

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 – P^r V. Cottin – D^r C. Khouatra

Hôpital Cardio-Vasculaire et Pneumologique Louis Pradel

28 avenue du Doyen Lépine

69677 LYON (Bron) Cedex

E-Mail : jean-francois.cordier@chu-lyon.fr / vincent.cottin@chu-lyon.fr / chahera.khouatra@chu-lyon.fr

Tel : Secrétariat GERM"O"P (A. Beghou) 04 72 11 93 58

Tel : Secrétariat P^r Cordier (M.C. Thévenet) 04 72 35 76 52

Fax : 04 72 35 76 53

~~~~~  
*Lettre n°15*

*Janvier 2013*

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

~~~~~

LA LETTRE DU GERM"O"P : LE GERM"O"P, UN LABORATOIRE D'IDÉES...

**LISTE DES MALADIES PULMONAIRES RARES
(REGISTRE / OBSERVATOIRE DU GERM"O"P)**

PUBLICATIONS DU GERM"O"P (LISTE)
Tirés à part sur simple demande

DÉCLARER DES CAS DANS LE REGISTRE

ÉDITO

Le GERM"O"P, un laboratoire d'idées...

Depuis près de 20 ans, le Groupe d'Études et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires a développé la recherche et la prise en charge clinique des maladies pulmonaires rares. Un Registre / Observatoire a permis d'inclure 4440 cas, déclarés par 180 médecins différents.

Des travaux de recherche clinique originaux et de niveau international ont ainsi pu être réalisés au fil des ans, apportant une contribution très significative aux progrès du diagnostic et du traitement des maladies pulmonaires rares.

Ces résultats ont été obtenus parce que le GERM"O"P est aussi un laboratoire d'idées, un cadre dans lequel ont cristallisé des idées et des concepts : l'exemple le plus caractéristique est celui du syndrome d'emphysème et fibrose (SEF) pulmonaires combinés identifié par le GERM"O"P. Accueilli initialement avec réticence par une communauté pneumologique internationale peu clairvoyante, ce concept a été décliné dans le cadre de notre Groupe (SEF et HTAP ; SEF des connectivites). Une étude SEF – cancer pulmonaire, en cours, complètera cette étude globale du SEF. Un nombre croissant de publications internationales a maintenant validé définitivement le concept de SEF.

C'est par l'observation, la discussion, et le signalement de tableaux cliniques "particuliers", que le "laboratoire d'idées" a fonctionné, débouchant sur une connaissance plus étendue des maladies pulmonaires rares par un plus grand nombre de médecins pneumologues.

Chacun de vous, membres du GERM"O"P (faut-il le rappeler : on devient "membre" du GERM"O"P automatiquement en déclarant, ne serait-ce qu'un cas dans le Registre) peut participer à la recherche clinique, qui a besoin de votre expertise clinique et de votre recrutement. N'hésitez pas à nous parler de vos cas "bizarres" ou "surprenants" : ils ont leur place dans le laboratoire d'idées !

Car le GERM"O"P, il faut le souligner, est indépendant, ce qui permet toute liberté dans le choix et la conduite des études...

Jean-François Cordier

REGISTRES / OBSERVATOIRES

Souvent fastidieux à documenter, les registres constituent, en particulier dans le domaine des maladies rares, un élément essentiel pour l'analyse de cohortes et aussi pour la documentation spécifique de données en particulier nouvelles. Ils permettent aussi d'identifier les patients pouvant bénéficier de nouveaux traitements. Les registres sont un élément déterminant de la veille épidémiologique, et correspondent à une demande des autorités sanitaires, et à l'une des missions des Centres de référence et des Centres de compétences. La connaissance de la fréquence d'une pathologie (nombre de cas même approximatif) est essentielle aussi lorsque l'on veut « défendre » un projet de recherche.

REGISTRE / OBSERVATOIRE DU GERM"O"P

4440 cas ont été déclarés à ce jour, par 180 médecins différents.

DÉCLARATION PRIORITAIRE

Parmi les maladies "phares" du GERM"O"P, anciennes et nouvelles, à déclaration prioritaire actuellement :

- Syndrome d'emphysème et fibrose pulmonaires combinés (SEF) 273 cas

- Maladies hyperéosinophiliques 746 cas
 - Pneumopathies chroniques idiopathiques à éosinophiles 191 cas
 - Syndrome de Churg et Strauss 182 cas
 - Asthme hyperéosinophilique 156 cas
 - Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) 146 cas
 - Pneumopathies aiguës idiopathiques à éosinophiles 65 cas
 - Bronchiolite oblitérative hyperéosinophilique 6 cas

- Trachéopathies 99 cas

- Lymphangioléiomyomatose (LAM) 244 cas

- Maladies kystiques multiples pulmonaires (autres que LAM) 92 cas

ÉQUIPES LEADER DES 5 DERNIÈRES ANNÉES

Les équipes "leader" du Registre (plus de 100 cas déclarés au cours des 5 dernières années) sont les suivantes :

P^r Cordier / P^r Cottin (446 cas) ; P^r Wallaert (205 cas) ; P^r Cadranel (187 cas) ;
P^r Marchand-Adam (172 cas) ; P^r Israel-Biet (153 cas) ; P^r Kessler (145 cas) ;
P^r Valeyre / P^r Nunes (109 cas) ;

REGISTRES SPÉCIFIQUES

RE-LAM.CE

L'étude RE-LAM-CE, fondée sur le registre de la lymphangioléiomyomatose, est une étude financée par la Fondation du souffle (Comité national contre les maladies respiratoires), comportant un volet épidémiologique visant à préciser la prévalence et l'incidence de la maladie, et une cohorte prospective de patientes atteintes de LAM. Le volet épidémiologique a débuté le 10 mars 2012 à Lyon à l'occasion de la réunion annuelle de l'association de patientes FLAM. Toute patiente ayant une LAM sporadique ou associée à la STB, diagnostiquée (récemment ou non), ou vue en consultation ou en hospitalisation depuis le 1^{er} janvier 2009 peut être incluse après avoir signé un consentement, en remplissant un formulaire très court. Les membres du GERM"O"P ont été sollicités pour déclarer leurs cas, de même que tous les pneumologues recensés par la Fédération française de pneumologie.

A ce jour, 109 patientes sont incluses dans le registre RE-LAM-CE. L'étude de cohorte de LAM va débuter en 2013. Toute demande d'information peut être obtenue auprès du GERMOP ou de registre.lam@gmail.com.

HYPID

L'étude HYPID est une étude de cohorte prospective nationale de l'hypertension pulmonaire associée aux pneumopathies interstitielles diffuses (PID). L'objectif principal est d'identifier des facteurs prédictifs de mortalité des patients atteints d'hypertension pulmonaire au cours des PID ; mais d'autres objectifs sont poursuivis en parallèle (définition de l'hypertension pulmonaire disproportionnée, réponse aux traitements spécifiques de l'HTAP, etc). 227 patients ont été inclus (dépassant largement l'objectif initial de 150), entre le 1^{er} juillet 2010 et le 30 juin 2012. Les résultats préliminaires présentés au congrès de l'ERS à Vienne en septembre 2012 montrent un profil hémodynamique comparable entre les principaux groupes étiologiques (FPI, SEF, sclérodermie systémique avec PID, sarcoïdose) ; les patients ayant reçu un traitement spécifique de l'HTAP pour une hypertension pulmonaire sévère (PAP moyenne > 35 mmHg) n'ont pas présenté d'amélioration de la distance parcourue en 6 minutes, mais il existait une amélioration hémodynamique, sans modification significative de la saturation périphérique en oxygène. Chacun est encouragé à remplir les cahiers d'observation en vue d'une autre analyse intermédiaire pour l'ERS 2013. Les inclusions vont reprendre en 2013 (« HYPID-2 ») pour les centres ayant inclus 5 cas ou plus dans l'étude HYPID, et uniquement pour les cas incidents.

ÉTUDES DU GERM"O"P

ÉTUDES EN COURS

- **Syndrome emphysème – fibrose et cancer**

40 formulaires de recueil de données reçus ; clôture imminente ;

- **Granulomatose éosinophilique avec polyangéite, GEPA (Churg et Strauss)**

Étude "flash" en cours ; formulaires de recueil de données à remplir pour le 28 février.

ÉTUDES FINALISÉES

Deux études ont été finalisées par Romain LAZOR (CR Lyon / CHUV Lausanne) :

- **Pneumopathie organisée cryptogénique et macrolides**

Quelques « mini-séries » avaient suggéré que les macrolides à action anti-inflammatoire pourraient constituer une alternative aux corticoïdes pour le traitement de la pneumopathie organisée, et permettraient de réduire le nombre de rechutes. Un schéma de traitement associant la prednisone et la clarithromycine durant 12 semaines a été proposé en 2008 par un groupe d'experts du GERMOP, comme alternative au schéma classique de prednisone seule durant 24 semaines.

L'efficacité du nouveau schéma a été analysée rétrospectivement pour 29 cas de pneumopathie organisée cryptogénique (ou secondaire à une radiothérapie pour carcinome mammaire). Une guérison a été observée dans 55% des cas et une amélioration >50% dans 41% des cas. Une rechute est survenue dans 83% des cas, soit davantage que dans la série historique traitée par le schéma classique (57%, *Lazor et al. Am J Respir Crit Care Med 2000 ; 162: 571-7*). Bien qu'elles ne permettent pas de préciser l'efficacité respective de la prednisone et de la clarithromycine, ces données suggèrent que le traitement combiné n'apporte pas de bénéfice par rapport à la corticothérapie seule.

- **Lymphangioliéiomyomatose (LAM) associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville**

Cette étude rétrospective du GERMOP avait pour objectif de déterminer si le déclin du VEMS dans la LAM pulmonaire associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville (LAM-STB) était différent de celui de la forme sporadique (LAM-S). En effet, quelques données transversales avaient suggéré que la LAM-STB serait moins sévère que la LAM-S, mais aucune donnée longitudinale n'est disponible.

22 cas de LAM-STB ayant un suivi du VEMS ≥ 1 an ont été comparés à 53 cas de LAM-S dont les données avaient été collectées pour des études précédentes (*Urban et al., Medicine 1999 ; 78: 321-37*, et *Lazor et al., Respir Med 2004 ; 98: 536-41*). Au moment du diagnostic de LAM, les patientes avec LAM-STB étaient significativement plus jeunes que celles avec LAM-S (33 ± 12 vs 40 ± 10 ans, $p=0.003$), mais les EFR initiales étaient similaires, et le déclin du VEMS n'a pas été différent entre les 2 groupes (-108 ± 114 vs -114 ± 177 ml/an, $p=NS$). Bien que la LAM soit diagnostiquée plus précocement dans la LAM-STB que dans la LAM-S, son évolution n'est donc pas plus bénigne, et elle nécessite la même surveillance.

TRAITEMENT DE LA LAM PAR LE SIROLIMUS

La voie de signalisation mTOR est constitutivement activée dans LAM, et joue un rôle important dans la pathogenèse et la progression de la maladie. Un essai randomisé publié en 2011 a montré que le sirolimus, agent immunosuppresseur inhibiteur de mTOR, pouvait stabiliser la fonction respiratoire des patientes atteintes de LAM (*McCormack et al. New Engl J Med 2011 ; 364 : 1595-1606*). 89 patientes avec un VEMS $< 70\%$ pred ont été randomisées pour recevoir le sirolimus ou un placebo pendant 12 mois, suivies de 12 mois sans traitement. La variable principale était le déclin du VEMS. Alors qu'une diminution du VEMS est survenue sous placebo, une stabilité a été observée sous sirolimus, avec une différence statistiquement significative de 153 mL entre les groupes. Au cours de la période de suivi (après arrêt du sirolimus), le VEMS a diminué parallèlement dans les deux groupes, et après 24 mois, il n'y avait plus de différence significative entre les groupes par rapport à l'état basal. Les effets secondaires étaient plus fréquents sous sirolimus, mais la fréquence des effets indésirables graves n'était pas différente. Les principaux effets secondaires étaient des aphtes buccaux, des diarrhées, des nausées, une augmentation du taux de cholestérol, des éruptions cutanées et un gonflement des extrémités. Cette étude a donc montré que le sirolimus pouvait stabiliser la fonction pulmonaire dans la LAM, et pourrait retarder la nécessité d'une transplantation. L'effet disparaît cependant lorsque le médicament est interrompu, suggérant qu'un traitement continu est nécessaire. Le sirolimus n'est pas encore autorisé pour LAM en France, mais il paraît licite de le proposer hors AMM en cas de LAM avérée avec détérioration significative de la fonction respiratoire. Cette prescription et son suivi relèvent toutefois pour l'instant du Centre de référence ou d'un Centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares.

SITE INTERNET

Un site Internet du GERM"O"P est en construction, qui comportera :

- un espace pour les membres actifs du GERM"O"P, avec téléchargement des formulaires de déclaration de cas (déclaration synthétique et déclarations ciblées), téléchargement des questionnaires de recueil de données, des informations sur les études en cours, et des documents d'enseignement.
- Un espace d'accès libre (un lien avec ORPHANET sera organisé) avec information sur le Centre de référence, les Centres de compétences, et les consultations spécialisées (pour les Centres non encore labellisés), sur les maladies rares, etc.

Le financement de ce site (dons, subventions de groupes pharmaceutiques) sera géré par La Fondation de l'Université Lyon 1.

LE GRAND CHANTIER : MALADIES HYPERÉOSINOPHILIQUES

Nous définissons les maladies pulmonaires hyperéosinophiliques par un taux sanguin d'éosinophiles supérieur à 1,5 G/L (ou supérieur à 1 G/L) et/ou un pourcentage d'éosinophiles au LBA supérieur à 25% (ou 40%), selon le type de pathologie. La variété des maladies hyperéosinophiliques pulmonaires est grande, comme on le voit ci-dessous :

- Asthme hyperéosinophilique
- Bronchiolite oblitérative hyperéosinophilique
- Pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles
- Pneumopathie aiguë idiopathique à éosinophiles
- Syndrome hyperéosinophilique "idiopathique", variant lymphoïde ou myéloprolifératif (toutes manifestations)
- Ex - Syndrome de Churg et Strauss :
 - granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg et Strauss)
 - asthme hyperéosinophilique avec manifestations systémiques
- Pneumopathies hyperéosinophiliques de cause déterminée (aiguës ou chroniques)
 - iatrogéniques
 - autres causes
- Mycose bronchopulmonaire allergique (ABPA en particulier)

Le GERM"O"P a déjà publié plusieurs études sur les maladies pulmonaires hyperéosinophiliques, en particulier la pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles (*Marchand E et al. Medicine 1998 ; 77 :299-312*) et l'asthme associé (*Marchand E et al. Eur Respir J 2003 ; 22 :8-13*) ; la pneumopathie aiguë idiopathique à éosinophiles (*Philit F et al. Am J Respir Crit Care Med 2002 ; 166 :1235-9*) ; la

pneumopathie chronique à éosinophiles après radiothérapie pour cancer du sein (*Cottin V et al. Eur Respir J 2004 ; 23 :9-13*). La plupart de ces études n'ont pas été égalées.

En effet, les équipes s'intéressant dans le monde aux maladies hyperéosinophiliques pulmonaires sont en nombre assez limité, et le GERM"O"P peut donc apporter une contribution importante et originale à l'étude de cette pathologie.

Le GERM"O"P lance donc en 2013 un projet ambitieux : le grand chantier des maladies hyperéosinophiliques !

Nous vous sollicitons pour apporter des cas à cette étude si, comme c'est probable, vous en avez déjà rencontré de plusieurs variétés.

Pour nous aider à définir les priorités, nous vous demandons de *déclarer toutes les maladies hyperéosinophiliques que vous avez déjà observées*.

En fonction du nombre de cas dans chaque catégorie, nous ferons des choix, et nous demanderons aux médecins ayant déclaré des cas d'exprimer leurs questions (par exemple : *quelle est l'efficacité du traitement actuel des pneumopathies chroniques idiopathiques à éosinophiles et quel est le pourcentage de rechutes, avec le protocole proposé par le GERMOP ? Certains patients développent-ils un trouble ventilatoire obstructif permanent ? Y a-t-il des patients qui ont secondairement développé une maladie systémique hyperéosinophilique (GEPA) ?*

DEUX ÉTUDES PRIORITAIRES

Sans attendre que soient évaluées des priorités, il est important de lancer deux études : l'une sur la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) (Churg et Strauss), et l'autre sur la bronchiolite oblitérative hyperéosinophilique.

Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg et Strauss) :

Comme vous le savez, deux phénotypes du syndrome de Churg et Strauss ont été distingués au cours des dernières années : l'un avec davantage de manifestations *vascularitiques*, et l'autre avec davantage de manifestations *tissulaires*.

Une nouvelle classification internationale des vascularites a été publiée récemment, produite principalement par des néphrologues et des internistes, qui a remplacé la terminologie de syndrome de Churg et Strauss par celle de *granulomatose éosinophilique avec polyangéite*. Cette nouvelle définition oblige évidemment à mettre maintenant la réalité en accord avec la définition qui comporte une vraie vascularite. Pour les cas qui étaient inclus précédemment dans le "syndrome de Churg et Strauss", mais qui ne comportaient ni ANCA ni vascularite, nous avons adopté une terminologie (provisoire) d'*asthme hyperéosinophilique avec manifestations systémiques (AHMS)*.

Une *Task force* "respiratoire" de l'*European Respiratory Society* (JF. Cordier, L. Guillevin, V. Cottin, E. Bel, K. Dalhoff, M. Humbert, R. Lazor, P. Sivasothy, U. Specks, M. Wechsler) va participer à des recommandations sur l'aspect pulmonaire du syndrome de Churg et Strauss (internistes et néphrologues produisant des documents pour l'aspect systémique de la maladie).

Il est important que le GERM"O"P saisisse cette occasion pour contribuer de façon puissante à l'étude "flash" qui débute actuellement, pour recueillir des informations ciblées sur l'atteinte respiratoire. La période d'inclusion sera limitée à 6 semaines (mais peu d'équipes ont un grand nombre de dossiers...).

Tous ceux qui ont déjà déclaré des cas recevront des formulaires de recueil de données systématiquement. Veillez à inclure en urgence dans le Registre du GERM"O"P vos nouveaux cas (ou vos premiers cas) pour contribuer à cette étude.

C'est un véritable défi que réaliser cette étude sur une aussi courte période, mais le GERM"O"P a déjà relevé bien des défis...

Bronchiolite oblitérative hyperéosinophilique (BOH) : un syndrome nouveau

C'est un **syndrome** qui associe :

1. Hyperéosinophilie sanguine supérieure à 1 G/L et/ou éosinophilie du LBA supérieure à 25%.
2. Trouble ventilatoire obstructif persistant malgré un traitement broncho-dilatateur et corticoïde inhalé à dose élevée.
3. Bronchiolite éosinophilique à la biopsie pulmonaire, et/ou signes directs de bronchiolite à la tomodensitométrie (nodules centrolobulaires ; opacités branchées en V et/ou en Y, arbres en bourgeons).

Le tableau clinique est variable, avec de la dyspnée et une toux souvent sévère, n'ayant généralement pas les caractéristiques de l'asthme. Atopie et asthme peuvent néanmoins être présents. Dans notre étude, la moyenne du taux d'éosinophiles sanguins était de 2,7 G/L, et le pourcentage moyen d'éosinophiles au LBA de 63%. Des nodules blanchâtres ont été observés à l'endoscopie, au niveau trachéal, chez deux patients, avec des ulcérations de la muqueuse bronchique et une infiltration à éosinophiles sur les biopsies bronchiques chez l'un d'entre eux.

Le rapport VEMS/CV moyen était à 50%, se normalisant sous corticothérapie orale chez tous les patients. Les manifestations ont rétrocedé sous ce traitement corticoïde, mais ont récidivé lorsque le taux oral de prednisone était abaissé à 10 – 20 mg/jour.

La BOH peut être une composante d'une maladie hyperéosinophilique (ex syndrome de Churg et Strauss ; aspergillose broncho-pulmonaire allergique ; réaction broncho-pulmonaire iatrogénique). Mais elle peut aussi être isolée et idiopathique.

La BOH n'est pas une maladie, mais un syndrome. Elle a été initialement rapportée (quelques cas) au Japon. Il est relativement facile de la reconnaître. Méconnue jusqu'à maintenant, elle pourrait en réalité être relativement fréquente.

Faites sa connaissance sans délai : *Cordier JF et al. Hypereosinophilic obliterative bronchiolitis: a distinct, unrecognised syndrome. Eur Respir J 2012 Dec 20 [Epub ahead of print]*

Comme il s'agit d'une entité nouvelle, il est important que le GERM"O"P puisse réunir, le plus rapidement possible, un nombre suffisamment important de cas pour permettre une analyse sur une série plus importante. Il est vraisemblable que la plupart d'entre vous avez déjà rencontré des cas de ce type : pouvez-vous les réexaminer, et s'ils remplissent les conditions, les déclarer sans plus attendre dans le Registre du GERM"O"P. Nous restons à votre disposition pour toute information supplémentaire ou discussion concrète de cas (J.F. Cordier).

AUTRE PATHOLOGIE ÉOSINOPHILIQUE

Pathologie éosinophilique iatrogénique

La pathologie iatrogénique est riche (760 références dans Pneumotox), et principalement médicamenteuse. Les principaux éléments du diagnostic sont la présence d'une éosinophilie sanguine et/ou du LBA (ou plus rarement du tissu pulmonaire), d'une manifestation respiratoire avérée, et d'un test d'éviction positif en l'absence d'une autre cause. Une réintroduction ayant entraîné une reprise de l'éosinophilie est, pour les quelques cas qui y ont été soumis (environ 7,5% dans la littérature), un élément de grand poids diagnostique.

Quelles manifestations déclarer au GERM"O"P ? Pneumopathies à éosinophiles classiques ou aiguës, de topographie suggestive ou non, avec ou sans signes extra-thoraciques, pleurésies à éosinophiles isolées, ou syndrome systémique incluant le DRESS syndrome.

Quels agents signaler ? L'un des 144 médicaments listés dans Pneumotox ou d'autres que vous auriez observés et qui n'auraient pas encore été reconnus : phytothérapie, tabagisme récemment débuté, cannabis, cocaïne, héroïne inhalés, inhalants professionnels ou de l'environnement domestique (sprays). (Ph. Camus)

Asthme hyperéosinophilique

L'asthme hyperéosinophilique est un asthme défini par une éosinophilie sanguine > 1 G/L (et surtout > 1,5 G/L) et/ou bronchoalvéolaire (LBA) > 25% (et surtout > 40%).

Il s'agit d'un asthme difficile, le plus souvent non contrôlé par le traitement inhalé. Il nécessite souvent un traitement corticoïde par voie générale au long cours (10 – 20 mg de prednisone).

L'asthme hyperéosinophilique peut survenir dans un contexte déterminé (bronchopathies iatrogéniques, infections parasitaires, mycoses bronchopulmonaires allergiques), au cours de la pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles, ou au cours de syndromes systémiques avec hyperéosinophilie (granulomatose éosinophilique avec polyangéite – Churg et Strauss ; syndrome hyperéosinophilique idiopathique, variant lymphoïde ou myéloprolifératif).

Une proposition de bilan étiologique des maladies hyperéosinophiliques sera bientôt disponible (nous contacter).

Nous préparons une étude pour mieux caractériser cet asthme hyperéosinophilique, son contexte étiologique, sa prise en charge, et son évolution possible vers des entités hyperéosinophiliques caractérisées.

Déclarez dans le Registre du GERM"O"P le plus de cas possibles (même anciens si vous disposez d'un suivi actuel).

MALADIES KYSTIQUES MULTIPLES PULMONAIRES

Birt-Hogg-Dubé : Une maladie kystique multiple pulmonaire (MKMP) méconnue

Dans le domaine des maladies kystiques multiples pulmonaires, à côté de la lymphangioléiomyomatose (sporadique ou associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville) et de la granulomatose à cellules de Langerhans (histiocytose X), le syndrome de Birt-Hogg-Dubé prend actuellement une place croissante : ces maladies forment maintenant le groupe des *big three*...

Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé n'est pas très "spectaculaire", et il est facilement méconnu.

Ce qu'il faut en savoir (*clés du diagnostic*) :

- le pneumothorax, familial le plus souvent, est la manifestation clinique principale ;
- l'imagerie : les images kystiques sont peu nombreuses, de forme irrégulière, proches des axes vasculaires ;
- il existe des signes cutanés, notamment au niveau du visage, d'allure banale (pour le pneumologue en tout cas), qui justifient un avis dermatologique spécialisé ;
- le cancer du rein familial est relativement fréquent, justifiant un suivi annuel par IRM à partir de l'âge adulte ;
- la confirmation du diagnostic passe par l'analyse génétique qui met en évidence une mutation du gène *FLCN*.

Soyez attentifs (il existe des formes incomplètes!), et n'oubliez pas de déclarer rapidement au GERM"O"P les cas que vous aurez diagnostiqués.

Actuellement, 27 cas ont été déclarés au GERM"O"P (d'autres sont en instance de déclaration), et une étude pneumologique va pouvoir être envisagée.

Autres MKMP

La liste des causes de MKMP augmente régulièrement. Outre les trois grandes causes (LAM, granulomatose à cellules de Langerhans, BHD), de nombreuses causes ont été rapportées, résumées dans le tableau ci-dessous :

- Lymphangioliomyomatose sporadique, ou associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville
- Granulomatose à cellules de Langerhans
- Syndromes associés à des mutations du gène de la folliculine (syndrome de Birt-Hogg-Dubé ; pneumothorax spontané familial ; MKMP isolée)
- Pathologie lymphoïde (pneumopathie interstitielle lymphoïde, idiopathique ou associée à une connectivite, en particulier au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren ; lymphome pulmonaire ; maladie de dépôts immunoglobuliniques amyloïdes ou non amyloïdes)
- Infections (staphylococcies et autres causes bactériennes ; infections à *P. jiroveci* des patients immunodéprimés SIDA ou non SIDA ; papillomatose respiratoire récidivante ; syndrome d'hyper-IgE)
- Cancers (métastases de sarcome ou autre cancer)
- Maladie kystique congénitale
- Autres causes :
 - maladies génétiques (neurofibromatose, syndrome d'Ehlers Danlos, syndrome de Protée)
 - pneumopathie interstitielle (pneumopathie interstitielle desquamative, pneumopathie d'hypersensibilité)
 - autres (pseudo-kystes post-traumatiques ; poumon des cracheurs de feu ; maladie d'Erdheim-Chester)

Néanmoins, après des investigations exhaustives pour rechercher les causes ci-dessus, certaines MKMP restent "idiopathiques". Il est bien évidemment important de les déclarer, car il s'agit de cas pour lesquels, au fur et à mesure des progrès diagnostiques, on pourra probablement les rattacher à des causes nouvelles, ou définir de nouvelles entités.

PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES ET AUTO-ANTICORPS "RARES"

À côté des connectivites les plus connues s'accompagnant de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) comme la sclérodémie systémique, la polyarthrite rhumatoïde, ou le syndrome de Gougerot-Sjögren, il en est d'autres (en particulier les myopathies idiopathiques inflammatoires, MII, myosites ou dermatomyosites) qui sont moins fréquentes.

Dans ces connectivites moins fréquentes, et en particulier dans les MII, la PID peut être concomitante de la maladie systémique, ou lui succéder ; mais elle peut aussi être l'élément initial du tableau. Il s'agit alors d'une PID d'installation souvent subaiguë, avec parfois des signes biologiques discrets de myosite (augmentation légère des CPK et aldolases), et des auto-anticorps généralement de type anti-synthétase, dont le mieux connu est l'anticorps anti-JO1.

Mais des PID isolées, sans signes cliniques ou biologiques systémiques, peuvent aussi s'associer à des auto-anticorps rares.

Ces auto-anticorps rares peuvent être des anticorps anti-synthétase autres qu'anti-Jo1 (PL12, PL7, OJ, EJ), ou d'autres auto-anticorps tels qu'anti-ARN polymérase III, fibrillarine / U3RNP, Ku, Mi-2, etc.

Une étude du GERM"O" P démarre pour mieux caractériser les tableaux pulmonaires associés à ces auto-anticorps rares (en définissant leur association avec les éventuelles manifestations systémiques et la chronologie des différents éléments). Le point de départ de cette étude est la présence d'auto-anticorps rares au cours de PID : nous vous invitons à déclarer sans délai vos cas dans le Registre du GERM"O" P pour que l'étude puisse débiter rapidement.

MaDINAP PULMONAIRE : ULTRA - RARE OU MÉCONNUE ?

L'amylose (amyloïdose) pulmonaire résulte du dépôt de fragments d'immunoglobulines produits par un clone lymphoplasmocytaire. Elle peut être localisée (nodules amyloïdes pulmonaires, ou amylose trachéo-bronchique), ou diffuse (rare au niveau pulmonaire). L'amylose pulmonaire patente est rare dans les amyloses systémiques. Le diagnostic d'amylose est histopathologique : les dépôts amyloïdes sont colorés par le rouge Congo, avec une biréfringence caractéristique à l'examen en lumière polarisée.

Parfois, les dépôts pulmonaires d'immunoglobulines ne peuvent pas s'organiser selon la structure caractéristique de l'amylose (feuillet torsadé bêta plissé, donnant en microscopie électronique un aspect fibrillaire, comme une poignée d'épingles que l'on jette) : il s'agit alors de la **Maladie de Dépôts Immunoglobuliniques Non Amyloïdes Pulmonaires (MaDINAP, ou NAMIDD pour les anglo-saxons)**. Ces dépôts, le plus souvent constitués de chaînes légères d'immunoglobulines, sont granuleux en microscopie électronique. Les immunomarquages avec les anticorps dirigés contre les fragments immunoglobuliniques (chaînes légères kappa et lambda) sont assez souvent pris en défaut.

Deux phénotypes pulmonaires de MaDINAP ont été identifiés (en plus de nodules pulmonaires isolés) :

- **un tableau typique de MKMP** (*Colombat M et al. Pulmonary cystic disorder related to light chain deposition disease. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:777-780*) ;
- **un tableau de bronchectasies diffuses "sacculaires" pseudo-kystiques**, se développant rapidement en dehors de tout tableau infectieux chronique (*Girard N et al. Respiratory failure with diffuse bronchiectases and cryoglobulinaemia. Eur Respir J 2008;31:1374-1378*).

Les clés du diagnostic des deux tableaux ci-dessus sont : la constatation de dépôts "bizarres" sur les biopsies bronchiques ou pulmonaires, ne répondant pas aux caractéristiques de l'amylose ; l'existence d'une gammopathie monoclonale, en particulier cryoglobuline ; la mise en évidence d'un clone pulmonaire lymphoplasmocytaire par étude de réarrangement de gènes d'immunoglobuline.

L'attention de chacun est sollicitée. Merci de déclarer les cas que vous observerez.

SYNDROME EMPHYSÈME – FIBROSE (SEF)

SEF et sclérodermie

Une étude du SEF au cours de la sclérodermie est en cours, pilotée par Luc Mouthon (Centre de référence de la sclérodermie, Hôpital Cochin, Paris) avec le GFRS et Vincent Cottin.

Le GERM"O"P est partie prenante de cette étude : déclarez dès que possible les cas que vous avez observés.

SEF et cancer

A ce jour, 40 cas de SEF – cancer du poumon ont été documentés (formulaires de recueil de données en cours d'analyse) par 5 équipes. Si vous avez de tels cas, et la possibilité de documenter les formulaires très rapidement, vous pourrez contribuer à cette étude (contact : Anne Beghoul, 04 72 11 93 58).

AUTRES

Hémorragie alvéolaire

A la suite du travail publié dans *Respiration* en 2010 par l'équipe de J. Cadranel, ce dernier souhaite valider de manière prospective le score calculé lors de la prise en charge initiale du patient qui pourrait justifier la mise en route d'un traitement corticoïde précoce. Le GERM"O"P soutient à cette étude intéressante (contact : J. Cadranel 01 56 01 61 47)

Fibro-élastose

La fibro-élastose pleuro-pulmonaire est une entité récemment individualisée, qui est inscrite dans la nouvelle Classification des pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques (sous presse). Ses caractéristiques sont encore peu précises...

ÉTUDES QUI DÉBUTENT

ABPA : le formulaire de recueil de données va être adressé à tous les médecins ayant déclaré des cas.

TRACHÉOPATHIES : le champ d'étude est élargi (cf. ci-dessous), et le formulaire de recueil de données est en cours de finalisation.

Merci de déclarer rapidement vos nouveaux cas.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Syndrome de Mounier-Kuhn (trachéobronchomégalie)<input type="checkbox"/> Trachéopathie chondro-ostéoplastique<input type="checkbox"/> Trachéopathie de la granulomatose avec polyangéite (Wegener)<input type="checkbox"/> Polychondrite d'expression trachéobronchique (isolée ou non)<input type="checkbox"/> Trachéopathies idiopathiques ou autres |
|---|

REGISTRE DES MALADIES "ORPHELINES" PULMONAIRES

MALADIES PULMONAIRES HYPERÉOSINOPHILIQUES

- Asthme hyperéosinophilique
- Bronchiolite oblitérative hyperéosinophilique
- Pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles
- Pneumopathie aiguë idiopathique à éosinophiles
- Syndrome hyperéosinophilique "idiopathique", variant lymphoïde ou myéloprolifératif (*toutes manifestations*)
- Ex - Syndrome de Churg et Strauss :
 - granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg et Strauss)
 - asthme hyperéosinophilique avec manifestations systémiques
- Pneumopathies hyperéosinophiliques de cause déterminée (aiguës ou chroniques)
 - iatrogéniques
 - autres causes
- Mycose bronchopulmonaire allergique (ABPA en particulier)

SYNDROME EMPHYSÈME-FIBROSE (SEF)

- SEF
- SEF et connectivite
- SEF et cancer

LYMPHANGIOLÉIOMYOMATOSE

- Lymphangioléiomyomatose sporadique
- Lymphangioléiomyomatose associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville

AUTRES MALADIES KYSTIQUES MULTIPLES PULMONAIRES (MKMP)

- Syndrome de Birt-Hogg-Dubé
 - Pneumothorax spontané familial
 - Pneumothorax isolé
- Autres maladies d'origine génétique (syndrome de Cowden ; maladie de Niemann-Pick (PID) ; kystes multiples associés à la maladie (hépatobiliaire) 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*)

- Maladies congénitales :
 - malformation adénomatoïde kystique congénitale
- Varia (papillomatose respiratoire ; métastases de sarcome endométrial ; infection VIH ; autres)

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

VASCULARITES PULMONAIRES

- Granulomatose avec polyangéite (Wegener)
- Autres vascularites (Behçet, Takayasu)

NB : la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg et Strauss) est classée sous la rubrique "Maladies pulmonaires hyperéosinophiliques" et la polyangéite microscopique sous la rubrique "Syndromes hémorragiques alvéolaires".

BRONCHIOLITES ET BPCO NON TABAGIQUES

- Bronchiolites oblitérantes "constrictives" (non hyperéosinophiliques) avec trouble ventilatoire obstructif
- 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
- Maladie anti-membrane basale glomérulaire (syndrome de Goodpasture)
- Hémorragies alvéolaires de cause déterminée
- Hémorragies alvéolaires idiopathiques

SYNDROMES LYMPHOPROLIFÉRATIFS PULMONAIRES PRIMITIFS

- Lymphomes pulmonaires
- Granulomatose lymphomatoïde, lymphomes angiocentriques, et autres

HTAP "DISPROPORTIONNÉE" DES MALADIES ORPHELINES PULMONAIRES

- Fibrose pulmonaire idiopathique
- Syndrome emphysème-fibrose
- Pneumopathies interstitielles des connectivites (sclérodermie et autres)
- Lymphangioliomyomatose

- Histiocytose X
- Autres

TRACHÉOPATHIES

- Syndrome de Mounier-Kuhn (trachéobronchomégalie)
- Trachéopathie chondro-ostéoplastique
- Trachéopathie de la granulomatose avec polyangéite (Wegener)
- Polychondrite d'expression trachéobronchique (isolée ou non)
- Trachéopathies idiopathiques ou autres

PROTÉINOSE ALVÉOLAIRE

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

AMYLOSE ET DÉPÔTS IMMUNOGLOBULINIQUES BRONCHOPULMONAIRES

- Amylose bronchopulmonaire
- Dépôts immunoglobuliniques non amyloïdes bronchopulmonaires

PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES RARES

- Pneumopathies interstitielles diffuses associées à des auto-anticorps "rares"
- Pneumopathie interstitielle desquamative
- Pneumopathie interstitielle lymphoïde
- Pneumopathies interstitielles familiales
- Pneumopathies d'hypersensibilité de cause rare (autres que poumon de fermier ou d'éleveur d'oiseau) ou formes chroniques avec TVO

DIVERS

- Fibrose pleurale et médiastinale « en pont rétrosternal »
- Pseudo-tumeurs inflammatoires graves
- Maladies cutanées rares et atteinte pulmonaire
- Endométriose pleuro-pulmonaire
- Anthracofibrose bronchique
- Dyskinésies ciliaires primitives
- Fibro-élastose

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

PUBLICATIONS DU GERM"O"P

PUBLICATIONS INTERNATIONALES

ARTICLES

Cottin V, Harari S, Humbert M, Mal H, Dorfmueller P, Jais X, Reynaud-Gaubert M, Prevot G, Lazor R, Taillé C, Lacronique J, Zeghmar S, Simonneau G, Cordier JF; the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P).
Pulmonary hypertension in lymphangiomyomatosis: characteristics in 20 patients.
Eur Respir J 2012 ; 40 : 630-40

Cottin V, Nunes H, Mouthon L, Gamondes D, Lazor R, Hachulla E, Revel D, Valeyre D, Cordier JF, the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P)
Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in connective tissue disease
Arthritis Rheum 2010 ; 63 : 295-304

Devouassoux G, Cottin V, Lioté H, Marchand E, Frachon I, Schuller A, Béjui-Thivolet F, Cordier JF; the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P)
Characterisation of severe obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis
Eur Respir J 2009 ; 33 : 1053-61

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 (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'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P)
Low initial KCO predicts rapid FEV1 decline in pulmonary lymphangioleiomyomatosis
Respir Med 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 (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-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 (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 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

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.

DÉCLARER DES CAS DANS LE REGISTRE

Vous pouvez inscrire sur l'observatoire ("registre") du GERM"O"P les cas de maladies orphelines pulmonaires que vous avez diagnostiqués.

Voici quelques informations pratiques sur la marche à suivre.



QUELLES MALADIES INSCRIRE ?

Une liste des maladies répertoriées dans l'observatoire est jointe en annexe. Comme vous pouvez le constater, la liste est assez longue, mais, faut-il le rappeler, les cas de chaque affection que nous rencontrons sont rares...

Cette liste n'est pas limitative ; elle est appelée à s'élargir au fil du temps ; Chacun peut donc signaler les cas rares (hors maladies néoplasiques et infectieuses) qu'il observe.



QUELS CAS INSCRIRE ?

On peut distinguer trois types de cas :

- **cas *incident*** (nouveau cas apparu) : c'est le cas idéal du patient pour lequel le diagnostic vient d'être fait et qui pourra être suivi ; il peut bénéficier d'une évaluation complète et d'une stratégie thérapeutique définie ;
- **cas *prévalent*** (malade vivant avec la maladie) : il s'agit du patient suivi depuis quelques mois ou années que vous revoyez en consultation ou en hospitalisation ; son suivi et les données du diagnostic initial apportent des informations importantes ;
- **cas *historique*** : il s'agit de cas anciens de patients décédés ou que vous avez perdu de vue. Les informations sont évidemment moins précises, mais s'agissant de maladies rares, il sera probablement utile à un moment ou à un autre, pour certaines pathologies, de recueillir ces cas historiques (par exemple pour comparer les moyens de diagnostic ou l'évolution des patients).

En pratique, il faut inscrire tous les cas dont vous avez connaissance.

QUELS CAS INSCRIRE ?

Le fonctionnement du GERM"O" P a fait l'objet d'un dépôt de dossier auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Pour la transmission de données *nominatives* destinées à un traitement informatique, il est nécessaire d'informer les patients et de recueillir leur consentement.

- Avant d'inscrire sous son nom un patient dans le registre, il faut donc lui faire signer le formulaire de consentement que vous trouverez en annexe.

Il est vraisemblable que si vous expliquez à votre patient le bénéfice direct qu'il peut recueillir de votre participation à un groupe de recherche clinique où vous disposerez des informations les plus actuelles sur la prise en charge de sa maladie, il acceptera volontiers de signer le consentement.

- Dans le cas où, pour des raisons diverses, vous ne pouvez obtenir le consentement signé du patient, il vous suffira de ne pas inscrire de données nominatives sur la fiche de communication du cas.

Nous identifierons alors ce cas par maladie sous vos initiales avec un numéro d'ordre (par exemple, JFCWEGENERO1) et nous vous le communiquerons. Pour vous aider, vous pouvez à tout moment demander une liste récapitulative des cas que vous avez déclarés et les identifiants sous lesquels nous les avons enregistrés.

Cette procédure n'est pas compliquée, et les études qui ne prendraient pas en compte ces dispositions légales s'exposent à des ennuis non négligeables...

FICHE DE COMMUNICATION DE CAS

Vous trouverez ci-joint la fiche de communication de cas pour l'inscription sur le registre.

Dans le cadre "diagnostic" il faut indiquer sur la ligne 1 le nom de la maladie tel qu'il apparaît sur la liste jointe, et sur la ligne 2 la variété éventuelle (par exemple ligne 1 : *syndrome lymphoprolifératif pulmonaire primitif* ; ligne 2 : *lymphome*).

Une troisième ligne est disponible pour un complément qui vous paraîtrait utile (dans l'exemple précédent, ce peut être *lymphome de bas grade histologique du MALT*).

DE L'OBSERVATOIRE AUX ETUDES CLINIQUES

Le registre nous permet de connaître le nombre de cas de chaque pathologie (abord épidémiologique) et d'adresser aux médecins déclarant les cas les formulaires de recueil de données, lorsqu'une étude est lancée.

CONSENTEMENT DU PATIENT

Je soussigné(e), Mme, Mlle, M.,

certifie avoir été informé(e) du programme du Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Ce programme d'études vise à mieux connaître les maladies pulmonaires rares en étudiant les cas observés en France afin de permettre un diagnostic plus rapide et optimal de ces maladies et d'en améliorer la surveillance et le traitement.

Dans le cadre de ce programme, j'autorise mon médecin traitant, Monsieur ou Madame à communiquer des éléments de mon dossier médical au Professeur Jean-François CORDIER (Hôpital Cardiovasculaire et Pneumologique Louis Pradel de Lyon) coordonnateur de cette étude.

J'ai été informé(e) que ces données resteront confidentielles et que l'exploitation qui en sera faite sera anonyme.

Il m'a été par ailleurs précisé que ces données feront l'objet d'un traitement informatique légalement déclaré à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), et que j'aurais accès aux informations me concernant, sur demande écrite de ma part et par l'intermédiaire du médecin, désigné par moi, à cet effet.

Signature du patient
(précédée de la mention manuscrite
"lu et approuvé")

Signature du médecin traitant

Le traitement a été déclaré à la CNIL

FICHE DE COMMUNICATION

A retourner à :

Pr J.F. CORDIER, Centre de référence des Maladies Pulmonaires Rares
Groupe d'Étude et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P)

Hôpital Louis Pradel, 69677 Lyon (Bron) Cedex

Tel : 04 72 11 93 58 Fax : 04 72 35 76 53

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

DIAGNOSTIC :

.....
.....
.....

MEDECIN DECLARANT LE CAS :

Nom :	Prénoms :
Adresse :	
Téléphone : _ _ _ _ _	Télécopie : _ _ _ _ _
Email :	

PATIENT :

(les données du cadre ci-dessous ne seront remplies que si le consentement du patient est joint à la présente fiche.
Sinon, compléter par les trois premières lettres du nom et les deux premières du prénom)

Nom :	Prénoms :
Lieu de naissance :	
Sexe : <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	
Date de naissance (jour / mois / année) : [_ _] / [_ _] / [1 9 _ _]	

Date du diagnostic (jour / mois / **année**) : [_ _] / [_ _] / [_ _ _ _]

Date de déclaration : [_ _] / [_ _] / [2 0 _ _]

Signature :