'Anatomie et Cytologie Pathologique
CHU Albert Michallon
BP 217
38043 GRENOBLE Cedex 09

Dr CAMILLERI-BROET Sophie
Service Central d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques J. Delarue
Hôtel Dieu
1 place du Parvis Notre Dame
75181 PARIS Cedex 04

Dr CAULET MAUGENDRE Sylvie
Département d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques
CHU Pontchaillou
Rue Henri le Guillou
35033 RENNES

Dr CHALABREYSSE Lara
Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques
Hôpital Louis Pradel
28 avenue Doyen Lépine
69677 LYON (Bron) Cedex

Dr CHAPEL Françoise
Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques
Centre Hospitalier Font Pré
1208 avenue Col. Picot - BP 1412
83056 TOULON Cedex

Dr CHESNEAU Anne-Marie
Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques
Centre Hospitalier René Dubos
BP 79
95303 CERGY PONTOISE Cedex

Pr DEVOUASSOUX-SHISHEBORAN Mojgan
Service de pathologie
Hôpital de la Croix Rousse
69317 Lyon Cedex 04

Dr DULMET Elisabeth
Service d'Anatomie pathologique
Centre Chirurgical Marie Lannelongue
133 avenue de la Résistance
92350 LE PLESSIS ROBINSON

Dr FROMENT Nicolas
Centre de Pathologie
21 rempart St Thiebault
57000 METZ

Pr GALATEAU-SALLÉ Françoise
Service d'Anatomopathologie
CHU Caen Côte de Nacre
14000 CAEN

Dr HOFMAN Paul
Département d'Anatomie Pathologique
Hôpital Pasteur
30 avenue de la Voie Romaine
BP 69
06002 NICE Cedex 1

Docteur ISAAC Sylvie
Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques
Centre Hospitalier Lyon Sud
69495 PIERRE BENITE

Dr KAMBOUCHNER Marianne
Service Central d'Anatomie Pathologique
Hôpital Avicenne
125 rue de Stalingrad
93009 BOBIGNY Cedex

Dr PACHE Jean-Claude
Département de Pathologie Clinique
Hôpitaux Universitaires de Genève
CMU
Rue Michel Servet 1
CH – 1211 GENEVE 4 - Suisse

Dr PAYAN-DEFAIS Marie-José
Unité Fonctionnelle d'Anatomie et Cytologie Pathologiques
Hôpital Ste Marguerite
270 boulevard de Ste Marguerite - BP 29
13274 MARSEILLE Cedex

Pr THIVOLET-BÉJUI Françoise
Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques
Hôpital Louis Pradel
28 avenue Doyen Lépine
69677 LYON (Bron) Cedex

Dr THOMAS DE MONTPREVILLE Vincent
Service d'Anatomie pathologique
Centre Chirurgical Marie Lannelongue
133 avenue de la Résistance
92350 LE PLESSIS ROBINSON

Dr WEYNAND Birgit
Service d'Anatomie Pathologique
Cliniques Universitaires St Luc
Avenue Hippocrate 10
1200 BRUXELLES Belgique