

La Lettre du GERM"O"P...

GRUPE D'ÉTUDES ET DE RECHERCHE SUR LES MALADIES "ORPHELINES" PULMONAIRES – GERM"O"P -
CENTRE DE RÉFÉRENCE DES MALADIES PULMONAIRES RARES DE L'ADULTE

Contact : P^r 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°14**

**Mars 2009**

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

~~~~~  
ÉDITO

PRISE EN CHARGE DES MALADIES RARES : PROGRÈS ET CONTINUITÉ

Les maladies rares ont été longtemps considérées comme des curiosités de la nature et de la médecine. Elles intéressaient les médecins par les défis diagnostiques qu'elles constituaient, un certain narcissisme du « beau diagnostic », et la sollicitude ressentie pour des « orphelins » de la santé.

Des efforts, progressivement mieux structurés, dont ceux du GERM"O"P, ont fait comprendre la nécessité d'une meilleure prise en charge des maladies rares. C'est pourquoi les pouvoirs publics ont mis en place le Plan national Maladies rares 2004 – 2008 qui a notamment abouti à la labellisation des Centres de référence, puis à la désignation des Centres de compétences, pour la prise en charge des patients atteints de maladies rares.

Sur le territoire national, 131 Centres de référence pour la prise en charge des maladies rares ont été labellisés, dont celui pour la prise en charge des Maladies pulmonaires rares et plusieurs autres Centres pneumologiques : pour l'hypertension artérielle pulmonaire ; les maladies pulmonaires rares de

l'enfant ; la mucoviscidose ; l'histiocytose langerhansienne ; le syndrome d'Ondine.

Les Centres de référence ont pour mission d'organiser le diagnostic et la prise en charge des maladies rares, de développer et coordonner la recherche (notamment clinique), d'organiser les filières de soins, d'exercer une fonction de recours (chaque patient pouvant, à un moment ou à un autre, être référé pour avis ou prise en charge).

Les Centres de compétences (cf annexe), proposés par les Centres de référence et désignés par les Agences Régionales de l'Hospitalisation (ARH), sont en lien étroit avec le Centre de référence, et constituent au plan régional un recours essentiel dans le diagnostic et la prise en charge des patients. Pour les maladies rares pulmonaires ont ainsi été désignés les Centres de compétences d'Île de France (Centre de l'hôpital Tenon, Pr J. Cadranel ; Centre de l'hôpital Bichat et hôpital Georges Pompidou, Pr B. Crestani, Pr D. Israel-Biet ; Centre de l'hôpital Avicenne, Pr D. Valeyre ; AP-HP) ; de Franche Comté (Centre du CHU de Besançon, Pr J.C. Dalphin) ; de Bretagne (Centre du CHU de Rennes, Pr Ph. Delaval) ; d'Alsace (Centre du CHU de Strasbourg, Pr R. Kessler) ; de Provence-Alpes-Côte d'Azur (Centre du CHU de Marseille, Pr M. Reynaud-Gaubert), du Nord Pas de Calais (Centre du CHU de Lille, Pr B. Wallaert).

Aux Centres de compétences déjà désignés s'en ajouteront d'autres, au fur et à mesure de leur structuration et de leur implication, pour qu'à terme chaque région ait « son » Centre de compétences.

Et le GERM"O"P : quelle est sa place en 2009 dans ce paysage des maladies rares ?

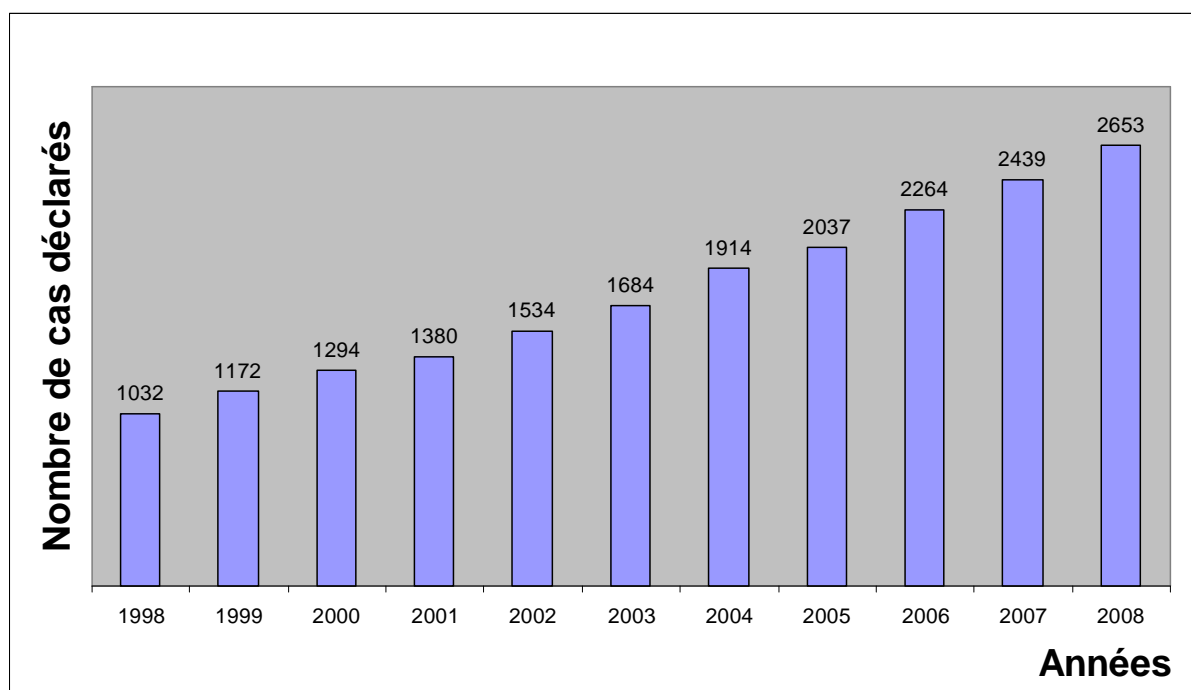
Le premier constat que l'on peut faire est que le GERM"O"P a existé avant le Plan national maladies rares auquel il a, sans doute, contribué. Les avancées en recherche clinique du GERM"O"P n'ont été possibles que grâce à tous les cliniciens qui ont inclus des cas dans les différentes études et qui ont ainsi permis de mieux connaître les maladies pulmonaires rares. Par leur intérêt pour les maladies rares et leur information (y compris par la Lettre du GERM"O"P), ces cliniciens ont acquis et développé leurs connaissances dans ce domaine. Pneumologues des CHU, des hôpitaux généraux, et pneumologues libéraux ont ainsi, au fil des années et ensemble, largement validé leur intérêt et leurs compétences individuelles au service des patients atteints de maladies rares. Le GERM"O"P reste donc, aujourd'hui et plus que jamais, le tissu vivant et l'avenir de la recherche clinique et de la prise en charge des maladies pulmonaires rares en France.

Jean-François Cordier

INFORMATIONS GÉNÉRALES

L'augmentation régulière du nombre de cas de maladies rares déclarées dans le Registre / Observatoire du GERM"O"P se poursuit depuis 10 ans, atteignant 2653 cas (75% provenant de CHU, 18% d'hôpitaux généraux, 7% du secteur libéral).

Parmi les thématiques comportant plus de 100 cas déclarés dans le Registre figurent (par ordre décroissant) : malformations artério-veineuses de la maladie de Rendu Osler ; lymphangioléiomyomatose ; pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles ; pneumopathie organisée cryptogénique ; syndrome emphysème-fibrose ; granulomatose de Wegener ; syndrome de Churg et Strauss. La liste des maladies à déclarer dans le Registre figure à la page 13 de cette Lettre.



TRAVAUX EN COURS ET INFORMATIONS

MALADIES KYSTIQUES MULTIPLES PULMONAIRES (MKMP)

Les MKMP s'installent sur le devant de la scène pneumologique !

Un *kyste* est un espace rempli d'air, limité par une paroi bien délimitée d'épaisseur inférieure à 4 mm; une *cavité* est un kyste dont la paroi a une épaisseur supérieure à 4 mm. Cette définition est la définition classique, plus précise et utile (compte tenu de nos objectifs) que celle du glossaire terminologique récent pour l'imagerie thoracique de la *Fleischner Society* qui

mentionne une paroi d'épaisseur variable, en indiquant que l'épaisseur de la paroi d'un kyste est généralement inférieure à 2 mm.

Naguère, le diagnostic étiologique des MKMP se limitait le plus souvent à l'alternative : lymphangioléiomyomatose (LAM) ou histiocytose X ?

Des cas de MKMP chez la femme ont ainsi été diagnostiqués hâtivement comme LAM sur le seul aspect tomodensitométrique pulmonaire, le diagnostic n'ayant été redressé que sur l'examen histologique du poumon à l'occasion d'une transplantation pulmonaire. C'est pourquoi les critères du diagnostic de lymphangioléiomyomatose (LAM) se sont récemment renforcés (des recommandations européennes pour le diagnostic et la prise en charge de la LAM sont en cours de finalisation) du fait de l'extension du diagnostic différentiel.

Il existe en effet des causes multiples de kystes/cavités. Nous proposons d'étudier dans le cadre du GERM"O"P les MKMP définies par des kystes multiples (≥ 2), hors emphysème, rayon de miel, bronchectasies kystiques, granulomatoses à cellules de Langerhans (histiocytose X). Les maladies infectieuses pulmonaires kystiques rares (par exemple papillomatose multiple ; sida \pm pneumocystose), et les maladies néoplasiques autres que les carcinomes fréquents (par exemple les métastases kystiques de tumeur rare comme les sarcomes seront étudiées).

Les principales MKMP à déclarer dans le Registre figurent dans le tableau ci-dessous.

MALADIES KYSTIQUES MULTIPLES PULMONAIRES (MKMP)
MALADIES CONGÉNITALES <ul style="list-style-type: none">•Malformation adénomatoïde kystique congénitale
MALADIES D'ORIGINE GÉNÉTIQUE <ul style="list-style-type: none">•Syndrome de Birt-Hogg-Dubé•Pneumothorax spontané familial •Syndrome de Cowden•Maladie de Niemann-Pick (PID)•Kystes multiples associés à la maladie (hépato-biliaire) de Caroli
PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES <ul style="list-style-type: none">•Syndrome de Gougerot-Sjögren/pneumopathie interstitielle lymphoïde (LIP)•Pneumopathies d'hypersensibilité•Pneumopathie desquamative
MALADIES DE DÉPÔTS IMMUNOGLOBULINIQUES
LYMPHANGIOLÉIOMYOMATOSE
VARIA <ul style="list-style-type: none">•Papillomatose respiratoire ; métastases de sarcome endométrial ; infection VIH ; etc..

Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) est une génodermose autosomique dominante liée à des mutations du gène de la folliculine (*FLCN*, chromosome 17p11.2). La folliculine est une protéine de fonction indéterminée exprimée dans les tissus normaux de la peau, du poumon, et du rein.

Le syndrome de BHD comporte des manifestations cutanées (papules multiples du visage, du cou, de la partie supérieure du tronc ; à l'examen histopathologique, angiofibrome ou trichodisque, fibrome folliculaire, parfois carcinome cutané), des manifestations rénales (tumeur unilatérale, bilatérale, ou multifocale). L'atteinte pulmonaire s'exprime sous forme de pneumothorax spontané, avec des kystes pulmonaires multiples au scanner.

Le **pneumothorax spontané familial** diffère du syndrome de BHD par l'absence d'atteinte cutanée ou rénale ; les kystes pulmonaires multiples se manifestent par des pneumothorax spontanés, récidivants, dans un contexte familial ; comme dans le syndrome de BHD, il existe des mutations du gène *FLCN*.

Deux laboratoires de génétique recherchent les mutations du gène *FLCN* :

- Professeur Alain CALENDER, Laboratoire de Génétique Moléculaire, Bâtiment 7, Hôpital Édouard Herriot, 5 place d'Arsonval, 69437 LYON Cedex 03 ;
- Professeur Bernard GRANDCHAMPS-DESRAUX, Laboratoire de Biochimie B, Secteur de Génétique Moléculaire, Hôpital Bichat Claude Bernard, 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France.

Les maladies de dépôts non amyloïdes d'immunoglobulines sont de mieux en mieux connues. Elles correspondent à des dépôts de fragments d'immunoglobulines monoclonales (chaînes légères ; chaînes légères et lourdes ; chaînes lourdes), plus rarement à des dépôts de cryoglobuline de type I, ou des dépôts cristallins d'immunoglobulines. Les dépôts les plus fréquents sont les dépôts de chaînes légères (connus au niveau rénal sous le nom de maladie de Randall). Ces dépôts se distinguent de l'amylose par l'absence de coloration par le rouge Congo et le caractère amorphe (non fibrillaire) des dépôts caractéristiques en microscopie électronique. En immunohistochimie, les dépôts de chaînes légères sont mis en évidence par les anticorps anti-chaînes légères kappa ou lambda (avec une plus grande fréquence des dépôts de chaînes légères kappa). Les dépôts de chaînes légères systémiques surviennent dans le cadre du myélome, de syndrome lympho-prolifératif, de dyscrasie plasmocytaire occulte. Outre les lésions kystiques multiples, l'atteinte pulmonaire peut s'exprimer sous une forme nodulaire ou des ectasies diffuses trachéales et/ou bronchiques. L'atteinte pulmonaire peut survenir dans le cadre d'un processus local.

Le diagnostic se fonde sur l'examen histopathologique, et la mise en évidence d'éventuelles anomalies immunoglobuliniques sériques et/ou urinaires (électrophorèse et immuno-fixation sérique et urinaire pour mettre en évidence un constituant immunoglobulinique monoclonal ; chaînes légères libres sériques et urinaires : dosage total et rapport kappa/lambda).

Nous vous invitons donc à déclarer sans attendre dans le Registre / Observatoire du GERM"O"P tous les cas de MKMP que vous avez eu (aurez) l'occasion d'observer. Une étude synthétique d'un nombre suffisant de MKMP est nécessaire pour en définir les éléments du diagnostic étiologique qui reste très difficile (malgré des investigations complètes, un certain nombre de cas restent encore "idiopathiques").

SYNDROME EMPHYSÈME – FIBROSE

Le syndrome emphysème-fibrose (SEF) décrit par le GERM"O"P s'installe progressivement et sûrement, mais non sans réticences, au sein de la communauté pneumologique internationale.

Les réticences de certaines équipes internationales impliquées dans la pathologie interstitielle sont teintées d'incrédulité : "ne serait-ce pas qu'un peu d'emphysème banal chez des patients ayant une fibrose ?" En fait, le nombre des publications rattachées au SEF augmente régulièrement, et il est maintenant bien individualisé dans certaines revues générales. Il nous paraît inéluctable que, dans un avenir proche, le SEF sera individualisé de la fibrose

pulmonaire idiopathique (en particulier dans les essais thérapeutiques), comme le fut, en son temps, la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS).

Tous ceux – une majorité des membres du GERM"O"P – qui ont rencontré des patients atteints de SEF en connaissent l'originalité:

Caractéristiques du syndrome emphysème-fibrose	
Clinique	Dyspnée d'effort; râles crépitants des bases pulmonaires
Imagerie	<ul style="list-style-type: none"> • Emphysème des sommets pulmonaires (centrolobulaire ; paraseptal) • Fibrose des bases (rayon de miel ; parfois images kystiques volumineuses > 3 – 5 cm)
Spirométrie	Normale ou subnormale
Capacité pulmonaire totale	Normale ou subnormale
Capacité de transfert du CO	Très abaissée
Gazométrie artérielle	Normale ou hypoxémie légère au repos ; hypoxémie sévère d'effort
Capacité à l'exercice	Limitée (test de marche de 6 minutes)
Pronostic	Médiane de survie environ 6 ans ; l'hypertension pulmonaire est le principal facteur associé à un mauvais pronostic

Une caractéristique supplémentaire du SEF est maintenant bien établie : l'hypertension pulmonaire (HTP) associée, facteur pronostique péjoratif fréquent et majeur. Une étude hémodynamique conjointe avec le Centre de référence de l'hypertension artérielle pulmonaire (P^r G. Simonneau, P^r M. Humbert) portant sur 37 patients présentant un syndrome emphysème-fibrose avec hypertension pulmonaire précapillaire confirmée par le cathétérisme cardiaque droit a montré une PAP moyenne à 40 mmHg, des résistances vasculaires pulmonaires à 525 dyn.s.cm⁻⁵, un index cardiaque à 2,6 L/min/m². 65% des patients avaient une PAP moyenne supérieure à 35 mmHg, correspondant à une hypertension pulmonaire "disproportionnée"; une diminution de l'index cardiaque était le principal facteur associé à un pronostic défavorable.

La cohorte présentait une similitude très importante, sur le plan fonctionnel respiratoire, avec la série de 61 patients publiée par le GERM"O"P en 2005 (3 patients seulement sont communs entre ces études). En effet, la capacité vitale était à 87% de la théorique (90% en 2005), le VEMS à 79% en moyenne (80% en 2005), le coefficient de Tiffeneau à 69% (69% en 2005), la CPT à 89% (88% en 2005), la DLCO à 28% (37% en 2005) et le KCO à 31% (46% en 2005). Cela souligne que la définition simple du syndrome basée sur la présence à la fois d'emphysème et de fibrose nets pour le clinicien sur le scanner thoracique suffit à définir un groupe homogène de patients (le transfert du CO encore plus bas dans l'étude récente traduit l'existence de l'hypertension pulmonaire chez tous les patients).

Une étude du GERM"O"P va débuter, concernant le suivi fonctionnel et tomodensitométrique des patients présentant un syndrome emphysème-fibrose. L'objectif est de décrire l'évolution des différents paramètres fonctionnels respiratoires au cours du syndrome, afin d'identifier les paramètres utiles à suivre pour le clinicien, et prédictifs de l'évolution. Un appel à tous les membres du GERM"O"P pour participer à cette étude sera diffusé ultérieurement par courriel.

Le SEF peut survenir au cours des connectivites. Le GERM"O"P en a réuni 34 cas (avec une majorité de polyarthrites rhumatoïdes), actuellement en cours d'analyse.

SYNDROME DE CHURG ET STRAUSS : PNEUMOLOGIQUE AUSSI

Le syndrome de Churg et Strauss (SCS) est la plus rare des vascularites associée aux anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (*anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies, ANCA*), plus rare que la granulomatose de Wegener et la polyangéite microscopique. De ce fait, peu de groupes dans le monde ont pu réaliser des études synthétiques sur cette pathologie et sa prise en charge, notamment thérapeutique. Au plan mondial, les travaux français réalisés et coordonnés par Loïc Guillevin (Centre de référence des vascularites) occupent la première place.

Le SCS est une maladie systémique, mais sa composante pneumologique n'a été que relativement peu étudiée. Pourtant l'asthme fait partie de la définition du SCS (avec l'éosinophilie sanguine et tissulaire, et la vascularite d'au moins deux organes extrapulmonaires). L'asthme précède de quelques mois ou années l'atteinte systémique, et il semble s'agir d'un asthme qui devient sévère dans la période qui précède l'émergence du SCS. Il existe souvent une rhinite associée. Asthme et rhinite ont été considérés comme des manifestations allergiques, mais ce concept est actuellement remis en cause. L'atteinte pulmonaire (pneumopathie éosinophilique, plus rarement hémorragie alvéolaire) est relativement mal caractérisée. Les conséquences de l'asthme (altération persistante des débits) semblent non négligeables. La reprise de l'asthme (souvent sévère et cortico-dépendant) après l'arrêt du traitement de la maladie systémique est souvent source de difficultés.

Une *Taskforce* internationale (coordonnée par L. Guillevin, JF. Cordier, D. Jayne) pour établir des *Guidelines* pour le diagnostic et la prise en charge du SCS se met en place. Comme pour toutes les *Guidelines*, la méthodologie comporte d'abord la révision de la littérature pour recueillir l'*évidence* qui permettra d'établir des recommandations fondées sur des preuves. Dans le SCS, une difficulté est que l'information est rare, et en particulier sur le plan pneumologique. L'asthme qui précède et succède à la maladie n'a pas encore été analysé avec précision.

Plus de 100 cas de SCS ont été déclarés dans le Registre du GERM"O"P, dont certains sont communs avec les cohortes de l'essai thérapeutique CHUSPAN coordonné par Loïc Guillevin. Il s'agit sans doute, en croisant le Registre du

GERM"O"P et CHUSPAN d'une (la plus ?) importante série mondiale. Nous souhaitons, dans le cadre de la *Taskforce*, analyser attentivement l'asthme (et la rhinite) et les manifestations broncho-pulmonaires du SCS.

Nous solliciterons donc directement ceux qui ont déjà déclaré des cas dans le Registre du GERM"O"P pour participer à une étude qui permettra de donner une base plus solide aux *Guidelines* sur le plan respiratoire.

Que ceux qui ont observé des cas de SCS non encore déclarés au Registre du GERM"O"P les déclarent ! Cette étude s'annonce passionnante, et va débiter rapidement.

BPCO NON TABAGIQUE

Une étude sur la BPCO non tabagique est proposée aux membres du GERM"O"P, pilotée par Jean-Charles Glérant (Service d'Exploration Fonctionnelle Respiratoire, Hôpital Louis Pradel, Lyon). L'objectif est de réaliser un panorama de cette pathologie, qui va de la bronchiolite oblitérative cryptogénique à l'asthme vieilli, et d'en analyser les caractéristiques cliniques, tomodensitométriques, et fonctionnelles. Sont exclues les bronchiolites post-transplantation (poumon, cellules souches hématopoïétiques).

Cette étude descriptive (non épidémiologique) sera très utile pour introduire une diversité étiologique dans "la" BPCO, dénominateur commun de processus pathologiques divers des voies aériennes.

ANTHRACOFIBROSE BRONCHIQUE

L'antracofibrose bronchique est caractérisée par des dépôts pigmentés (noirs) des bronches (et des ganglions adjacents) qui entraînent un rétrécissement (et parfois une sténose) des bronches. Ces lésions ont souvent été rattachées à une tuberculose, mais elles peuvent s'observer en dehors de ce contexte. Elles sont rencontrées chez des patients qui ont été exposés à des poussières minérales (charbon, silice cristalline, silicates) (*Naccache JM et al, 2008 ; Wymm GJ et al, 2008 ; Chung MP et al, 1998 ; Kim HY et al, 2000*).

L'aspect endoscopique bronchique est caractéristique, avec des dépôts bronchiques noirâtres avec une distorsion/sténose extrinsèque des bronches lobaires et/ou segmentaires.

Cette entité, en particulier chez des patients qui n'ont pas d'antécédent tuberculeux et d'exposition au charbon, mérite d'être mieux étudiée. Le Registre du GERM"O"P s'ouvre donc au recueil des cas caractérisés par la présence de dépôts pigmentés macroscopiques à l'endoscopie, **avec modification du calibre bronchique**, quelle qu'en soit la cause (qu'il existe ou non une pneumoconiose parenchymateuse classique ; les cas de simple "tatouage" bronchique ne seront pas retenus).

Chacun est invité à déclarer ses cas. Une étude, pilotée par J.M. Naccache (Hôpital Avicenne, Bobigny) débutera dans le courant de l'été à partir des cas déclarés d'ici là.

LYMPHANGIOLÉIOMYOMATOSE (sporadique, ou associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville, STB)

- Des **Guidelines** européennes pour le diagnostic et la prise en charge de la LAM, sporadique ou associée à la STB sont en cours de finalisation, et devraient être publiées au cours de l'année 2009 (Taskforce de l'*European Respiratory Society*, Chairmen S. Johnson et JF. Cordier).

Un **Centre de référence de la STB** a été mis en place (Coordinateurs : O. Dulac, Paris, et R. Touraine, Saint-Étienne). La composante pulmonaire est le Centre de référence des maladies pulmonaires rares (JF. Cordier, Lyon) ; la composante rénale (angiomyolipomes – embolisation) est coordonnée par le Professeur O. Rouvière (Hôpital Edouard Herriot, Lyon, *Contact : 04 72 11 09 52*).

- Un **traitement optionnel personnalisé** par sirolimus ou doxycycline peut être proposé pour les patientes ayant une forme de LAM pulmonaire grave et/ou évolutive. Un protocole de traitement standardisé avec information de la patiente et formulaire de consentement est disponible auprès du GERM"O"P.
- Une étude du GERM"O"P débute sur **l'atteinte pulmonaire associée à la STB**. Le formulaire de recueil de données sera adressé prochainement aux médecins ayant déclaré des cas dans le Registre du GERM"O"P. ***Il est urgent de déclarer les cas que vous avez eu l'occasion d'observer (lymphangioliomyomatose et/ou hyperplasie des pneumocytes de type II).***

TRACHÉOBRONCHOMÉGALIE (SYNDROME DE MOUNIER-KUHN)

La trachéobronchomégalie se caractérise par une dilatation de la trachée et des bronches souches. On admet comme critère de dilatation à l'imagerie un diamètre transversal de la trachée supérieur à 25 mm, et un diamètre sagittal supérieur à 27 mm.

La trachéobronchomégalie peut être isolée et idiopathique ; elle peut aussi être secondaire à un certain nombre d'affections (pneumopathies interstitielles et notamment fibrose pulmonaire, BPCO, etc.).

La symptomatologie est peu spécifique : toux chronique, infections récurrentes, hémoptysies, dyspnée d'effort (le plus souvent liée à l'atteinte parenchymateuse et/ou des voies aériennes associées). L'imagerie (radiographie pulmonaire de face et profil, tomodensitométrie) permet le diagnostic. L'endoscopie confirme une dilatation trachéobronchique (un collapsus expiratoire peut s'observer). Les biopsies trachéobronchiques ne montrent pas d'anomalie significative. Sur le

plan fonctionnel, il est parfois noté une distension thoracique avec majoration du volume résiduel.

Le traitement de la trachéobronchomégalie est symptomatique (en fonction des manifestations cliniques). En cas d'infection, le drainage bronchique est préconisé, ainsi bien sûr que le traitement spécifique de l'infection. En cas de trachéomalacie associée, la mise en place d'une prothèse trachéobronchique peut être envisagée. Des traitements chirurgicaux ont été occasionnellement proposés.

Au total, cette pathologie rare reste mal connue : **une étude du GERM"O" P est lancée. Chacun est invité à déclarer les cas de trachéobronchomégalie (idiopathique ou secondaire) qu'il a observés (chaque cas est particulièrement précieux, car très peu de cas sont disponibles); le formulaire de recueil de données sera adressé rapidement.**

POLYCHONDRITE D'EXPRESSION TRACHÉALE

La polychondrite est une maladie inflammatoire progressive et récidivante des cartilages, avec destruction des cartilages au niveau de l'oreille externe, du nez; des voies aériennes supérieures (larynx et/ou trachée). Il peut s'y associer une atteinte oculaire (sclérite / épisclérite ; kératite ; conjonctivite ; uvéite). Plus rares sont les atteintes rénales, cutanées, cardiovasculaires. La TEP pourrait contribuer au bilan lésionnel.

L'atteinte respiratoire trachéale est responsable de morbidité et de mortalité significative. Les différents traitements (anti-inflammatoires, immunosuppresseurs) semblent peu efficaces au niveau trachéobronchique.

L'atteinte trachéale peut être au premier plan de la symptomatologie, en raison de la sténose trachéale qui en résulte. Cette atteinte peut apparaître isolée. Dans les formes évoluées avec trachéomalacie, la mise en place d'une prothèse trachéale s'avère souvent nécessaire. Dans les formes inflammatoires "précoces", la corticothérapie semble peu efficace ; un traitement anti-TNF pourrait être utile (*Mittaine F et al, 2009*).

Une étude de cette pathologie rare est nécessaire : elle pourra être entreprise si l'on dispose d'un nombre de cas suffisant pour analyse. Chacun est donc sollicité pour déclarer rapidement le (les ?) cas qu'il a pu observer.

INFORMATIONS

L'équipe de l'Hôpital Louis Pradel a rapporté le résultat intéressant du traitement par cladribine d'une patiente atteinte de granulomatose pulmonaire à cellules de Langerhans (histiocytose X) avec atteinte fonctionnelle respiratoire évolutive (*Progressive diffuse pulmonary Langerhans cell histiocytosis improved by cladribine chemotherapy ; R. Lazor et al, Thorax in press*).

Ce traitement ne peut en aucun cas être recommandé actuellement chez tous les patients atteints d'histiocytose X pulmonaire diffuse, mais peut être discuté dans des cas précis après concertation d'experts.

PUBLICATION

Une publication importante du GERM"O"P est sous presse dans l'*European Respiratory Journal*, concernant la caractérisation de la bronchiolite oblitérative grave associée à la polyarthrite rhumatoïde (PR).

Cette étude rétrospective a concerné 25 patients atteints de PR avec bronchiolite oblitérative (déterminée par un rapport VEMS/CV inférieur à 50%, et/ou un rapport VR/CPT supérieur à 140% de la valeur théorique). L'âge moyen des patients était de 64 ± 11 ans ; 17 n'avaient jamais fumé et 8 étaient des ex-fumeurs ($10,5 \pm 5,4$ paquets x années). Le diagnostic de PR a précédé la symptomatologie respiratoire dans 88% des cas. La dyspnée d'effort était présente chez tous les patients, et une bronchorrhée chez 44%. Les anomalies tomographiques incluaient : épaississement de la paroi bronchique (96%) ; bronchiectasies (40%) ; aspect en mosaïque (40%) ; emphysème centrolobulaire (56%) ; opacités réticulaires et/ou en verre dépoli (32%). L'exploration fonctionnelle respiratoire a montré les valeurs suivantes : VEMS : $41 \pm 12\%$ de la valeur théorique ; VEMS/CV : $49 \pm 14\%$; CVF : $70 \pm 20\%$ de la théorique ; VR : $148 \pm 68\%$ de la théorique ; et VR/CPT : $142 \pm 34\%$ de la théorique. Une biopsie pulmonaire a été réalisée chez 9 patients, qui a montré une bronchiolite (constrictive, folliculaire, mixte). Le suivi moyen des patients a été de $48,2 \pm 49$ mois. Le traitement (corticoïde, anti-inflammatoires non stéroïdiens, méthotrexate, sels d'or, anti-TNF) n'a été que peu efficace. Une insuffisance respiratoire chronique s'est développée chez 40% des patients, et 4 en sont décédés. La bronchiolite oblitérative demeure donc une manifestation sévère et méconnue de la PR, conduisant à l'insuffisance respiratoire et au décès chez une proportion élevée des patients.

RÉFÉRENCES PRATIQUES ACTUELLES (RPA)

Les RPA produites par le GERM"O"P au fil des ans ont, pour la plupart, beaucoup (trop) vieilli : elles sont en cours d'actualisation (notamment par les experts des Centres de compétences).

Les premières " nouvelles " RPA sont disponibles auprès du secrétariat du GERM"O"P. Il s'agit du document consacré à la ***Pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles (E. Marchand et al)***, et du document de référence détaillant les ***Causes des pneumopathies d'hypersensibilité*** élaboré par le Centre de compétences de Besançon (***J.C. Dalphin et al***).

D'autres RPA sont en cours d'actualisation, et seront disponibles prochainement.

TRAITEMENTS OPTIONNELS INDIVIDUALISÉS (TOI)

Dans le domaine des maladies rares pulmonaires, peu de traitements ont fait l'objet d'essais de méthodologie optimale. Des essais thérapeutiques ont été réalisés (ou sont en cours) pour les moins rares des maladies rares pulmonaires (fibrose pulmonaire idiopathique notamment), promues par l'industrie pharmaceutique dans la plupart des cas ; mais dans d'autres situations, où il n'existe pas d'indication de traitement validé, des médicaments ayant une AMM pour d'autres indications sont utilisés. Ces situations sont

relativement fréquentes pour nombre de maladies rares. Cette problématique a été analysée dans un document AFSSAPS – HAS – INCa, et dans un article (*Williams M, Jolus M. PLoS Medicine 2008 ; 5 : e223 – 1553 – 6*), disponibles sur demande au secrétariat du GERM"O"P.

Des " traitements optionnels individualisés " (TOI) sont donc proposés par le Centre de référence et les Centres de compétences des maladies pulmonaires rares et le GERM"O"P. Ils visent à rationaliser et préciser des indications et des modalités d'application thérapeutiques dans l'intérêt des patients lorsqu'il n'existe pas d'AMM et de protocole thérapeutique validé dans le cadre d'un Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Ces traitements sont appliqués sous la seule responsabilité du clinicien responsable de la prise en charge du patient, qui est informé des caractéristiques ci-dessus du traitement qui lui est proposé.

Dans ce cadre entrent notamment :

- le **traitement par rapamycine (ou doxycycline) de la lymphangioléiomyomatose pulmonaire** (sporadique ou associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville) ;
- le **traitement par l'association corticoïde–macrolide de la pneumopathie organisée** (cryptogénique ou survenant dans un contexte déterminé).
- Le **traitement de l'exacerbation de fibrose pulmonaire idiopathique.**

L'information sur ces traitements est disponible auprès du secrétariat du GERM"O"P.

REGISTRE DES MALADIES "ORPHELINES" PULMONAIRES

MALADIES PULMONAIRES HYPERÉOSINOPHILIQUES

- Asthme simple avec hyperéosinophilie (> 1500 / mm³)
- 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 : 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 ET 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 emphysème-fibrose
- Pneumopathies interstitielles des connectivites (sclérodermie et autres)
- Lymphangioliomyomatose
- Histiocytose X
- Autres

TRACHÉOPATHIES D'ALLURE PRIMITIVE

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

LIPOPROTÉINOSE ALVÉOLAIRE

MALADIES KYSTIQUES MULTIPLES PULMONAIRES (MKMP)

- Maladies congénitales :
 - malformation adénomatoïde kystique congénitale
- Maladies d'origine génétique :
 - syndrome de Birt-Hogg-Dubé
 - pneumothorax spontané familial
 - syndrome de Cowden
 - maladie de Niemann-Pick (PID)
 - kystes multiples associés à la maladie (hépato-biliaire) de Caroli
- Pneumopathies interstitielles :
 - syndrome de Gougerot-Sjögren / pneumopathie interstitielle lymphoïde (LIP)

- pneumopathies d'hypersensibilité
- pneumopathie desquamative
- Maladies de dépôts immunoglobuliniques (cf. Amylose et dépôts immunoglobuliniques bronchopulmonaires)
- Lymphangioléiomyomatose (cf. Lymphangioléiomyomatose)
- Varia :
 - papillomatose respiratoire
 - métastases de sarcome endométrial
 - infection VIH

**TÉLANGIECTASIE HÉMORRAGIQUE HÉRÉDITAIRE
AVEC MALFORMATION ARTÉRIOVEINEUSE PULMONAIRE
(Maladie de Rendu-Osler)**

AMYLOSE ET DÉPÔTS IMMUNOGLOBULINIQUES BRONCHOPULMONAIRES

- Amylose bronchopulmonaire
- Dépôts immunoglobuliniques non amyloïdes bronchopulmonaires

ANTHRACOFIBROSE BRONCHIQUE

DYSKINÉSIES CILIAIRES PRIMITIVES

ASPECTS PRÉCIS DE

- Pneumopathies d'hypersensibilité :
 - 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)
- Sarcoïdose :
 - sarcoïdose avec trouble ventilatoire obstructif
 - sarcoïdose granulomateuse nécrosante
- Histiocytose X :
 - formes nodulaires précoces
 - localisations extra-thoraciques de l'histiocytose X

DIVERS

- Fibrose pleurale et médiastinale « en pont rétrosternal »
- 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

Devouassoux G, Cottin V, Lioté H, Marchand E, Frachon I, Schuller A, Bėjui-Thivolet F, Cordier JF; the Groupe d'Études et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P)
Characterisation of severe obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis
Eur Respir J 2009 Jan 7. (In press)

Lazor R, Bigay-Game L, Cottin V, Cadranel J, Decaux O, Fellrath JM, Cordier JF, the Groupe d'Études 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'Études 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'Études 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'Études et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaire (GERM"O"P)
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'Études et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P)
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'Études et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P)
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 (GERM"O"P). 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, 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 (GERM"O"P). 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 lymphangiomyomatosis. 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 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.**

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

ARTICLES

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 (GERM"O"P). Lipoprotéinose alvéolaire pulmonaire.

Rev Mal Respir 2002 ; 19 : 166-82.

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