

# 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°13*

*Février 2008*

*Cette lettre du GERM"O"P a été rédigée par Jean-François Cordier, Vincent Cottin, Chahéra Khouatra, et Romain Lazor*

~~~~~

ÉDITO

---

## **OUVERTURES ET NOUVEAUTÉS**

*Si les travaux du GERM"O"P ont contribué largement au progrès des connaissances sur plusieurs maladies rares, plus encore la description d'entités nouvelles et les ouvertures sur des problématiques méconnues marquent son originalité.*

*Après la description de la pneumopathie organisée post-radique, l'individualisation du syndrome emphysème-fibrose (SEF) par les cliniciens du GERM"O"P trouve sa confirmation dans la pratique de tous les pneumologues. Les études en cours sur l'HTAP du SEF, et sur le SEF au cours des connectivites, vont apporter de nouvelles informations précieuses.*

*D'autres entités sollicitent l'expérience clinique et le recrutement du GERM"O"P.*

*D'abord, les maladies pulmonaires multi-kystiques. Pendant longtemps leur diagnostic se limitait à la lymphangioléiomyomatose (LAM), à l'histiocytose X, à l'atteinte pulmonaire du syndrome de Gougerot Sjögren, à l'infection par le VIH (avec ou sans pneumocystose), voire à des métastases de tumeurs rares. Mais nous savons depuis peu que la maladie de dépôts immunoglobuliniques*

**non amyloïdes peut entraîner des images kystiques simulant à s'y méprendre la LAM. Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé, d'origine génétique, peut également donner lieu à des kystes multiples proches de ceux que l'on observe dans la LAM. Le diagnostic de LAM sans biopsie ni autres manifestations caractéristiques associées (comme un épanchement chyleux ou des angiomyolipomes rénaux) ne doit donc plus être accepté sans que les autres diagnostics possibles aient été envisagés et analysés. Cette problématique des maladies pulmonaires multi-kystiques est dorénavant inscrite dans les objectifs de recherche clinique du GERM"O"P.**

**Ouvertures et interrogations sur les atteintes pulmonaires des connectivites. La PINS a été distinguée de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) au sein des pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques (PID) sur ses caractères cliniques (évolutifs notamment, avec un pronostic moins mauvais que celui de la FPI), tomodensitométriques (verre dépoli prédominant par rapport aux images en rayons de miel,) et histopathologiques. Il est clair aujourd'hui que la PINS est fréquemment observée au cours des connectivites caractérisées (sclérodermie par exemple, ou myopathie idiopathique inflammatoire). Mais elle s'observe aussi dans le cadre de formes frustes de connectivites dont les dénominations sont, à elles seules, le témoignage de contorsions nosologiques : sclérodermie sine scleroderma, dermatomyosite amyopathique...**

**En fait, nombre de PID à type de PINS s'associent à des emprunts modestes cliniques et biologiques (auto-anticorps) aux connectivites classiques, faisant évoquer une « connectivite indifférenciée ». Il est nécessaire de reconsidérer cette pathologie interstitielle pulmonaire, du point de vue et du point de départ pneumologiques. En effet, si certains patients évoluent avec le temps vers une connectivite classique (ce qui justifie la vigilance pour diagnostiquer à son début l'atteinte systémique, myosite par exemple), dans d'autres cas les patients restent des malades « pneumologiques ». Le traitement de ces patients n'est pas codifié, et il faudrait s'efforcer de le définir.**

**Nouveautés et ouvertures : le GERM"O"P se tourne aussi vers d'autres champs de recherche clinique tels que la définition du phénotype thoracique du syndrome de Churg et Strauss et du phénotype respiratoire granulomateux de la maladie de Wegener ; le ré-examen du cadre de l'hémosidérose pulmonaire idiopathique ; les BPCO / bronchiolites oblitératives non tabagiques ; etc..**

**Jean-François Cordier**

## INFORMATIONS GÉNÉRALES

---

Le nombre de cas cumulés déclarés au GERM"O"P atteint actuellement 2468 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 la lymphangioléiomyomatose, la pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles, la pneumopathie organisée cryptogénique, le syndrome emphysème des sommets – fibrose des bases, la maladie de Wegener, le syndrome de Churg et Strauss, l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique, la pneumopathie organisée de cause déterminée, l'asthme hyperéosinophilique, la lipoprotéinose alvéolaire, la polyangéite microscopique, la trachéopathie ostéoplastique.

## TRAVAUX EN COURS ET INFORMATIONS

---

### PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES

- **Exacerbation de fibrose pulmonaire idiopathique**

L'attention a été attirée sur la possibilité de poussées évolutives aiguës de fibrose pulmonaire idiopathique (exacerbations aiguës, comme cela est décrit pour la BPCO). La fréquence des exacerbations n'est pas connue précisément, mais il s'agirait d'évènements assez fréquents (de l'ordre de 10% des patients en 2 ans). La mortalité des exacerbations est importante. Certaines de ces exacerbations semblent être déclenchées par une agression pulmonaire (comme une infection virale), mais le plus souvent, les exacerbations restent idiopathiques.

Le diagnostic d'exacerbation repose :

- chez un patient chez lequel a été porté antérieurement un diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique ;
- sur une aggravation inexplicée ou une apparition d'une dyspnée dans les 30 jours précédents ;
- de nouvelles opacités en verre dépoli et/ou à type de condensation alvéolaire surajoutées à un aspect sous-jacent d'images réticulaires ou en rayons de miel compatibles avec une fibrose pulmonaire idiopathique au scanner thoracique de haute résolution ;
- l'absence de mise en évidence d'infection pulmonaire par un prélèvement si possible endotrachéal ;
- et l'exclusion des autres causes (dont une insuffisance cardiaque gauche, une embolie pulmonaire ou toute autre cause d'agression pulmonaire aigüe).

La prise en charge des exacerbations n'est pas codifiée. Des observations isolées ont rapporté une amélioration après corticothérapie à forte posologie, ou un traitement par Endoxan. Une étude a rapporté une amélioration de la survie et une prévention des exacerbations chez les patients traités par anticoagulant, (mais cette étude de méthodologie critiquable doit être confirmée).

Dans l'attente de données objectives, le GERM"O"P propose un traitement standardisé des exacerbations de fibrose pulmonaire idiopathique, associant une corticothérapie, des bolus d'Endoxan, un traitement anticoagulant éventuel par HBPM, et un traitement anti-oxydant par N-acétylcystéine, associés à une prévention systématique des infections à *Pneumocystis* par le Bactrim. Un protocole de traitement standardisé est disponible auprès du GERM"O"P; les cas traités selon ce protocole doivent faire l'objet d'une déclaration au GERM"O"P afin que l'on puisse ensuite évaluer l'efficacité et la tolérance de ce schéma thérapeutique.

- **Pneumopathies interstitielles diffuses des connectivites indifférenciées**

Si le diagnostic de connectivite est parfois évident lorsque l'on est confronté à une pneumopathie interstitielle diffuse (PID), avec des manifestations systémiques caractéristiques, le pneumologue est parfois confronté à une PID associée à seulement quelques signes cliniques compatibles avec une connectivite, et des signes biologiques d'auto-immunité. On parle alors de connectivite indifférenciée. Les manifestations pulmonaires sont parfois révélatrices de la connectivite. Il s'agit dans ce cas le plus souvent sur le plan histopathologique d'une pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS), qui doit conduire à rechercher tout particulièrement une connectivite.

Une étude publiée récemment (Kinder et al, *Am J Respir Crit Care Med* 2007 ; 176 : 691-697) a montré que ces PID associées à une connectivite indifférenciée (au moins un signe clinique et un signe biologique de connectivite) sont plus fréquentes chez la femme, chez les patients non fumeurs, lorsque l'aspect au scanner comporte des opacités en verre dépoli (et peu de rayons de miel), et qu'il s'agit sur le plan histopathologique d'une PINS. L'évolution se fait parfois vers une connectivite patente.

Une étude sera proposée dans les prochains mois par le GERM"O"P sur les PID associées à une connectivite indifférenciée (ou PID « auto-immune »), avec des critères diagnostiques plus stricts, et en étudiant les cas suivis de façon plus prolongée que dans l'étude publiée citée ci-dessus.

## **IMAGES MULTI-KYSTIQUES PULMONAIRES**

Les images multi-kystiques pulmonaires diffuses font évoquer dans les deux sexes une histiocytose X pulmonaire (chez des sujets fumeurs essentiellement), ou une LAM (chez la femme), sporadique ou associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville. Le diagnostic de LAM pulmonaire se fonde sur la biopsie pulmonaire, ou une tomодensitométrie caractéristique d'images kystiques

multiples **avec** présence d'épanchement(s) chyleux (pleurésie, ascite) **et/ou** angiomyolipome(s) au niveau rénal **et/ou** lymphangiomes intra-abdominaux typiques en tomodensitométrie **et/ou** une histopathologie typique sur une biopsie ganglionnaire. *Il n'est plus possible de faire le diagnostic de LAM sur la seule imagerie pulmonaire, car il existe plusieurs autres causes de kystes multiples pulmonaires.*

Des kystes multiples dispersés peuvent être rencontrés au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren et/ou de la pneumonie interstitielle lymphoïde, du SIDA (infection à *Pneumocystis jiroveci*), de métastases de sarcome, voire de pneumopathies d'hypersensibilité.

Deux causes de kystes multiples doivent maintenant être recherchées avec une particulière attention.

- **La maladie des dépôts immunoglobuliniques non amyloïdes** (principalement dépôts de chaînes légères kappa ou lambda) est proche de l'amylose mais plus difficile à reconnaître : les dépôts sur les biopsies bronchiques ou pulmonaires ne prennent pas la coloration par le rouge Congo (comme c'est le cas pour l'amylose) ; les marquages immunohistochimiques, réalisés au mieux sur prélèvement congelé, ainsi que la recherche de clonalité B sur la biopsie, permettent de préciser respectivement la nature des dépôts immunoglobuliniques, et l'existence d'un clone lymphoïde B pulmonaire.

La recherche de clonalité s'effectue aussi par la recherche d'une gammopathie monoclonale par immuno-fixation sérique et urinaire, et sur la détermination du rapport de chaînes légères libres sériques kappa/lambda.

Il faut savoir que les clones lymphoïdes responsables de dépôts ne donnent pas obligatoirement lieu à un myélome ou à un syndrome lymphoprolifératif patent : de « petits clones dangereux » peuvent aboutir, par le biais des dépôts prolongés d'immunoglobulines, à la destruction du poumon.

Pour toute précision complémentaire, n'hésitez pas à contacter Magali COLOMBAT ([magali.colombat@tnn.aphp.fr](mailto:magali.colombat@tnn.aphp.fr)) ou Françoise THIVOLET-BEJUI ([francoise.thivolet-bejui@chu-lyon.fr](mailto:francoise.thivolet-bejui@chu-lyon.fr)) (anatomopathologie) ou Jean-François CORDIER ([jean-francois.cordier@chu-lyon.fr](mailto:jean-francois.cordier@chu-lyon.fr)) (clinique), et n'oubliez pas de déclarer dans le registre les cas que vous diagnostiquerez.

- **Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé** est une maladie rare d'origine génétique liée à des mutations du gène BHD. Il comporte des lésions cutanées (fibro-folliculomes), un risque accru de carcinome rénal, et des lésions kystiques pulmonaires souvent révélées par des pneumothorax. Des mutations du gène BHD ont également été mises en évidence chez des patients ayant des kystes pulmonaires multiples et des pneumothorax familiaux sans atteinte cutanée ou rénale. *La recherche des mutations du gène BHD est donc un élément clé du diagnostic de cette pathologie.*

Le GERM"O"P souhaite réunir rapidement une série de cas de patients ayant des images multi-kystiques pulmonaires, pour en inventorier la diversité étiologique, et attirer l'attention des pneumologues sur ces maladies qui suscitent au niveau international une très vive curiosité. Le GERM"O"P a son rôle à jouer dans l'exploration de cette pathologie !

## **SYNDROME DE MOUNIER-KUHN (SMK)**

Le SMK (trachéobronchomégalie) est un syndrome rare et relativement mal connu. Au-delà de la curiosité anatomique, il peut s'accompagner de manifestations broncho-pulmonaires diverses, pouvant aboutir à des conséquences graves.

Nous souhaitons recueillir une série de cas, et proposer une collaboration à nos collègues ORL pour réaliser une étude synthétique sur cette pathologie, comme le GERM"O"P l'avait déjà fait pour la trachéopathie chondro-ostéoplastique avec une série de 41 cas (*Leske V et al. Medicine 2001 ; 80 : 379-90*).

*Si vous avez déjà porté ce diagnostic, pouvez-vous déclarer le ou les cas que vous avez vu(s), et en parler à vos correspondants ORL pour leur demander s'ils en ont déjà rencontré ?*

## **BPCO NON TABAGIQUES / BRONCHIOLITES**

De nombreuses équipes de par le monde travaillent sur la BPCO post-tabagique qui est devenue le problème de Santé publique que chacun connaît.

Néanmoins, chaque pneumologue rencontre régulièrement des patients qui présentent une limitation des débits aériens non complètement réversible, sans avoir jamais fumé (ou très peu). Ces cas sont très hétérogènes dans leur étiologie, et il semble que certains diffèrent aussi de la BPCO post-tabagique sur le plan fonctionnel et évolutif.

Le GERM"O"P propose donc l'étude de cette pathologie, pour des patients remplissant les critères de GOLD stade III et IV (VEMS/CV < 70%, et VEMS < 50% de la valeur théorique après corticothérapie orale d'épreuve). Cette étude inclura aussi les asthmes « vieilliss » remplissant les critères ci-dessus, et toutes les bronchiolites (en dehors des bronchiolites après transplantation pulmonaire et greffe de cellules souches hématopoïétiques).

L'objectif de cette étude est d'explorer l'étiologie de cette pathologie, et les caractéristiques fonctionnelles de ce type de BPCO peu étudiée.

*Que tous ceux qui sont intéressés par cette thématique nous donnent leur avis et fassent des propositions. Un formulaire de recueil de données est en cours de révision, accordant une place importante à l'environnement – y compris*

*professionnel – et à la recherche de toutes les causes connues de bronchiolites. Chacun peut d'ores et déjà déclarer sur le Registre les cas bien explorés qu'il a pu rencontrer.*

## **TRAITEMENT DE LA PNEUMOPATHIE ORGANISÉE PAR MACROLIDES**

Depuis les premières descriptions récentes de la maladie, le traitement de la pneumopathie organisée cryptogénique (POC) a reposé sur la corticothérapie, dont le GERM"O"P a établi le premier schéma standardisé il y a plusieurs années. Nous avons pu montrer que ce traitement standardisé permettait de diminuer de moitié la dose cumulative de prednisone sans affecter pour autant le contrôle de la maladie ni augmenter la fréquence des rechutes. Plusieurs publications suggèrent maintenant que certains macrolides à activité anti-inflammatoire pourraient avoir une efficacité dans la POC.

Seuls ou associés aux corticostéroïdes, les macrolides pourraient donc ouvrir une nouvelle voie thérapeutique dans la COP en permettant de diminuer les effets indésirables de la prednisone, voire de diminuer les rechutes. Sur la base des données disponibles, le GERM"O"P propose donc un nouveau schéma de traitement de la POC. Il se caractérise par une réduction de la dose de prednisone et l'adjonction de clarithromycine pour une durée totale de 3 mois. Comme par le passé, il s'agit d'un traitement optionnel individualisé, dont la décision est laissée à l'appréciation du clinicien et de son patient. Les détails de ce protocole sont en cours de finalisation. Il sera disponible prochainement auprès du GERM"O"P.

## **DYSKINESIE CILIAIRE PRIMITIVE (DCP)**

Dans le cadre de la prise en charge des maladies rares, la nécessité d'une transition organisée de la prise en charge enfant - adulte a été soulignée. Cela est déjà réalisé pour la mucoviscidose (qui a bénéficié depuis plusieurs années déjà d'une structuration spécifique des Centres de prise en charge). Mais il nous faut progresser pour d'autres maladies, et en premier lieu pour la DCP.

La prévalence estimée de la DCP est d'environ 1/15 000 à 1/30 000. L'expression de la maladie est très variable : certains patients ont une atteinte essentiellement ORL ou un trouble de la fertilité, alors que les manifestations respiratoires prédominent chez d'autres. Dans les cas sévères, la maladie est identifiée dès la période néonatale, mais pour d'autres, le diagnostic n'est évoqué qu'à l'âge adulte. Des données suggèrent que les patients diagnostiqués dans l'enfance et bénéficiant d'une kinésithérapie régulière et du traitement des exacerbations infectieuses ont une meilleure préservation de la fonction respiratoire, en comparaison à ceux diagnostiqués plus tardivement, qui se sont détériorés dans l'intervalle. Si l'évolution et le pronostic de la DCP sont en moyenne plus favorables que dans la mucoviscidose, de nombreuses questions ne sont pas élucidées : vitesse de déclin de la fonction respiratoire,

colonisation bactérienne, fréquence des exacerbations, qualité de vie, survie, etc.

Nous souhaitons donc améliorer nos connaissances cliniques dans les DCP de l'adulte, et vous sollicitons pour la déclaration des cas de patients que vous avez été amenés à prendre en charge. A ce jour, 47 cas ont été déclarés au Registre du GERM"O"P, pour l'essentiel par l'équipe de l'hôpital Tenon (Paris) et du Groupement Hospitalier Est (Lyon). Une collaboration est également en projet avec les équipes suisses.

Les travaux sur la DCP seront bien sûr menés en lien avec les équipes prenant en charge les enfants, et notamment avec le Centre de référence des maladies pulmonaires rares de l'enfant (Pr Annick CLÉMENT, hôpital Trousseau, Paris).

*Merci de déclarer rapidement vos cas, pour que nous puissions constituer une série dont l'étude permettra de mieux structurer la prise en charge des patients parvenus à l'âge adulte.*

## **SYNDROME EMPHYSEME – FIBROSE**

Depuis la description du syndrome associant un emphysème des sommets pulmonaires et une fibrose pulmonaire des bases (syndrome emphysème – fibrose, SEF) par le GERM"O"P en 2005, cette entité est maintenant bien reconnue, et rencontrée dans la pratique de chacun : 125 cas ont à ce jour été déclarés au GERM"O"P par 25 équipes. Ce syndrome est caractérisé par une spirométrie subnormale contrastant avec une dyspnée d'effort importante, une altération importante du transfert du CO et des échanges gazeux, et un risque élevé (proche de 50%) de développer une hypertension pulmonaire parfois grave, qui constitue le principal facteur associé à un pronostic péjoratif.

Deux études du GERM"O"P sont en cours sur des aspects particuliers de ce syndrome.

L'étude « SEF au cours des connectivites » a pour but de rapporter la possibilité de rencontrer ce syndrome au cours des connectivites. Les inclusions dans l'étude viennent de s'achever, et l'analyse a débuté. L'analyse préliminaire indique que la présentation clinique et fonctionnelle respiratoire est comparable à celle du SEF « idiopathique », et survient également chez des patients fumeurs, présentant une polyarthrite rhumatoïde ou une sclérodermie systémique.

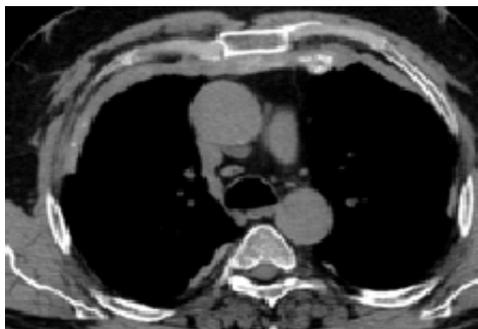
L'étude « SEF et hypertension pulmonaire » a pour objectif d'analyser le profil hémodynamique de l'hypertension pulmonaire au cours de ce syndrome, d'en évaluer la gravité, l'éventuel caractère disproportionné (c'est-à-dire une PAP moyenne supérieure à 35 mmHg avec un trouble ventilatoire modéré), et éventuellement des éléments de réponse au traitement spécifique de l'hypertension pulmonaire. Cette étude est conduite conjointement par le GERM"O"P, le Centre de référence de l'HTAP (Pr G. SIMONNEAU,

Pr M. HUMBERT), et le réseau français de l'HTAP. Les inclusions viennent de s'achever, et l'analyse est en cours. 36 observations ont été colligées. Les analyses préliminaires sur une partie de la cohorte indiquent un niveau élevé d'hypertension pulmonaire (PAPm à 39 mmHg), et une mortalité importante.

## FIBROSE EN "PONT" RÉTROSTERNAL

Notre attention avait été attirée sur une observation de fibrose pleurale antérieure bilatérale, réalisant un « pont » rétro-sternal à travers les structures anatomiques, associée à une fibrose rétro-péritonéale. Après qu'une seconde observation a été rencontrée, ce syndrome nouveau vient d'être publié dans la revue Thorax.

Cette pathologie a été révélée respectivement par une insuffisance rénale chez un patient de 65 ans, et par une dyspnée d'effort chez un autre patient âgé de 55 ans. Dans un cas, le suivi pendant 4 ans a montré une évolution, la fibrose pleurale ayant précédé la fibrose rétro-sternale et rétro-péritonéale.



L'analyse histopathologique a montré dans les deux cas une fibrose dense et peu cellulaire, sans tumeur. L'analyse étiologique a retenu une exposition à l'amiante pour les deux patients.

*Si vous avez déjà rencontré ce nouveau syndrome, pouvez-vous nous contacter ?*

## LYMPHANGIOLÉIOMYOMATOSE ET SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE

- **Lymphangioléiomyomatose et rapamycine**

La justification d'un éventuel traitement de la lymphangioléiomyomatose (LAM) par le sirolimus est l'existence d'une activation constitutive de la voie d'activation cellulaire PI3K – Akt – mTOR impliquée dans la prolifération des cellules de LAM. Une étude vient d'être publiée (Bissler JJ et al, *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 140-51) de traitement des angiomyolipomes (AML) de la LAM et de la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) par le sirolimus (Rapamycine), montrant une régression de la taille des AML par le traitement (réduction d'au moins 30% du volume des AML chez 80% des patients traités, avec ré-augmentation de taille dans l'année suivant l'arrêt du traitement). Dans cette étude, 11 patientes présentant une LAM pulmonaire ont eu un suivi pulmonaire fonctionnel respiratoire : avec le traitement de sirolimus, le VEMS a augmenté de  $118 \pm 330$  ml ( $p = 0,06$ ), la capacité vitale forcée a augmenté de  $390 \pm 570$

ml ( $p < 0,001$ ), et le volume résiduel a diminué de  $439 \pm 493$  ml ( $p = 0,02$ ). Un essai thérapeutique randomisé en double insu est en cours aux USA pour évaluer l'efficacité et la tolérance du sirolimus dans la LAM pulmonaire (essai MILES), mais le recrutement dans cette étude est retardé et aucun centre européen n'y participe. Un essai similaire devrait débuter au cours des prochains mois, en Europe avec un analogue du sirolimus (évérolimus, Certican<sup>®</sup>) (essai STEEL coordonné par Novartis).

Dans l'intervalle, le GERM"O"P propose un traitement optionnel individualisé pour une minorité de patientes présentant une atteinte grave et évolutive de la LAM, pour lesquelles un essai thérapeutique ne peut pas être actuellement proposé. Un protocole de traitement standardisé avec information de la patiente et formulaire de consentement est disponible auprès du GERM"O"P ; les cas traités selon ce protocole doivent faire l'objet d'une déclaration au GERM"O"P afin que l'on puisse ensuite évaluer l'efficacité et la tolérance de ce schéma thérapeutique.

- **Atteintes pulmonaires de la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)**

Une LAM pulmonaire est présente chez environ 40% des femmes atteintes de sclérose tubéreuse de Bourneville. Des lésions kystiques pulmonaires sont exceptionnellement rencontrées chez les hommes atteints de STB. Une autre atteinte pulmonaire de la STB est l'hyperplasie micronodulaire multifocale des pneumocytes II, qui se manifeste sous forme de petits nodules peu denses disséminés aux lobes supérieurs (ces lésions ne se voient pas dans la LAM sporadique). La sévérité de l'atteinte fonctionnelle respiratoire dans la STB est également peu connue (quelques données transversales suggèrent qu'elle serait moins sévère dans la STB que dans la LAM sporadique, mais il n'existe pas de données longitudinales permettant de comparer ces 2 groupes).

L'atteinte pulmonaire de la STB présente donc des spécificités qui justifient d'être étudiées et comparées à la LAM sporadique. Le registre du GERM"O"P comporte actuellement une vingtaine de cas de STB. Nous lançons donc une étude rétrospective sur ce thème et vous invitons à déclarer les cas de STB dont vous auriez connaissance (y compris les hommes). Un formulaire de recueil de données sera diffusé prochainement.

## **PATHOLOGIE A EOSINOPHILES**

- **Syndrome de Churg et Strauss (SCS) : pas toujours une vascularite ?**

Des travaux récents (Sablé–Fourtassou et al, 2005 ; Sinico et al, 2005) ont confirmé que des anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles ne sont présents que chez moins de 40% des patients atteints de SCS, et qu'ils sont plus fréquents chez les patients ayant des signes caractéristiques de vascularite (glomérulonéphrite nécrisante à croissants, purpura, multinévrite), alors que les patients sans ANCA semblent avoir plus d'atteintes pulmonaire et cardiaque.

Il est donc probable qu'il existe une hétérogénéité phénotypique de ce que l'on désigne actuellement sous le nom de syndrome de Churg et Strauss, avec un phénotype « vascularitique », et un phénotype « éosinophilique tissulaire ». Une étude est lancée avec le Centre de référence pour les vascularites nécrosantes (Pr L. GUILLEVIN) pour caractériser ces phénotypes.

*N'oubliez pas de déclarer vos cas de SCS dans le registre du GERM"O"P pour participer à ces travaux.*

- **Asthme hyperéosinophilique**

L'asthme hyperéosinophilique (> à 1,5 G/L) constitue une problématique particulière au sein des asthmes : d'abord il implique une recherche étiologique poussée (faux asthmes notamment), et d'autre part sa prise en charge comporte une nécessité fréquente de corticothérapie par voie générale.

Il semble aussi que certains de ces asthmes peuvent évoluer secondairement vers une pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles, ou un SCS.

Ces asthmes hyperéosinophiliques sont donc très intéressants et vont faire l'objet d'une étude. Certains cas ont été inscrits sur le Registre du GERM"O"P il y a plusieurs années, et pourront donc comporter un suivi.

*Si vous avez des cas d'asthmes qui ont, à un moment ou à un autre, eu un taux d'éosinophiles supérieur à 1,5 G/L (hors ABPA), déclarez-les sans plus attendre !*

## **ALVÉOLITES ALLERGIQUES (PNEUMOPATHIES D'HYPERSENSIBILITÉ) EXTRINSÈQUES**

Si le diagnostic des alvéolites allergiques extrinsèques (AAE) aiguës répond à des critères bien définis, deux domaines restent relativement mal explorés, sur lesquels le GERM"O"P avec le Professeur Jean-Charles DALPHIN a décidé de progresser.

- **Des causes rares d'AAE** sont régulièrement décrites, et encore mal connues. D'autre part, le diagnostic biopathologique nécessite parfois une technique particulière (antigènes « à la carte »). Il est donc souhaitable, pour progresser, que toutes les AAE diagnostiquées avec certitude soient déclarées sur le Registre du GERM"O"P, et en particulier celles de causes rares. Nous attirons l'attention sur deux situations particulièrement intéressantes : les tableaux typiques d'AAE sans exposition évidente après interrogatoire détaillé avec le questionnaire du GERM"O"P, et les AAE liées à des mycobactéries telles que *Mycobacterium avium intracellulare* (« hot tub lung », poumon des jacuzzi).

- **Les formes chroniques des AAE** (pneumopathies fibrosantes) ont fait l'objet de publications récentes. Il est donc souhaitable de déclarer les cas d'AAE ayant évolué vers une maladie chronique.

*Faites-nous part de votre expérience si vous avez rencontré de tels cas qui vous ont paru « particuliers ».*

## **PLAN NATIONAL MALADIES RARES**

---

Le Plan national maladies rares a labellisé en France un peu plus de 130 Centres de référence, dont la mission est de coordonner l'ensemble des actions aboutissant à la meilleure prise en charge possible des malades atteints de maladies rares.

Pour les maladies pulmonaires rares, quatre Centres ont été créés, pour la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire sévère (Pr G. SIMONNEAU, Clamart), les maladies respiratoires rares de l'enfant (Pr A. CLÉMENT, Paris), le syndrome d'Ondine (Dr TTH TRANG, Paris), les maladies pulmonaires rares de l'adulte (Pr JF. CORDIER, Lyon).

Le Plan a prévu également la désignation par les ARH de Centres de compétence, sur proposition d'une liste établie par les Centres de référence, et validée par le Comité national consultatif de labellisation (CNCL). Pour les Maladies pulmonaires rares de l'adulte, ces Centres ont été proposés sur des bases objectives d'implication et de travaux scientifiques pour le groupe des maladies rares pulmonaires (et pas pour une maladie spécifique). Ces Centres validés par le CNCL sont les suivants : Pr J. CADRANEL (hôpital Tenon) ; Pr B. CRESTANI – Pr D. ISRAËL-BIET (hôpital Bichat – hôpital Georges Pompidou) ; Pr D. VALEYRE (hôpital Avicenne) ; Pr M. REYNAUD-GAUBERT (CHU de Marseille), Pr B. WALLAERT (CHU de Lille) ; Pr Ph. DELAVAL (CHU de Rennes) ; Pr R. KESSLER (CHU de Strasbourg) ; Pr JC. DALPHIN (CHU de Besançon).

Une convention entre les Centres de compétence et le Centre de référence précisera leur collaboration étroite dans tous les domaines contribuant à une prise en charge optimale des patients.

D'autres Centres de compétence pourront être proposés dans les années qui viennent pour les équipes qui s'impliqueront dans la structuration spécifique de la prise en charge des maladies pulmonaires rares de l'adulte.

Bien entendu, l'organisation de la prise en charge voulue par le Plan national maladies rares ne signifie en aucun cas que les autres services hospitaliers ou praticiens ne sont pas compétents pour prendre en charge des patients atteints de telle ou telle maladie rare ! Néanmoins, il est indispensable (notamment aux yeux des associations de patients) que cette prise en charge se fasse par des praticiens motivés se donnant les moyens de leur compétence, en lien avec les Centres de compétence et le Centre de référence.

# REGISTRE DES MALADIES "ORPHELINES" PULMONAIRES

## MALADIES PULMONAIRES HYPERÉOSINOPHILIQUES

- Asthme simple avec hyperéosinophilie ( $> 1500 / \text{mm}^3$ )
- 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 ORGANISÉE

(ex : aspergillose bronchopulmonaire allergique, bronchiolite oblitérante avec organisation pneumonique, BOOP)

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

## LYMPHANGIOLÉIOMYOMATOSE

- 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 / BPCO NON TABAGIQUES

- Bronchiolites oblitérantes "constrictives" avec trouble ventilatoire obstructif
  - de cause indéterminée
  - de cause indéterminée : - dans un contexte défini
    - cryptogéniques

- BPCO non tabagiques

*(N.B.: nous n'inscrivons pas sur le registre les bronchiolites observées après transplantation pulmonaire ou greffe de cellules souches hématopoïétiques).*

## SYNDROMES HÉMORRAGIQUES ALVÉOLAIRES

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

## **SYNDROMES LYMPHOPROLIFÉRATIFS PULMONAIRES PRIMITIFS**

- Lymphomes
- Granulomatose lymphomatoïde, lymphomes angiocentriques, et autres

## **SYNDROME EMPHYSÈME-FIBROSE**

## **HTAP "DISPROPORTIONNÉE DES MALADIES ORPHELINES PULMONAIRES**

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

## **TRACHÉOPATHIES D'ALLURE PRIMITIVE**

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

## **LIOPROTÉINOSE ALVÉOLAIRE**

## **TÉLANGIECTASIE HÉMORRAGIQUE HÉRÉDITAIRE (Maladie de Rendu-Osler)**

## **AMYLOSE ET DÉPÔTS IMMUNOGLOBULINIQUES BRONCHOPULMONAIRES**

- Amylose bronchopulmonaire
- Dépôts immunoglobuliniques non amyloïdes bronchopulmonaires

## **DYSKINÉSIES CILIAIRES PRIMITIVES**

## **ASPECTS PRÉCIS DE**

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

## **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
- Endométriose pleuro-pulmonaire
- Atteintes pulmonaires au cours de la sclérodermie

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

## PUBLICATIONS DU GERM "O" P

### PUBLICATIONS INTERNATIONALES

#### ARTICLES

Lazor R, Bigay-Game L, Cottin V, Cadranel J, Decaux O, Fellrath JM, Cordier JF, the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P) and the Swiss Group for Interstitial and Orphan Lung Diseases (SIOLD) Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease  
**Medicine 2007 ; 86 : 181-93**

Cottin V, Chinet T, Lavole A, Corre R, Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Plauchu H, Cordier JF and the the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P) Pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia : a series of 126 patients  
**Medicine 2007 ; 86 : 1-17**

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  
**Respir Med 2004 ; 98 : 536-41**

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**

Philit F, Etienne-Mastroianni 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, Cadranet 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**

## PUBLICATIONS NATIONALES

### ARTICLE

Cottin V., Brillet PY., Nunes H., Cordier JF., et le Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Syndrome d'emphysème des sommets et fibrose pulmonaire des bases combinés.

**Presse Med. 2007 ; 36 : 936-44**

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.***