

# Fibrose pulmonaire génétique : quand y penser chez l'adulte ?

*Pulmonary fibrosis: when to think of a genetic cause?*

R. Borie<sup>1</sup>, C. Kannengiesser<sup>2,3</sup>, N. Nathan<sup>4</sup>, B. Crestani<sup>1,3</sup>

La présence de plusieurs cas de fibrose pulmonaire dans une même famille doit faire évoquer une cause génétique. Des mutations portant sur différents gènes susceptibles d'être responsables de fibrose pulmonaire ont été identifiées. Elles peuvent s'accompagner de maladies extra-pulmonaires qui constituent autant de signes d'appel pour les cliniciens avertis.

## Formes familiales de fibrose, une coïncidence ?

La présence de plusieurs patients atteints de fibrose pulmonaire dans une même famille caractérise les fibroses familiales. La rareté des fibroses pulmonaires dans la population générale fait que la présence de plusieurs cas de fibrose pulmonaire dans une même famille ne peut être considérée comme une coïncidence (1). La prévalence de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) dans la population générale est estimée à 25 cas pour 100 000 habitants, tandis que, dans la plupart des séries disponibles, 5 à 10 % des patients présentant une FPI disent avoir un membre de leur famille atteint de fibrose pulmonaire (8 % des patients dans la cohorte multicentrique française de patients atteints de FPI). Ainsi, le fait d'avoir une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) dans la famille multiplie par 6 le risque de développer une FPI, et il existe une augmentation du risque de décès par fibrose pulmonaire chez les parents au premier degré d'un patient atteint de fibrose pulmonaire (risque relatif de 4,7). L'identification d'un cas de fibrose familiale doit faire évoquer une cause génétique et faire pratiquer un bilan génétique chez le cas index.

La plupart des cohortes de fibroses familiales de la littérature se limitent aux PID idiopathiques. Cependant, différentes présentations radiocliniques et différents substrats anatomopathologiques ont été décrits, qu'il s'agisse de pneumopathie inter-

stitielle commune (PIC) [*Usual Interstitial Pneumonia* en anglais], de pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS), de pneumopathie organisée (PO), de pneumopathie interstitielle desquamative (DIP), de substrat évoquant une pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) ou de fibrose non classable. En outre, la fréquence des formes familiales de fibrose dans des contextes non idiopathiques doit être soulignée. Ainsi, jusqu'à 17 % des patients atteints de PHS sont des cas familiaux. Ces données suggèrent qu'il faudrait proposer une enquête génétique dans les formes de PID familiale, qu'elles soient idiopathiques ou non.

Jusqu'à quel degré de parenté faut-il considérer une fibrose comme familiale et faire une enquête génétique ? L'arbre généalogique des formes familiales de PID évoque une transmission autosomique dominante dans 80 % des cas, avec la présence de personnes atteintes dans plusieurs générations successives (transmission verticale), le plus souvent sans consanguinité connue. La plupart des cohortes ont inclus les familles jusqu'au troisième degré de parenté.

## Maladies génétiques à expression syndromique

Les principales maladies génétiques connues pouvant s'associer à une fibrose pulmonaire sont résumées dans le [tableau I, p. 166](#). Certaines associations de signes font évoquer un syndrome dans lequel la fibrose pulmonaire peut s'intégrer et faciliter le diagnostic génétique.

Le plus fréquent de ces syndromes est le syndrome des télomères courts, qui sera détaillé plus loin (2). Les autres sont le plus souvent diagnostiqués dans l'enfance et n'ont été décrits chez l'adulte que sous forme de cas cliniques. Ainsi, Hermansky et Pudlak rapportaient en 1959 un syndrome associant un albinisme cutanéomuqueux, des troubles de l'hémostase

1. Service de pneumologie A, Centre de compétences des maladies pulmonaires rares, département hospitalo-universitaire "Fibrosis, Inflammation, Remodeling in cardiovascular, respiratory and renal diseases" (DHU FIRE), hôpital Bichat, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris; Inserm, unité 1152, Paris.

2. Laboratoire de génétique, hôpital Bichat, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris.

3. Université Paris-Diderot, Paris.

4. Laboratoire de génétique et service de pneumologie pédiatrique, Centre de référence des maladies respiratoires rares, hôpital Trousseau, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris; Inserm, UMR S-933, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris.

## Points forts<sup>+</sup>

### Mots-clés

Télomérase  
Surfactant  
Cirrhose  
Thrombopénie  
Familial

- » La présence de plusieurs cas de pneumopathie interstitielle dans une famille doit faire évoquer une maladie monogénique et rechercher les mutations suivantes.
- » Les mutations les plus fréquentes touchent le gène TERT. Elles peuvent être responsables de manifestations hématologiques, cutanées ou hépatiques. La présence de ces atteintes chez un individu ou au sein d'une famille doit faire rechercher des mutations du système télomérase. Leur présence peut modifier la prise en charge et les traitements à proposer.
- » Les mutations les plus fréquentes chez l'enfant touchent le complexe surfactant, dont le gène SFTPC. Elles sont plus rares chez l'adulte, mais pourraient se présenter sous la forme d'un syndrome emphysème-fibrose survenant avant 55 ans. Leur recherche pourrait être envisagée hors d'un contexte familial dans les pneumopathies interstitielles idiopathiques survenant avant 50 ans.

### Highlights

» Evidence of several cases of interstitial lung disease in the same family suggests a monogenic disease and requires to look for the following mutations.

» The most frequent mutations affect the TERT gene. They are associated with hematologic, cutaneous or hepatic diseases. The presence of these manifestations in a family or in an individual requires genetic testing of the telomerase complex genes. Their presence could modify the care and the treatment.

» The most frequent mutations in children involve the surfactant complex and particularly SFTPC. They are rare in adults but may happen in the form of a combined pulmonary fibrosis and emphysema occurring before the age of 55. Indeed genetic testing could be discussed in sporadic cases of idiopathic interstitial disease occurring before the age of 50.

### Keywords

Telomerase  
Surfactant  
Cirrhosis  
Thrombocytopenia  
Familial

Tableau 1. Principales mutations génétiques connues associées aux fibroses pulmonaires.

Gène	Transmission	Fonction	Signes associés
TERT, TERC, TINF2/DKC1	Autosomique dominante/ récessive liée à l'X	Télomérase	Syndrome des télomères courts
SFTPC, SFTPA2	Autosomique dominante	Surfactant	Cancer du poumon, syndrome emphysème-fibrose
SFTPB, ABCA3	Autosomique récessive	Surfactant	Syndrome emphysème-fibrose
NF1	Autosomique dominante	Suppresseur de tumeur	Neurofibromatose de type 1 (ou maladie de von Recklinghausen)
NKX2-1 (TITF1)	Autosomique dominante	Facteur de transcription	Neuropathie, hypothyroïdie
HPS1 à 8/AP3B1	Autosomique récessive	Lysosomes	Syndrome d'Hermansky-Pudlak (albinisme cutanéomuqueux, colite membraneuse, dysfonction plaquettaire)
FAM111B	Autosomique dominante	Inconnue	Myopathie, poikilodermie

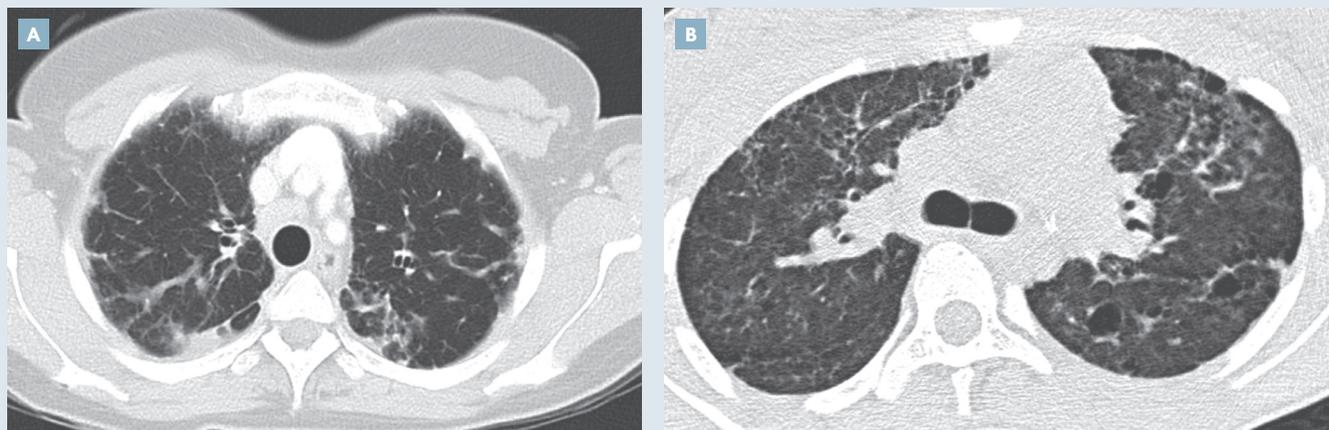
par dysfonction plaquettaire et, parfois, une colite membraneuse et une fibrose pulmonaire. L'albinisme touche également l'œil et peut s'accompagner d'une diminution de l'acuité visuelle. Huit gènes associés au syndrome d'Hermansky-Pudlak ont été identifiés. La présence d'une fibrose pulmonaire est plus fréquente pour certains d'entre eux. Le syndrome d'Hermansky-Pudlak s'observe notamment à Porto Rico, en Suisse et au Japon.

Les mutations les plus fréquemment mises en évidence au cours des fibroses familiales concernent le complexe télomérase. Le complexe télomérase catalyse l'addition de séquences répétées d'ADN au niveau des télomères, protégeant ainsi les chromosomes du raccourcissement lors des mitoses. L'activité du complexe télomérase requiert l'activité de plusieurs protéines, dont la transcriptase inverse de la télomérase (TERT), et d'une molécule ARN, le composant ARN de la télomérase (TERC codée par TR). Des mutations impliquant le complexe télomérase ont d'abord été identifiées dans la dyskératose congénitale – un syndrome qui associe des anomalies cutanées spécifiques (dystrophie unguéale, hyperpigmentation cutanée localisée et leucoplasie orale), une aplasie médullaire, dans 85 % des cas, et une fibrose pulmonaire, dans environ 20 % des cas – avant d'être mis en évidence dans des fibroses pulmonaires familiales. Des cirrhoses et, plus rarement, des cancers et des lymphomes, ont égale-

ment été décrits en association avec des mutations dans le complexe télomérase. Des mutations hétérozygotes de TERT sont mises en évidence chez environ 15 % des patients présentant des formes familiales de fibrose, tandis que les mutations hétérozygotes de TR sont plus rares. Des mutations de TERT ou de TR ne sont retrouvées que dans 2 à 3 % des FPI sporadiques.

La quasi-totalité des patients qui ont une fibrose pulmonaire associée à une mutation de TERT sont fumeurs ou ont été exposés à des produits toxiques. Cela illustre le rôle de l'environnement dans la survenue de la maladie d'origine génétique (3). C'est probablement un des éléments qui permettraient d'expliquer que, chez des individus porteurs d'une même mutation (dans la même famille ou dans 2 familles différentes), l'âge de début, la présentation ou la gravité de la maladie puissent être différents.

Chez les patients porteurs d'une mutation de TERT, la présence d'une PID est corrélée à l'âge. L'âge moyen des patients présentant une PID est de 57 ans, soit 10 ans de moins que celui des patients atteints de FPI sporadique. Pratiquement absente avant 40 ans, la PID est détectée chez plus de 60 % des patients porteurs d'une mutation après 60 ans. Les hommes sont atteints plus tôt que les femmes, l'âge moyen étant de respectivement de 54 et de 63 ans.



**Figure.** Scanner thoracique chez une patiente présentant une mutation de TERT prédominant dans les sommets (A), et chez une patiente de 20 ans présentant une mutation hétérozygote composite d'ABCA3 associant fibrose et emphysème (B).

Le scanner thoracique est typique d'une PIC dans 3/4 des cas (*figure*). Des atypies peuvent être observées : prédominance du rayon de miel dans les sommets, prédominance centrolobulaire de la fibrose. Quand une biopsie pulmonaire est réalisée, le substrat anatomopathologique le plus fréquent est celui d'une PIC, mais, là encore, des atypies peuvent être observées : présence d'inflammation dans les zones de fibrose (35 % des cas), de granulomes non nécrotiques (17 % des cas). Des zones de pneumopathie organisée ou de dommages alvéolaires diffus surajoutées à la fibrose peuvent être observées en cas d'exacerbation.

La fibrose pulmonaire associée aux mutations de TERT est une maladie létale : la survie moyenne après le diagnostic est de 3 ans. Presque tous les patients présentent une dégradation clinique, radiologique et fonctionnelle au cours du suivi et décèdent de cause respiratoire. L'évolution peut cependant être plus longue. Ainsi, une évolution sur 30 ans avec une très faible dégradation de la fonction pulmonaire a été décrite chez 2 sœurs présentant une PID asymptomatique associée à une mutation hétérozygote de TERT.

Il n'y a pas de recommandation ni de traitement spécifique concernant les fibroses pulmonaires associées à une mutation de TERT. Les recommandations habituelles peuvent donc être utilisées. Compte tenu de l'âge de ces patients, une transplantation pulmonaire est souvent envisagée. Il existe un risque de complications hématologiques sévères après transplantation chez ces patients. Deux séries de 8 et 9 patients ont été rapportées et décrivent en particulier un risque spécifique de thrombopénie, mais aussi de myélo-

dysplasie. Dans la première série, la survie médiane après transplantation est supérieure à 1,9 an, alors qu'elle est de moins de 1 an dans la deuxième (4). L'apparition d'anomalies hématologiques chez des patients recevant des cytotoxiques doit faire évoquer une mutation de TERT. La transplantation pulmonaire ne peut alors être envisagée qu'après une discussion spécifique au cas par cas.

### Manifestations extra-pulmonaires associées aux mutations du complexe télomérase

Les mutations de TERT ou de TR peuvent être associées à certaines atteintes extra-respiratoires qui, quand elles sont présentes chez un patient atteint de PID ou dans sa famille, doivent faire rechercher une mutation du complexe télomérase.

La triade classique de la dyskératose congénitale est habituellement absente chez les patients présentant une FPI associée à une mutation de TERT. Cependant, ces patients peuvent présenter des anomalies des phanères, notamment un blanchissement des cheveux avant 30 ans chez 40 % d'entre eux, contre 5 % parmi les non-porteurs (5).

Les anomalies hématologiques sont fréquentes. Des mutations de TERT et de TR ont été décrites chez des patients atteints d'aplasie médullaire, de myélodysplasie ou de leucémie aiguë isolées. La coexistence, chez un individu donné ou dans une famille, d'une fibrose pulmonaire et d'une insuffisance médullaire avec une transmission autosomique dominante est très évocatrice de mutations du complexe

## Références bibliographiques

1. Steele MP, Speer MC, Loyd JE et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1146-52.
2. Armanios M, Price C. Telomeres and disease: an overview. *Mutat Res* 2012;730:1-2.
3. Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Katzenstein AL et al. Telomere lengths, pulmonary fibrosis and telomerase (TERT) mutations. *PLoS One* 2010;5:e10680.
4. Silhan LL, Shah PD, Chambers DC et al. Lung transplantation in telomerase mutation carriers with pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2014;44:178-87.
5. Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Yilmaz C et al. Subclinical lung disease, macrocytosis, and premature graying in kindreds with telomerase (TERT) mutations. *Chest* 2011;140:753-63.
6. Parry EM, Alder JK, Qi X, Chen JJ, Armanios M. Syndrome complex of bone marrow failure and pulmonary fibrosis predicts germline defects in telomerase. *Blood* 2011;117:5607-11.
7. Calado RT, Regal JA, Kleiner DE et al. A spectrum of severe familial liver disorders associate with telomerase mutations. *PLoS One* 2009;4:e7926.
8. Whitsett JA, Wert SE, Weaver TE. Alveolar surfactant homeostasis and the pathogenesis of pulmonary disease. *Annu Rev Med* 2010;61:105-19.
9. Van Moersel CH, Van Oosterhout MF, Barlo NP et al. Surfactant protein C mutations are the basis of a significant portion of adult familial pulmonary fibrosis in a Dutch cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1419-25.
10. Mechri M, Epaud R, Emond S et al. Surfactant protein C gene (SFTPC) mutation-associated lung disease: high-resolution computed tomography (HRCT) findings and its relation to histological analysis. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:1021-9.
11. Cottin V, Cordier JF. SFTPC mutations in patients with familial pulmonary fibrosis: combined with emphysema? *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1113; author reply 1113-4.
12. Nathan N, Taam RA, Epaud R et al. A national internet-linked based database for pediatric interstitial lung diseases: the French network. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:40.



téломérase. Ainsi, sur une cohorte de 10 familles consécutives présentant une telle association, toutes présentaient une mutation de TERT ou de TR (6). Les patients porteurs d'une mutation de TERT ont une tendance à avoir une macrocytose (volume globulaire moyen [VGM]: 97 fl) et un nombre de plaquettes légèrement diminué (209 G/l en moyenne), sans que la prévalence des thrombopénies soit connue. La coexistence d'une thrombopénie, y compris médicamenteuse, et d'une PID doit également faire rechercher une mutation du complexe téломérase. Les patients présentant une mutation de TERT ou de TR peuvent également présenter une cirrhose, qu'il s'agisse d'une cirrhose idiopathique (souvent qualifiée de cryptogénique), virale ou alcoolique (7). La présence d'une mutation augmente le risque de développer une cirrhose en cas d'infection par le virus de l'hépatite C et probablement aussi à consommation égale d'alcool. Entre 5 et 8 % des patients avec une mutation de TERT présentent une cytolysé hépatique. D'autres manifestations ont été décrites essentiellement chez l'enfant : déficits immunitaires, rétinopathies, atteinte neurologique centrale ou saignements gastro-intestinaux.

## Diagnostic

La mesure de la longueur des téломères n'a pas une sensibilité et une spécificité suffisantes. Le diagnostic repose sur l'analyse génétique des patients suspects dans les laboratoires ayant une expertise de ces gènes. Il n'existe pas de mutation fréquente de TERT, et plus d'une trentaine de mutations ont déjà été décrites. Ainsi, il est parfois difficile de conclure sur la pathogénicité de certains variants faux sens, et sur la responsabilité de ces variants dans le phénotype observé en l'absence de tests fonctionnels. Il existe par ailleurs de nombreux patients suspects de syndrome des téломères courts sans mutation de TERT ni de TR mise en évidence. De nouvelles stratégies génétiques visant à identifier de nouveaux gènes en cause devraient aboutir dans les années à venir.

## Mutations du complexe surfactant : du nouveau-né à l'adulte

Les principales mutations associées aux PID chez l'enfant touchent des gènes du complexe du surfactant. Les protéines spécifiques du surfactant sont

SP-A, SP-B, SP-C et SP-D, et les gènes correspondant sont nommés SFTPA, SFTPB, SFTPC et SFTPD. SP-B et SP-C sont transportées vers la membrane cellulaire par le transporteur ABCA3 (*ATP-Binding Cassette, sub-family A, member 3*) [8]. Enfin, TTF1 est un facteur de transcription des gènes SFTPB, SFTPC et ABCA3. Parmi les mutations des gènes du surfactant, les mutations de SFTPC sont les plus fréquentes dans les PID familiales de l'adulte.

## Mutations de SFTPC

L'âge de diagnostic des mutations varie de la naissance à 72 ans (9). Le diagnostic de PID associée à un déficit en SP-C semble cependant exceptionnel après 50 ans. La présentation chez l'adulte est très variable, y compris avec la même mutation ou dans la même famille, et va des formes peu ou non symptomatiques à des PID sévères fibrosantes. Une infection virale, notamment par le virus respiratoire syncytial (VRS), pourrait révéler la maladie chez l'enfant, et l'association à une mutation hétérozygote d'ABCA3 pourrait entraîner un phénotype plus sévère.

L'aspect tomographique est variable. Le plus fréquemment, un aspect de verre dépoli prédominant est associé à des épaississements septaux et à des kystes. Les anomalies sont de distribution variable et prédominent volontiers dans les lobes supérieurs. À un stade plus tardif, des lésions en rayons de miel peuvent prédominer. Chez l'enfant, la description scanographique des kystes correspond histologiquement à la dilatation des bronchioles respiratoires et des alvéoles (10). Il est parfois difficile de différencier les kystes de l'emphysème. Ainsi, plusieurs équipes ont rapporté des cas d'adultes jeunes présentant un syndrome emphysème-fibrose associé à des mutations de SFTPC (11). Une amélioration sous traitement est possible chez l'enfant (méthylprednisone, hydroxychloroquine ou azithromycine), mais rien n'a jusqu'ici été décrit chez l'adulte, chez qui la maladie est souvent diagnostiquée à un stade plus avancé.

Le mode de transmission de la mutation est autosomique dominant. Cependant, les mutations de novo sont fréquentes et pourraient atteindre 50 % des cas. La mutation I73T est la plus fréquemment retrouvée (environ 1/3 des cas). Dans une cohorte française de 205 enfants présentant une PID inexpliquée, une mutation de SFTPC avait été mise en évidence dans 10 % des cas (12). La prévalence des mutations de SFTPC au cours de la FPI est faible, inférieure à 1 % dans les formes sporadiques. Une

équipe néerlandaise a rapporté une prévalence particulièrement élevée des mutations de SFTPC dans une cohorte de PID familiale (25 % des cas). Dans notre expérience, la prévalence des mutations de SFTPC dans les formes familiales de PID est d'environ 3 % après exclusion des mutations de TERT ou de TR.

### Autres protéines du système du surfactant

Chez l'adulte, le séquençage complet du génome a permis de mettre en évidence, dans 2 familles, 2 mutations distinctes de SFTPA2 (13). La transmission était autosomique dominante, et le phénotype associait fibrose pulmonaire de début précoce et cancer bronchopulmonaire.

Les mutations homozygotes de SFTPB sont associées à un syndrome de détresse respiratoire néonatale et n'ont pas été reliées à des formes familiales de fibrose pulmonaire chez l'adulte. Les mutations hétérozygotes de SFTPB ne semblent pas avoir d'influence sur la fonction respiratoire au moins jusqu'à 40 ans, mais pourraient ensuite augmenter le risque de développer une bronchopneumopathie chronique obstructive chez les patients fumeurs.

Des mutations homozygotes d'ABCA3 ont d'abord été rapportées dans les PID de l'enfant. Plusieurs cas de fibrose pulmonaire, associée le plus souvent à de l'emphysème, chez des patients de moins de 55 ans non ou peu fumeurs associés à des mutations d'ABCA3 ont récemment été rapportés (14).

Enfin, des mutations hétérozygotes du gène TITF1 (ou NKX2-1), facteur de transcription, ont été associées à des PID de l'enfant, le plus souvent dans le cadre d'un syndrome "cerveau-poumon-thyroïde", associant de façon inconstante une hypotonie puis des mouvements anormaux de type choréique, une PID et une hypothyroïdie.

La place de la recherche des mutations des composants du complexe du surfactant doit être déterminée chez l'adulte et pourrait passer par une sélection phénotypique plus précise. En pratique, nous proposons la recherche d'une mutation dans le complexe du surfactant pour tous les patients

**Tableau II.** Cas pour lesquels nous proposons un bilan génétique.

#### Présence d'une PID idiopathique ou non idiopathique et au moins 1 de ces signes :

- ▶ Présence d'un autre cas de PID dans la famille (jusqu'au troisième degré)
- ▶ Détection de la PID idiopathique avant 50 ans
- ▶ Présence chez le patient ou dans sa famille d'une des affections suivantes :
  - aplasie médullaire, thrombopénie, myélodysplasie ;
  - dyskératose congénitale ;
  - cirrhose cryptogénique.

atteints de PID familiale, et pour tous les patients de moins de 50 ans présentant une PID inexplicée, y compris en l'absence d'antécédents familiaux de PID, compte tenu de la fréquence des mutations de novo. L'intérêt de cette proposition devra être évalué.

## Conclusion

La présence de plusieurs individus atteints de PID au sein d'une famille doit faire rechercher une cause génétique (tableau II). La présence de signes extra-pulmonaires personnels ou familiaux doit faire évoquer un syndrome spécifique et rechercher les mutations correspondantes (tableau I). En l'absence de signes extra-pulmonaires, les mutations de TERT, de TR et des gènes codant pour les protéines du surfactant doivent être recherchées en priorité. La demande doit être faite par un spécialiste de la prise en charge de ces patients et être accompagnée d'un consentement écrit. La mise en évidence de mutations doit être expliquée au patient par le pneumologue, aidé d'un généticien clinique. De plus, après discussion au cas par cas, un conseil génétique peut être proposé à la famille. La mise en évidence de ces mutations pourrait avoir un impact thérapeutique. Le dépistage des sujets asymptomatiques a au moins pour but de faire éviter les facteurs de risque environnementaux comme le tabac ou une exposition professionnelle, et pourrait aussi permettre de traiter certains patients précocement. Des travaux sont en cours pour réduire le nombre de formes familiales de PID sans diagnostic génétique. ■



13. Wang Y, Kuan PJ, Xing C et al. Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *Am J Hum Genet* 2009;84:52-9.

14. Campol, Zorzetto M, Mariani F et al. A large kindred of pulmonary fibrosis associated with a novel ABCA3 gene variant. *Respir Res* 2014;15:43.

R. Borie déclare avoir des liens d'intérêts avec InterMune et Boehringer.