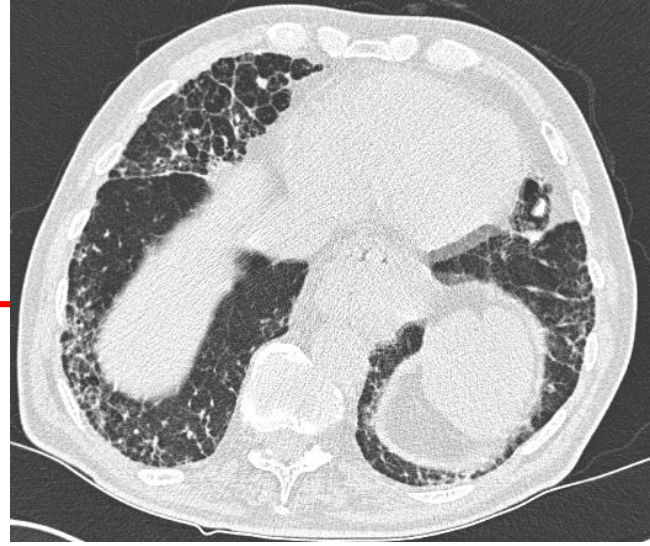
Aspects génétiques de la FPI et des autres PID idiopathiques

Dr Raphael Borie
Service de Pneumologie A
Hôpital Bichat
Journée du DES de pneumologie 7 octobre 2016

Introduction



- Homme de 72 ans
- Suivi pour une FPI
- Pas de maladie systémique clinique ou biologique
- Pas d’exposition pneumotoxique hors tabac
- Deux frères et une sœur atteints de fibrose tous décédés

Formes familiales de fibrose

- La présence de plusieurs cas de fibroses dans une même famille est elle un hasard?
- Faut-il
  - Faire une enquête génétique?
  - Laquelle et ou?
  - Jusqu’à quel âge?

Pneumopathie Interstitielle Familiale

- **Définition**: au moins 2 membres d'une même famille présentant une pneumopathie interstitielle idiopathique
  - Quel que soit le phénotype

Steele, AJRCCM, 2005

- **Proposition**: au moins 2 membres d'une même famille présentant une pneumopathie interstitielle ~~idiopathique~~
  - Quel que soit le phénotype
  - Y compris les formes secondaires

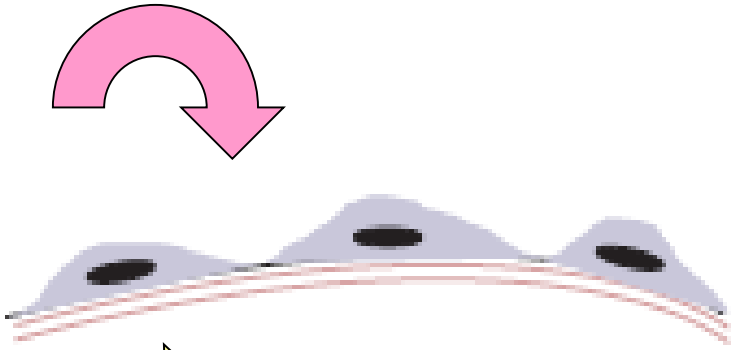
Augmentation du risque de PID chez les apparentés

- Prévalence de la FPI de 5 à 50/100.000
- ~10% des patients atteints de PID ont un apparenté atteint de PID
  - 8% dans la cohorte incidente française COFI (250 patients)
  - 17,5% d'une cohorte de PHS ont un apparenté atteint d'une PID
- Un antécédent familial de FPI
  - x6 le risque de FPI
  - x4 le risque de décès par fibrose

Nunes, WASOG, 2013; Garcia-Sancho, 2011, Res Med; Okamoto, Respiration, 2013; Scholand, Lung, 2013

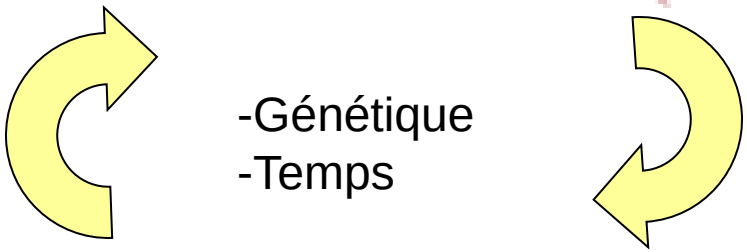
Physiopathologie de la FPI

Lésions répétées:
Tabac,
RGO…



Cellules épithéliales

Facteurs
pro-apototiques



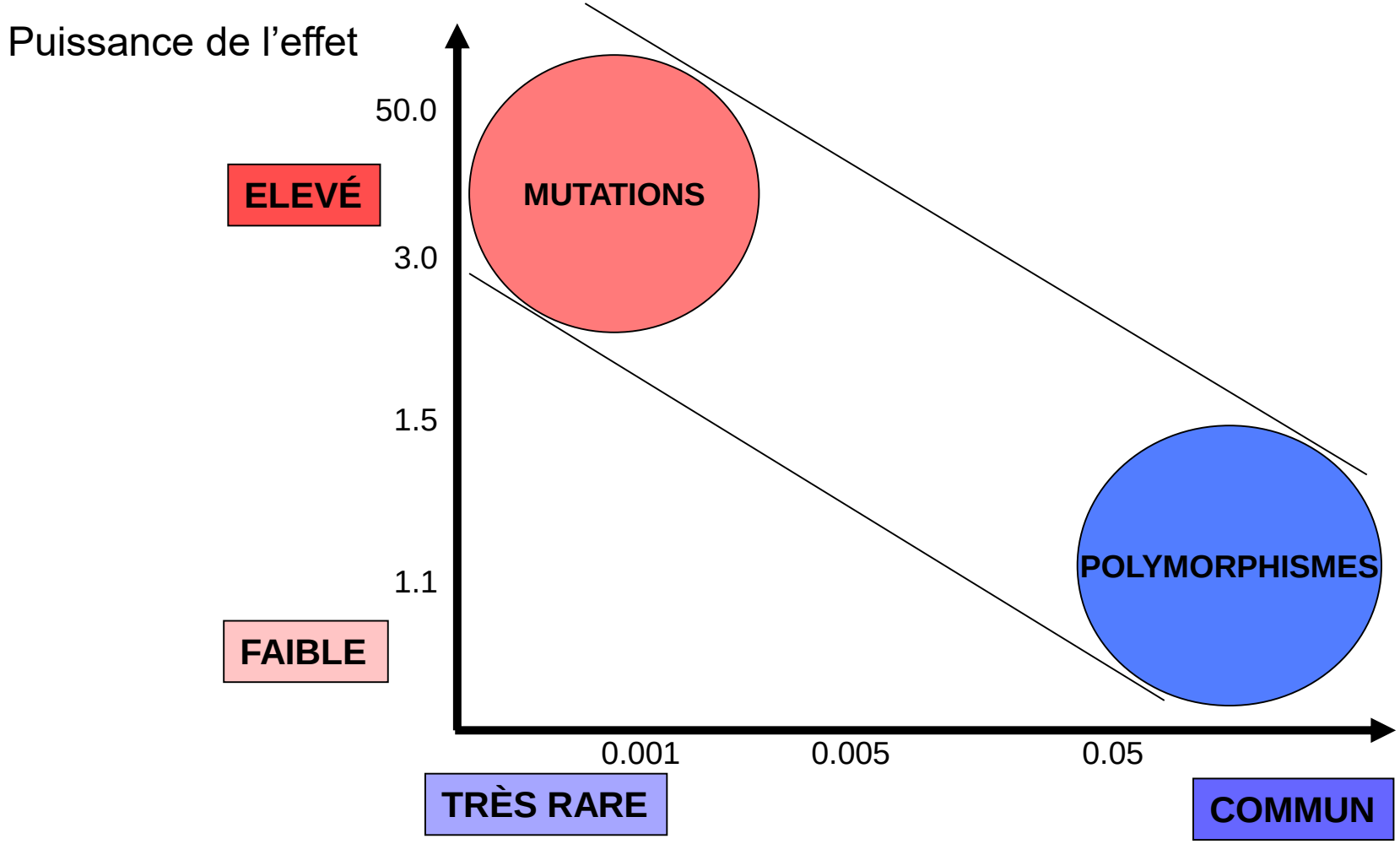
-Génétique
-Temps

Médiateurs
Pro-fibrosants

Cellules mésenchymateuses

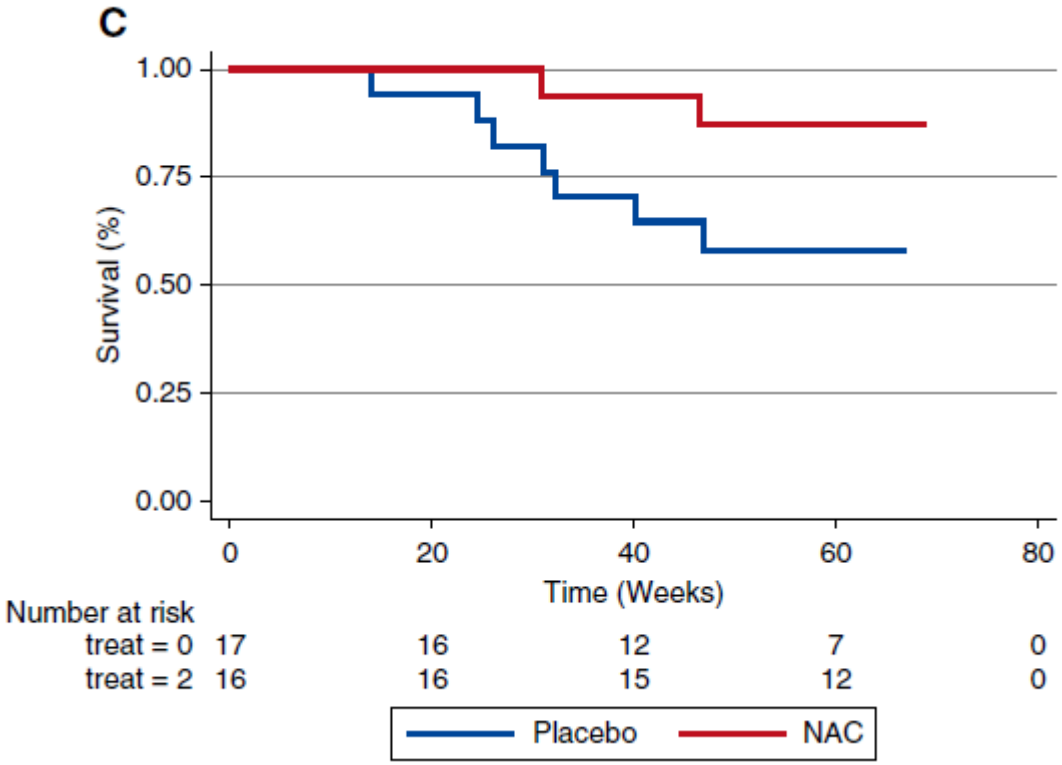
Cellules circulantes

Maladie mendélienne ou facteur de risque génétique



Manolio, Nature, 2009

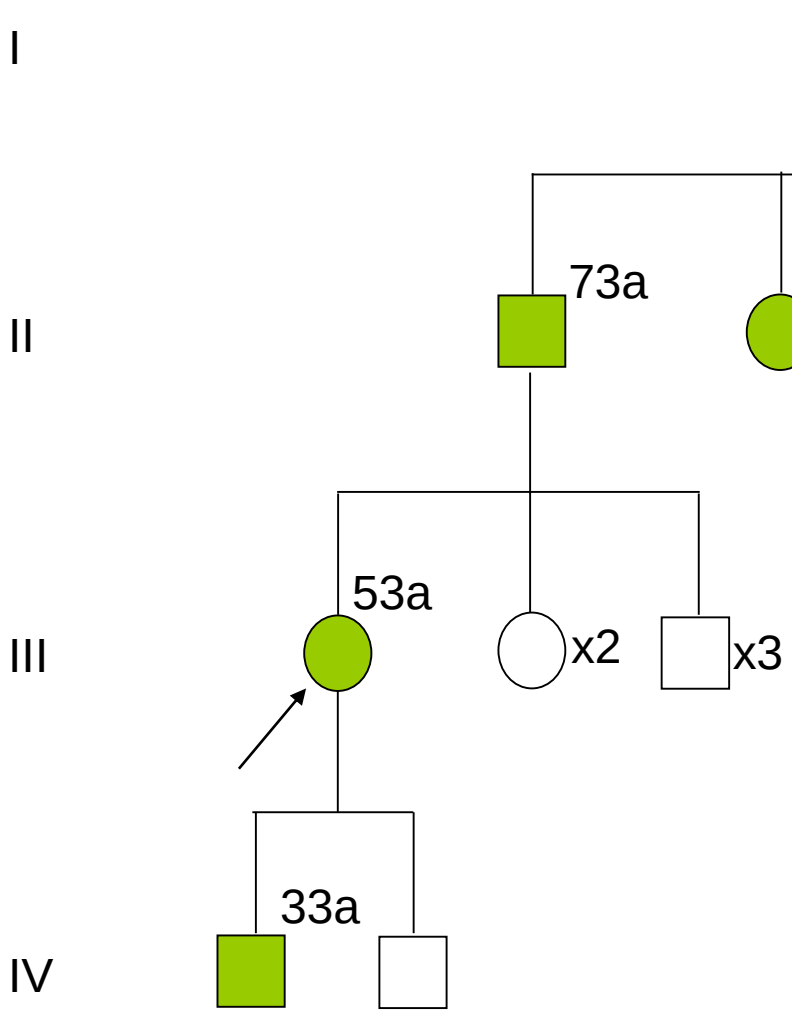
Ces polymorphismes pourraient aider au diagnostic ou modifier la réponse thérapeutique



Survie sous NAC en fonction du polymorphisme de TOLLIP

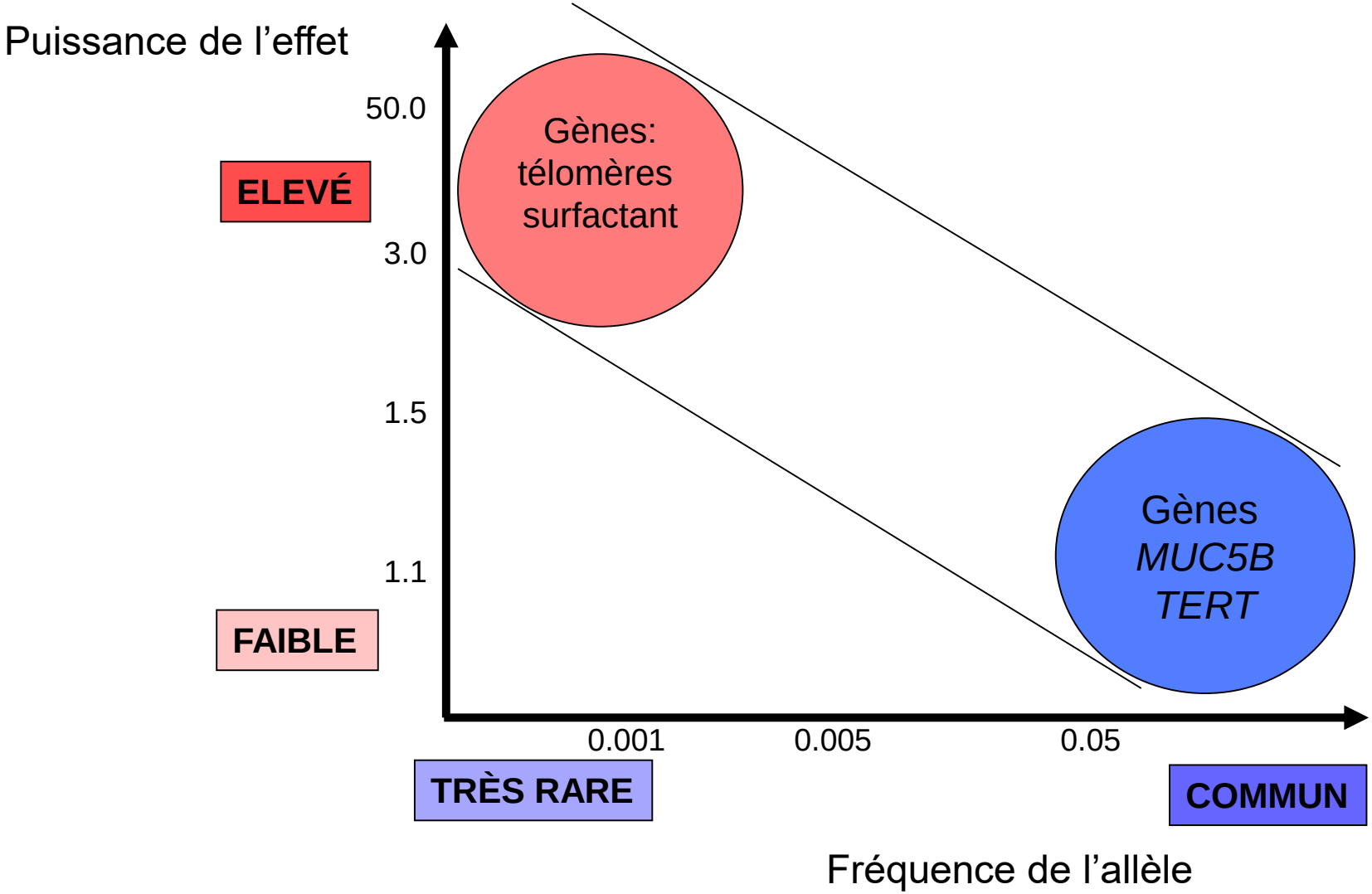
Oldham, AJRCCM,2015

Transmission autosomique dominante dans 80% des cas

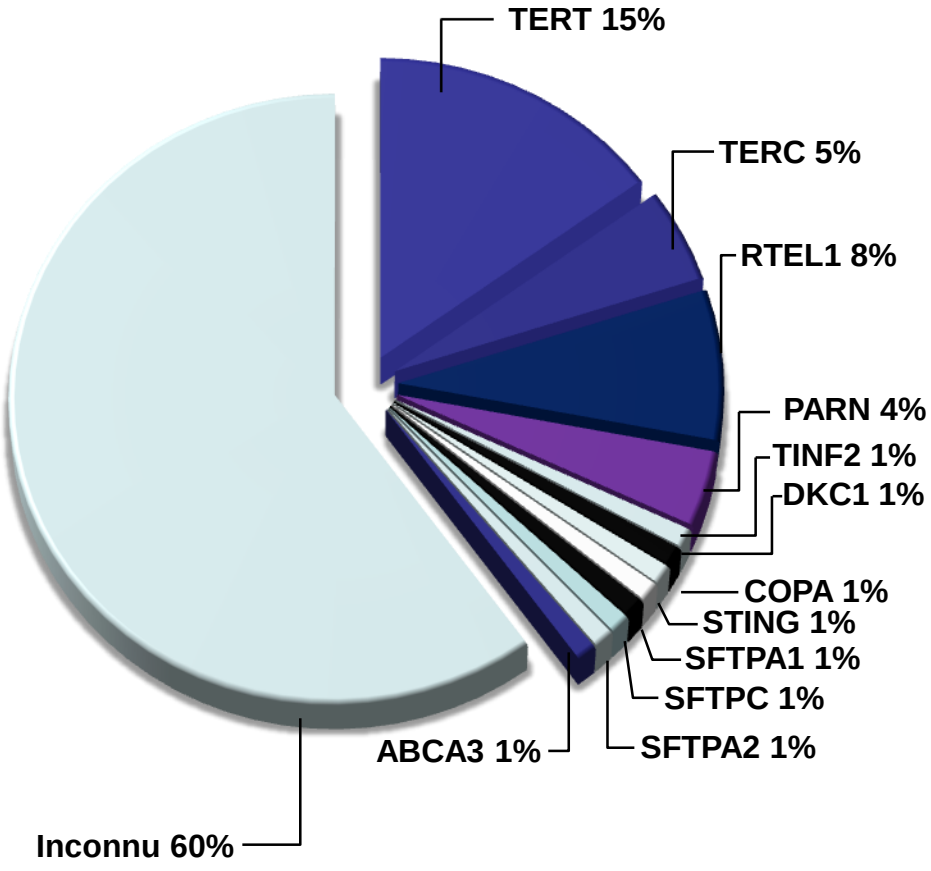


- Transmission verticale:
  - ✓ Transmission autosomique dominante
- Patients de plus en plus jeunes au cours des générations
  - ✓ Phénomène d'anticipation

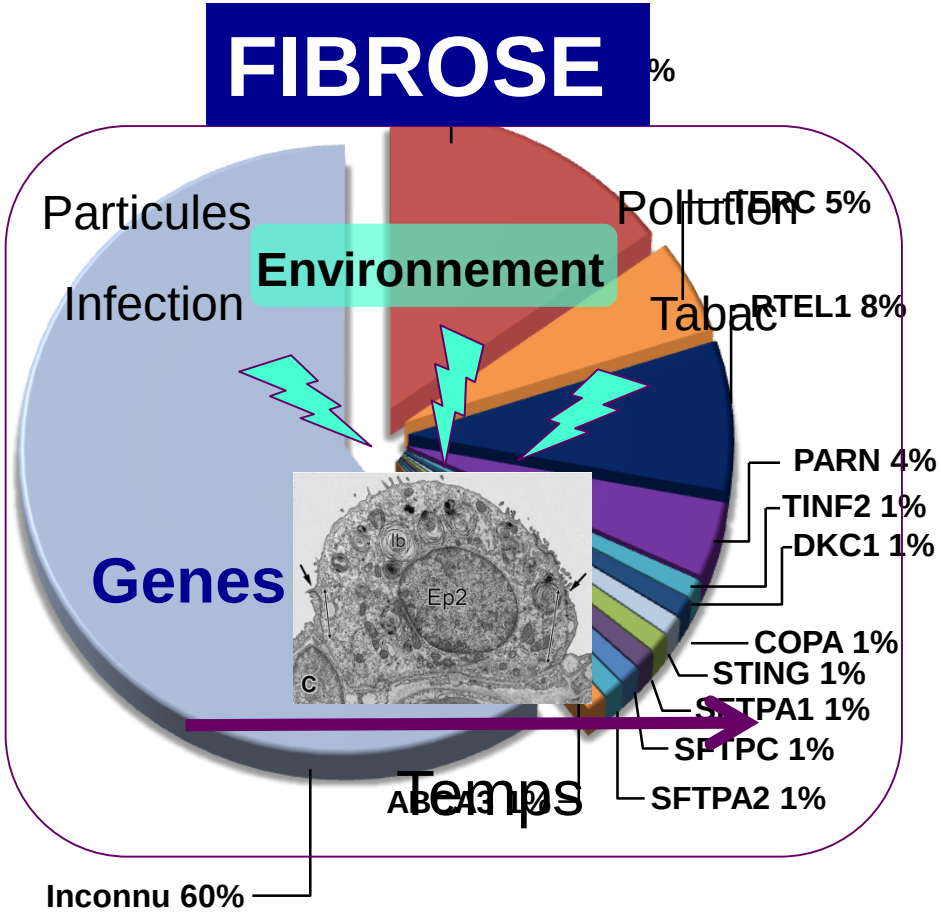
Génétique et FPI
Mendélien et polymorphismes

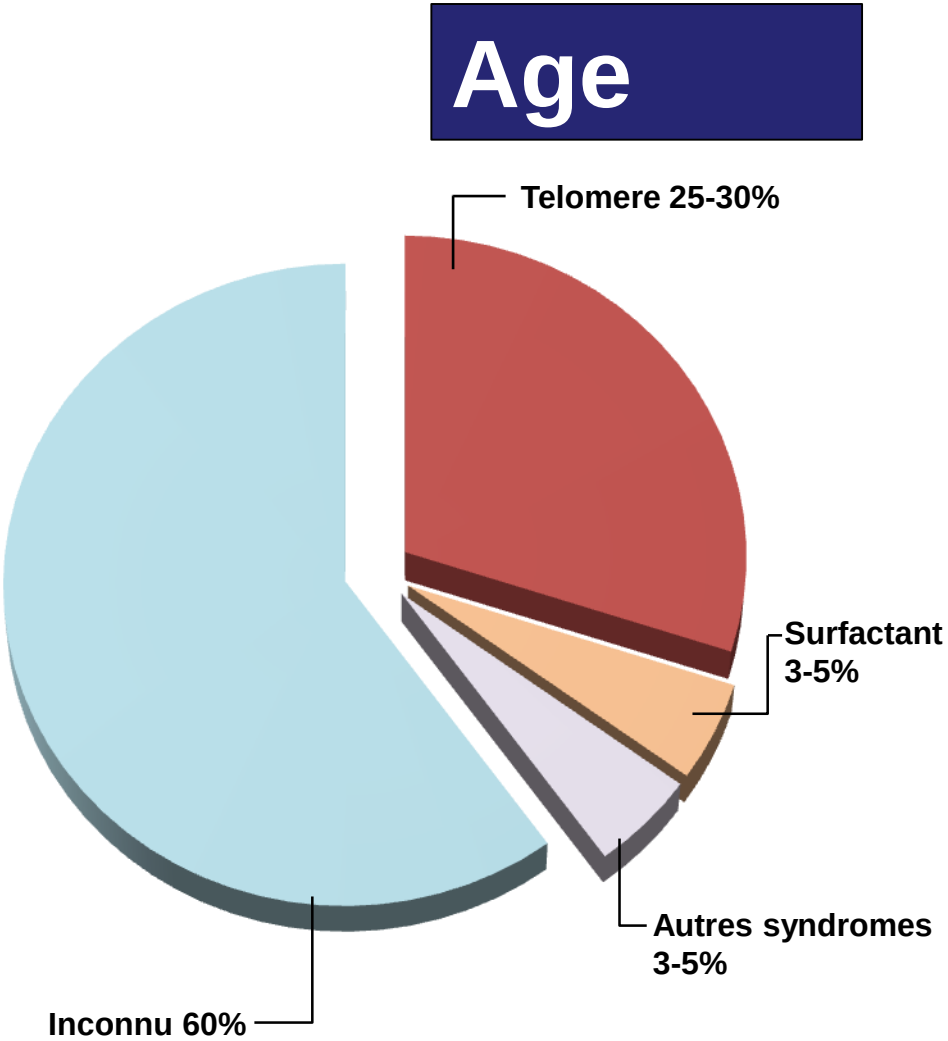


De très nombreux gènes impliqués

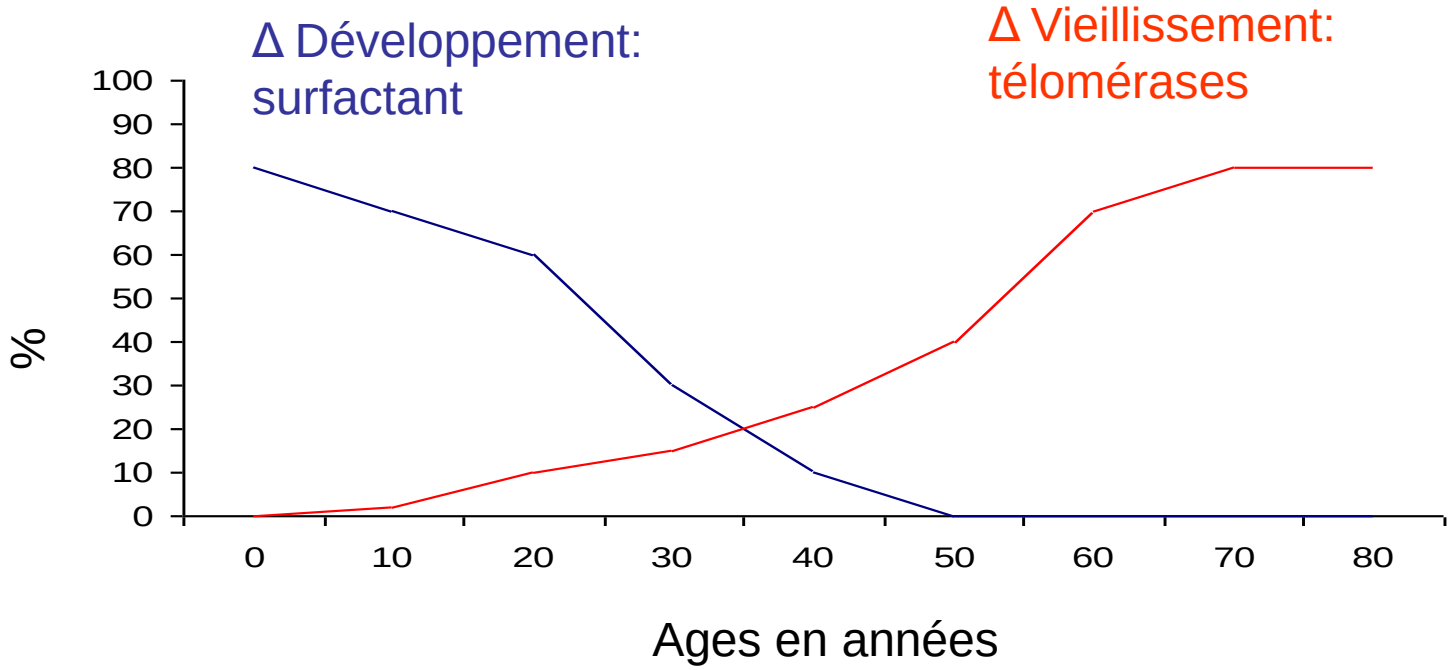


…mais des gènes qui font sens

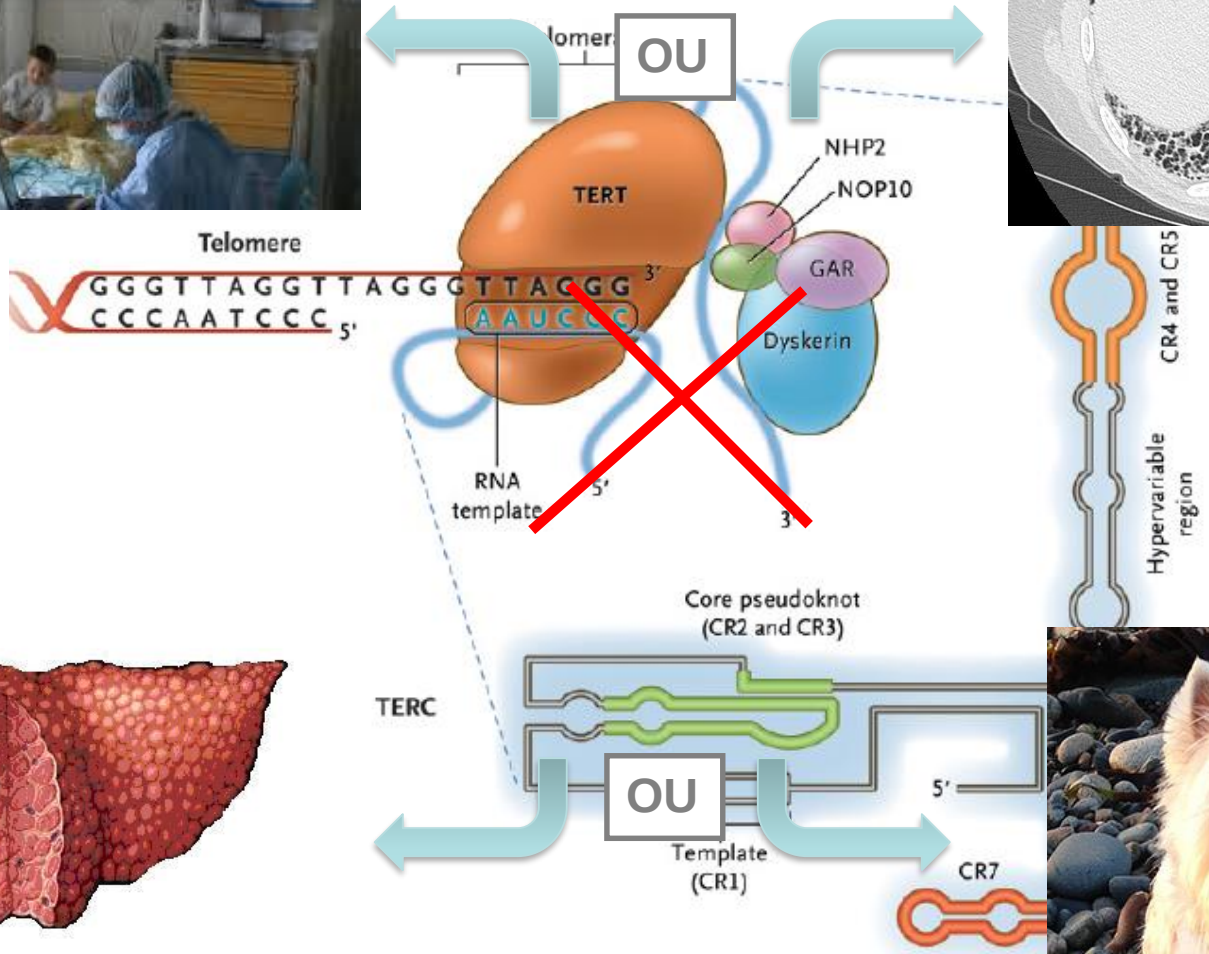


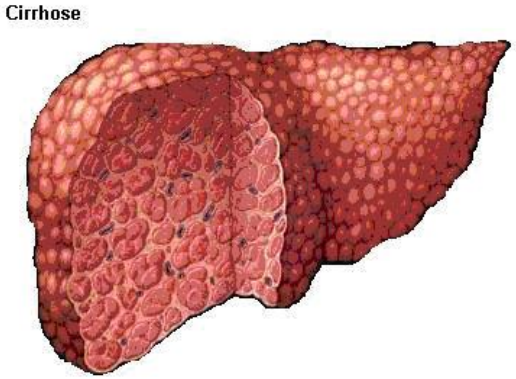


Proportion des différentes mutations en fonction de l'âge



Télomérases

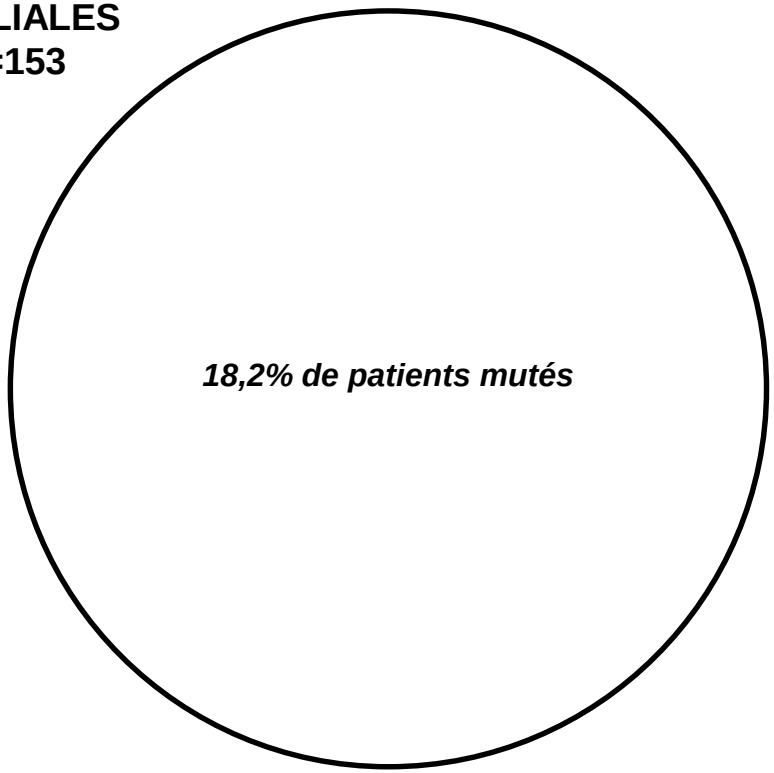


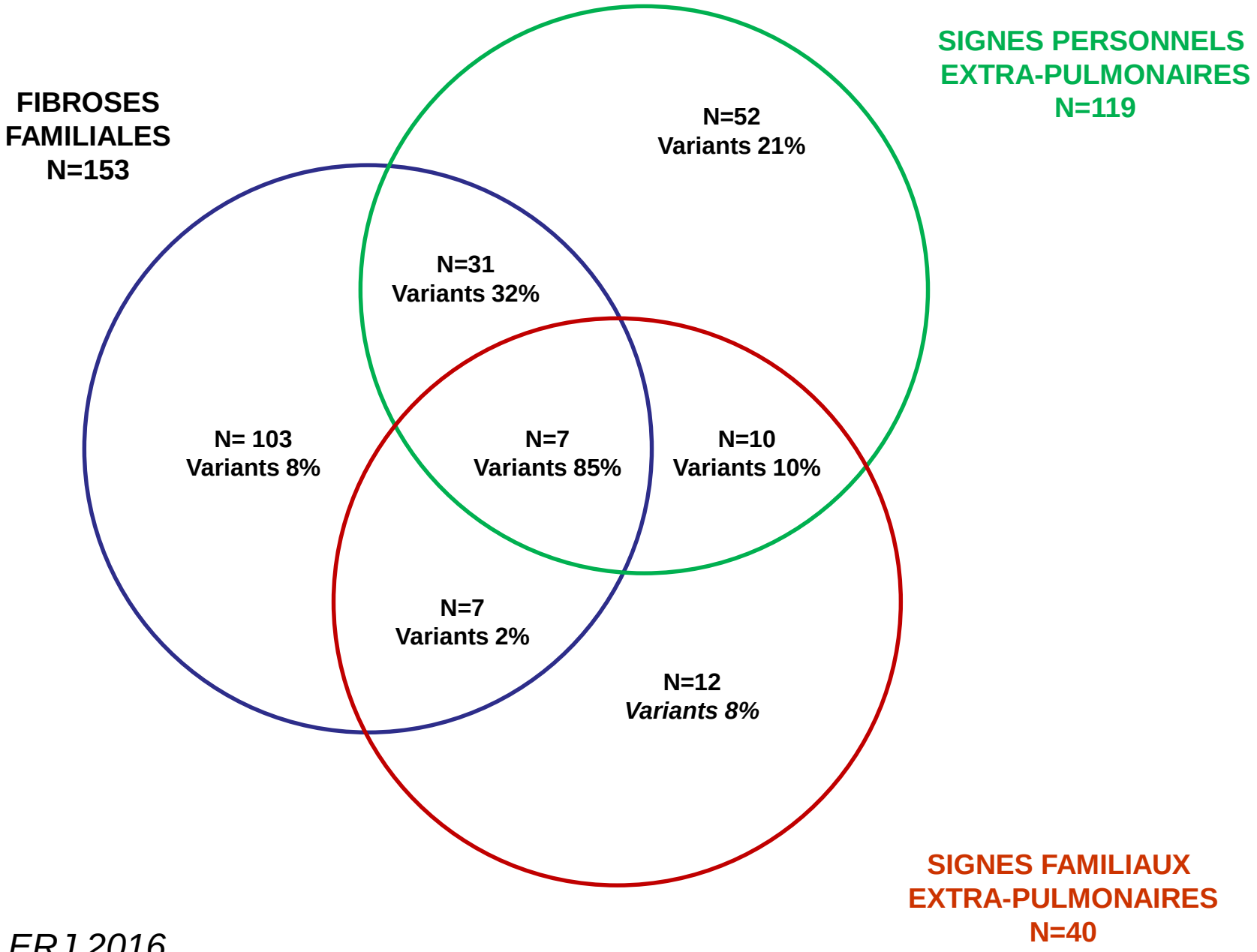


Armanios, Mut Res, 2012

Prévalence des mutations *TERT/TERC*

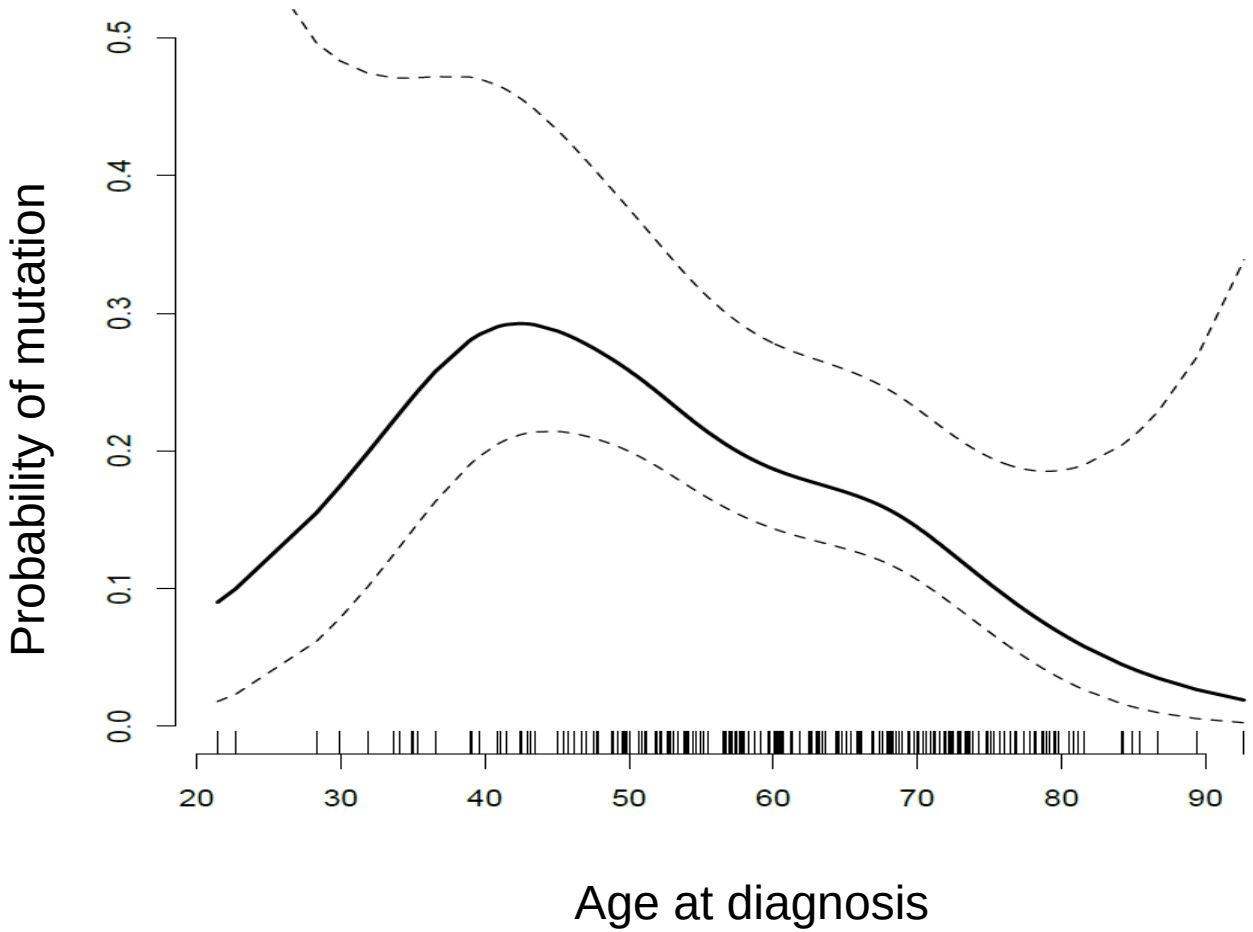
FIBROSES FAMILIALES N=153



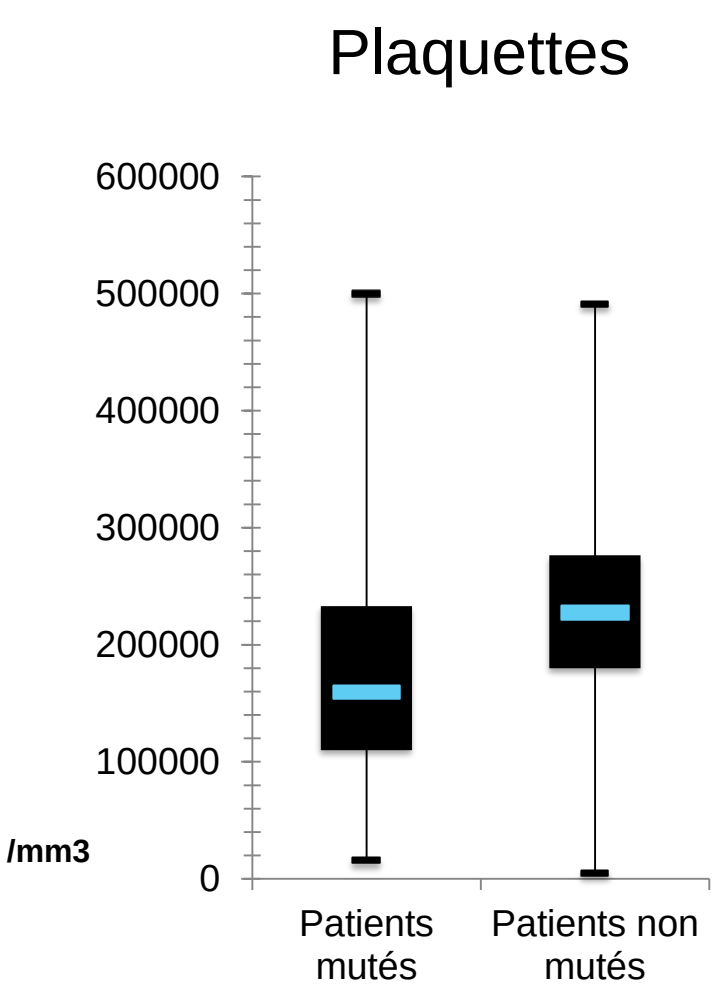


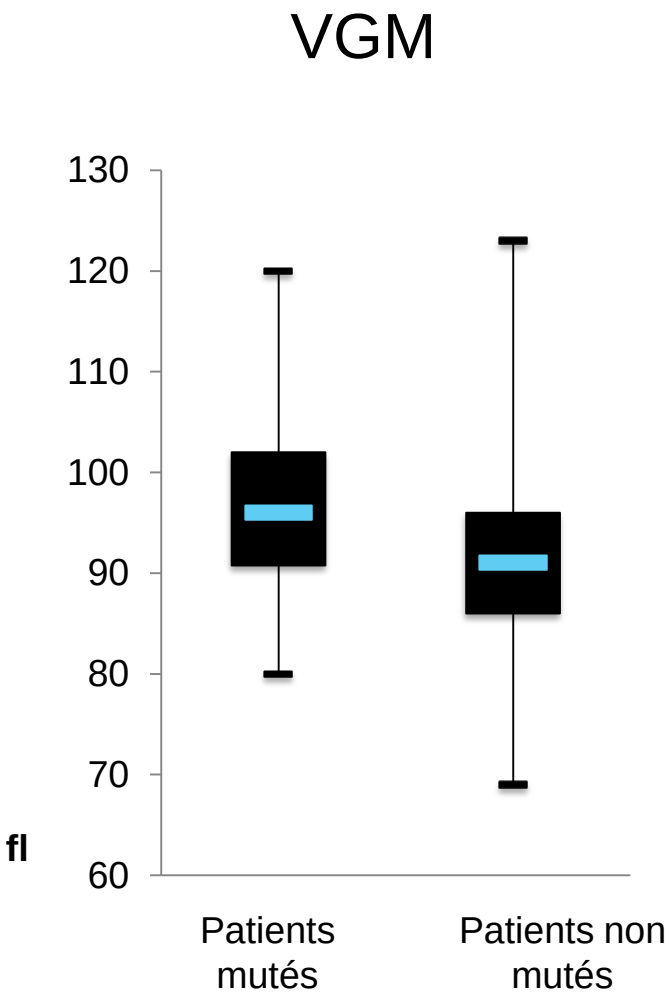
Borie, ERJ,2016

Probabilité de mutation *TERT/TERC* en fonction de l'âge



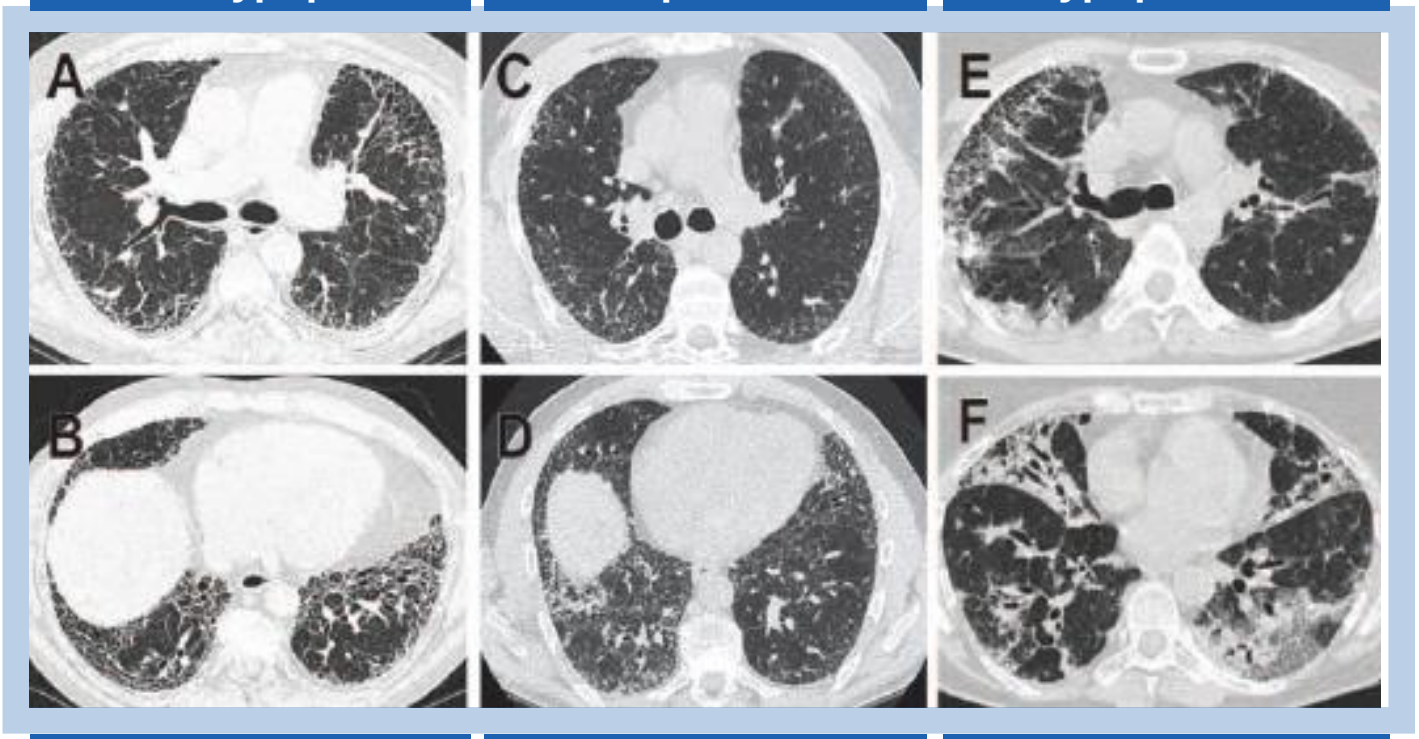
NFS au diagnostic des patients mutés *TERT/TERC*





Aspect du scanner

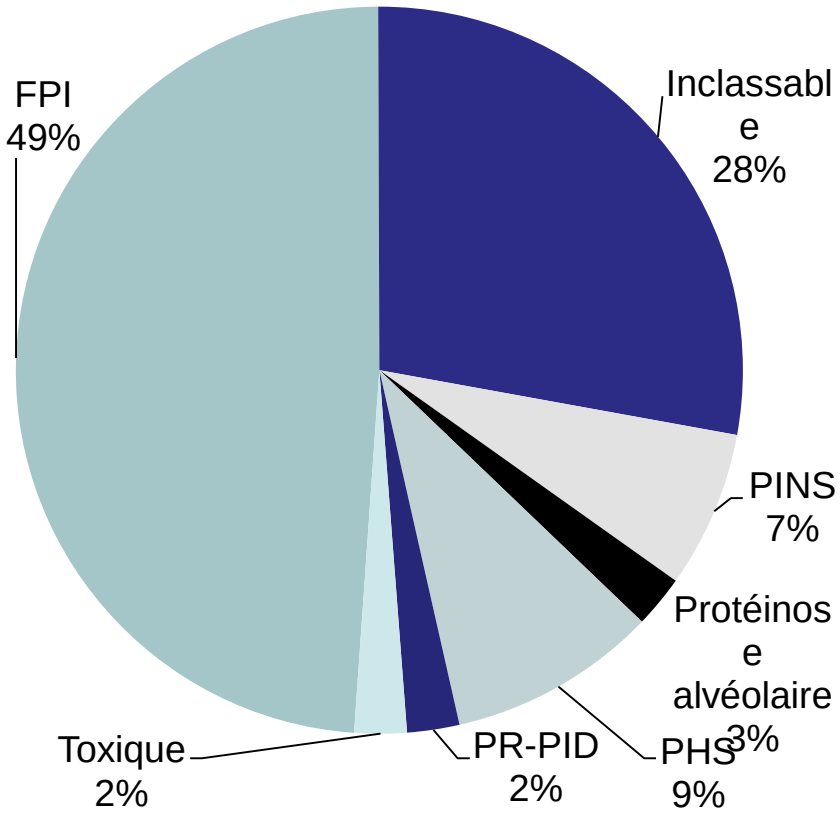
PIC typique	PIC possible	Atypique/PPFE



50-74%	15-25%	15-25%

Diaz de Leon, PLoS One 2010, Borie, ERJ, 2016, Newton, ERJ, 2016

Diagnostic pulmonaire



PID secondaires 13%

Borie, ERJ, 2016

Diagnosis	77
FPI	35 (45,5)
PINS	3 (2,6)
DIP	1 (1,3)
PPFE	8 (10,4)
Inclassable	15 (19,5)
PHS	9 (11,7)
Connectivite-PID	2 (2,6)
IPAF	5 (6,5)

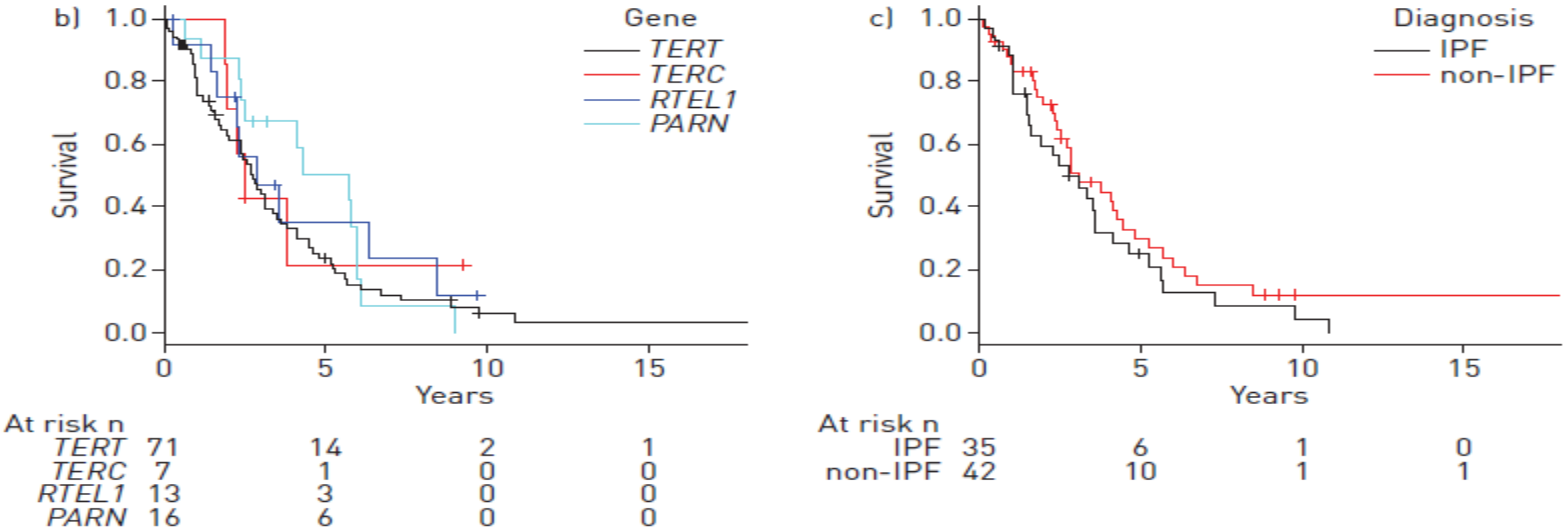
Newton, ERJ, 2016

Pénétrance

- 40% des patients avec une mutation de *TERT* développent une fibrose
  - Age moyen 57 ans
    - 0 avant 40 ans
    - >60% après 60 ans
  - 60% d'homme
    - Age moyen des hommes 54 ans
    - Age moyen des femmes 63 ans
  - Exposition à des toxiques environnementaux
    - 96 % avec fibrose vs 65% des patients sans fibrose (p=0,005)

Cronkhite, AJRCCM, 2008; Diaz de Leon, PLoS One 2010

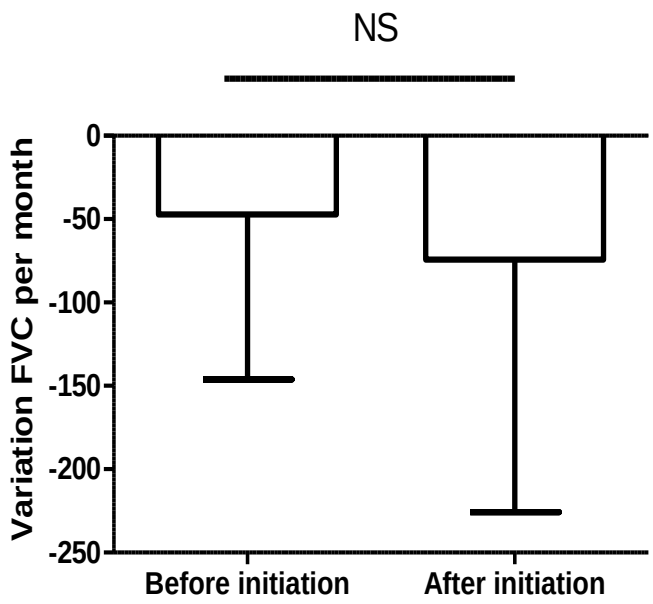
Evolution

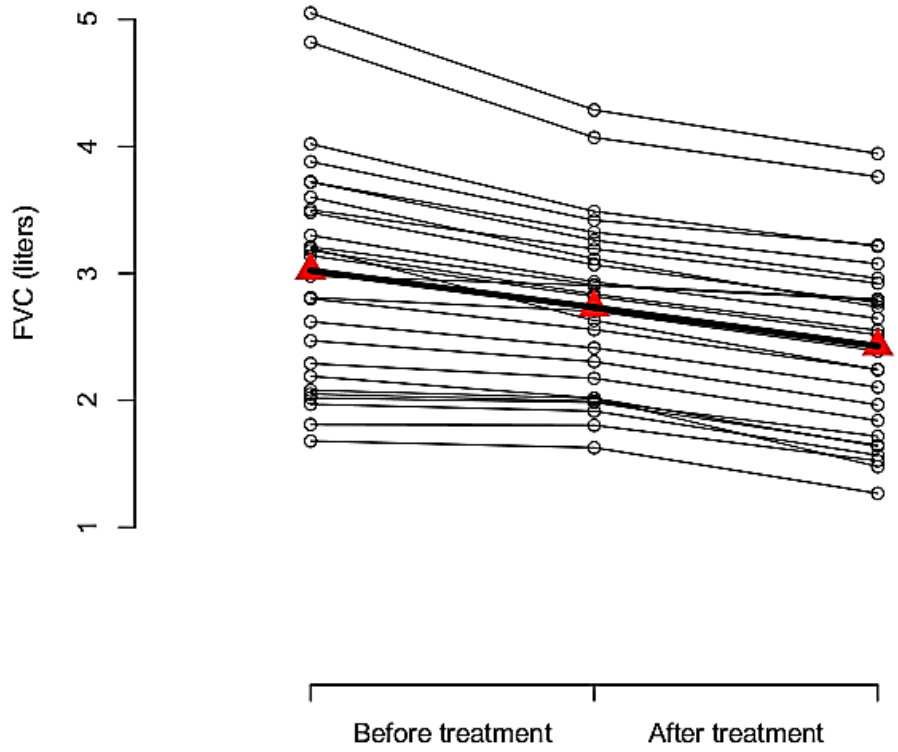


- Médiane de survie 3 ans
- Quelle que soit l'histologie ou le gène muté
- Décroissance de la CV≈300 mL/an

Diaz de Leon, PLoS One 2010; Newton, ERJ, 2016

Quel traitement
Pirfenidone, probablement pas?

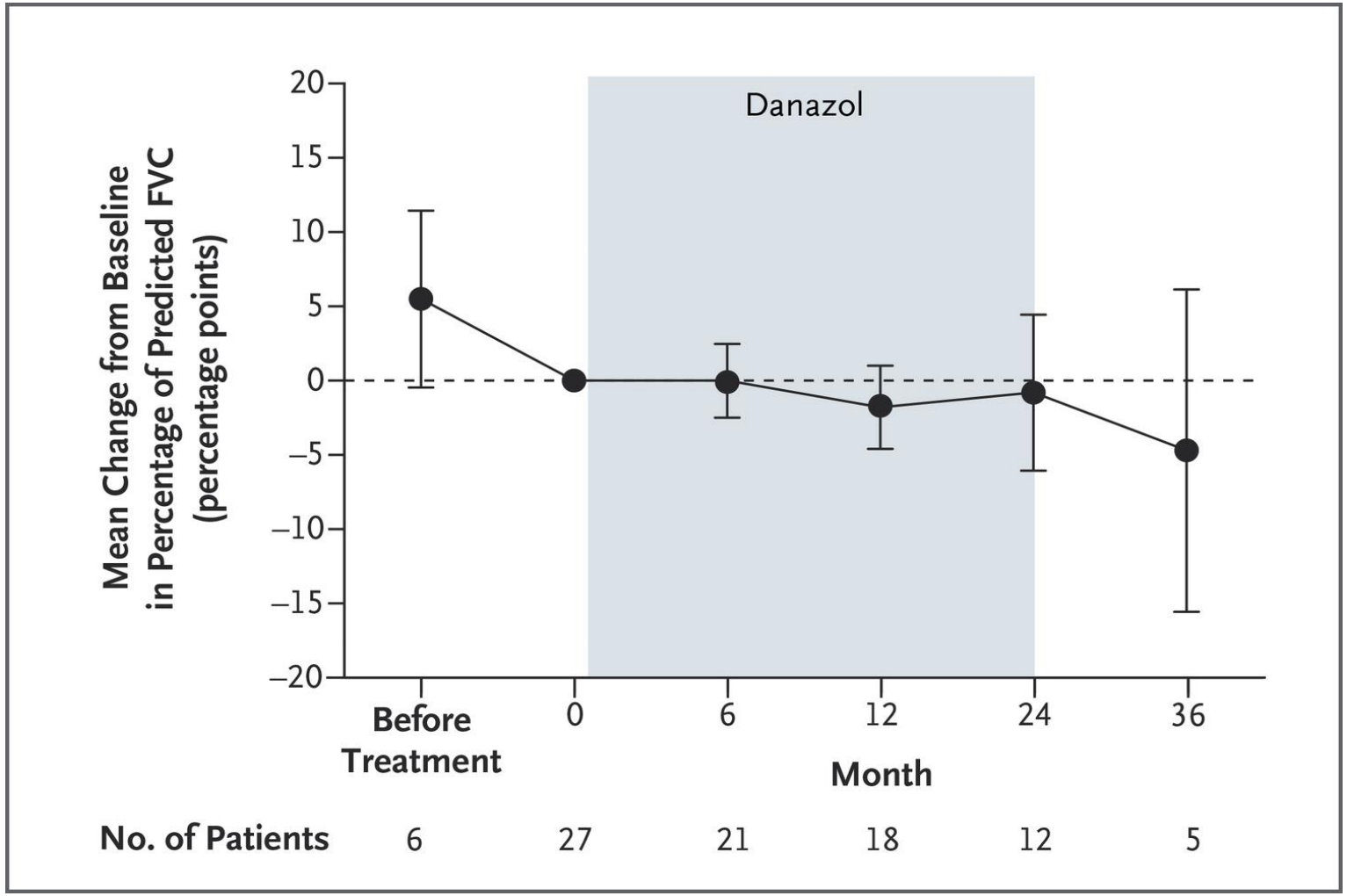




> 10% FVC decline n, (%)	Before	After
	11 (36.7%)	11 (36.7%)
Annual FVC Rate Decline (mL), Mean ± SD	375.9 ± 103.6	426.9 ± 98.91

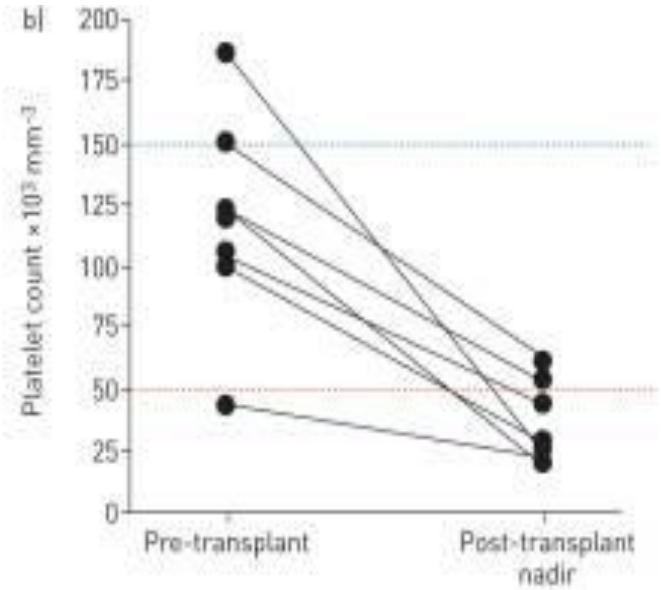
Justet, ERS, 2016

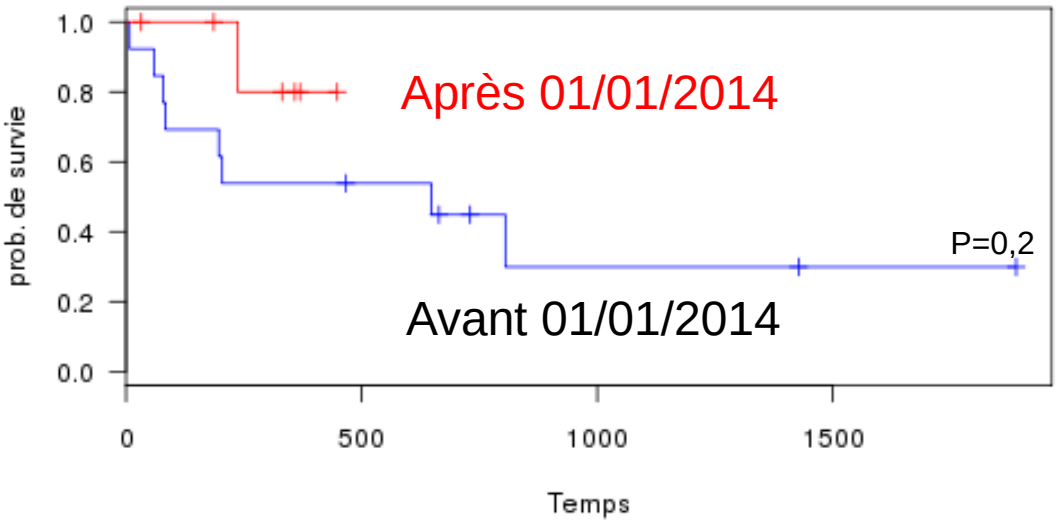
Danazol, à confirmer?



N Engl J Med 2016;375:1095-1096.

Transplantation pulmonaire? Attention aux plaquettes!





- Risque de toxicité hématologique++
  - Adaptation thérapeutique des immunosuppresseurs
- Survie médiane <1 an dans la série française (9 patients)
  - Amélioration depuis modifications thérapeutiques et meilleure sélection

Silhan, ERJ, 2014; Borie, JHLT, 2015, Turkman, JHLT, 2015

Autres gènes du complexe télomérase: RTEL1

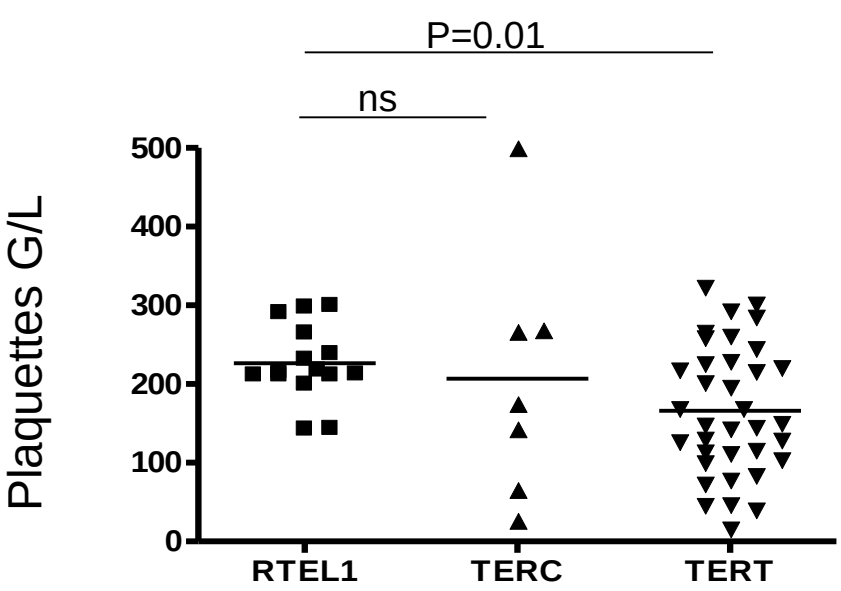
Auteurs	*Cogan*	*Kannengiesser*	*Stuart*
Fréquence	9/188	4/35 puis 9/70	5/99
N	47	21	19
Age moyen	64,8	55 [29-80]	65,3
Anticipation	?	Peut-être	Oui
FPI	67%	66%	>50%
« Atypies »	?	3 sarcoïdose 1 PR 1 hépatite auto-immune 1 Sjogren	1 patient: thrombopénie et macrocytose

Cogan. AJRCCM. 2015; Kannengiesser. ERJ. 2015; Stuart. Nat genet. 2015

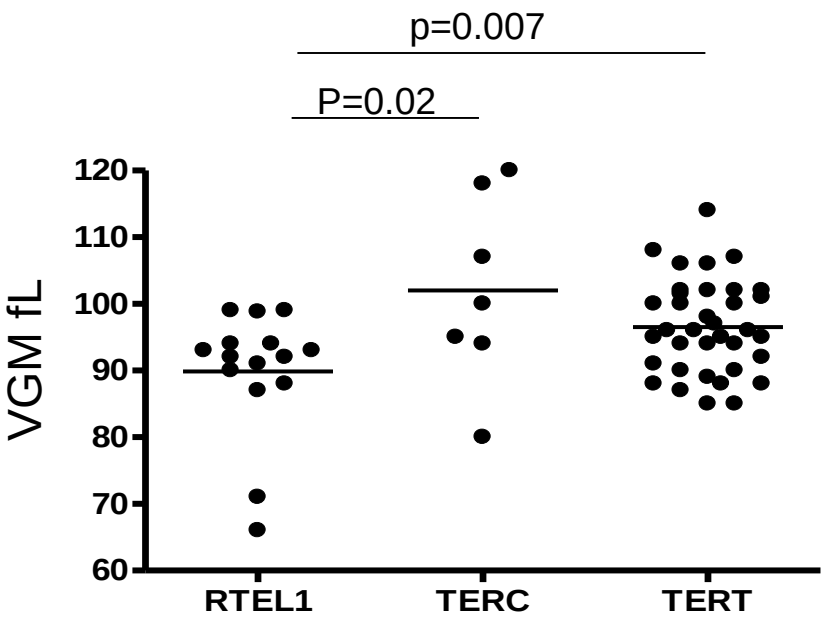
Les même risques pour tous les gènes?

Au diagnostic de la PID

Plaquettes

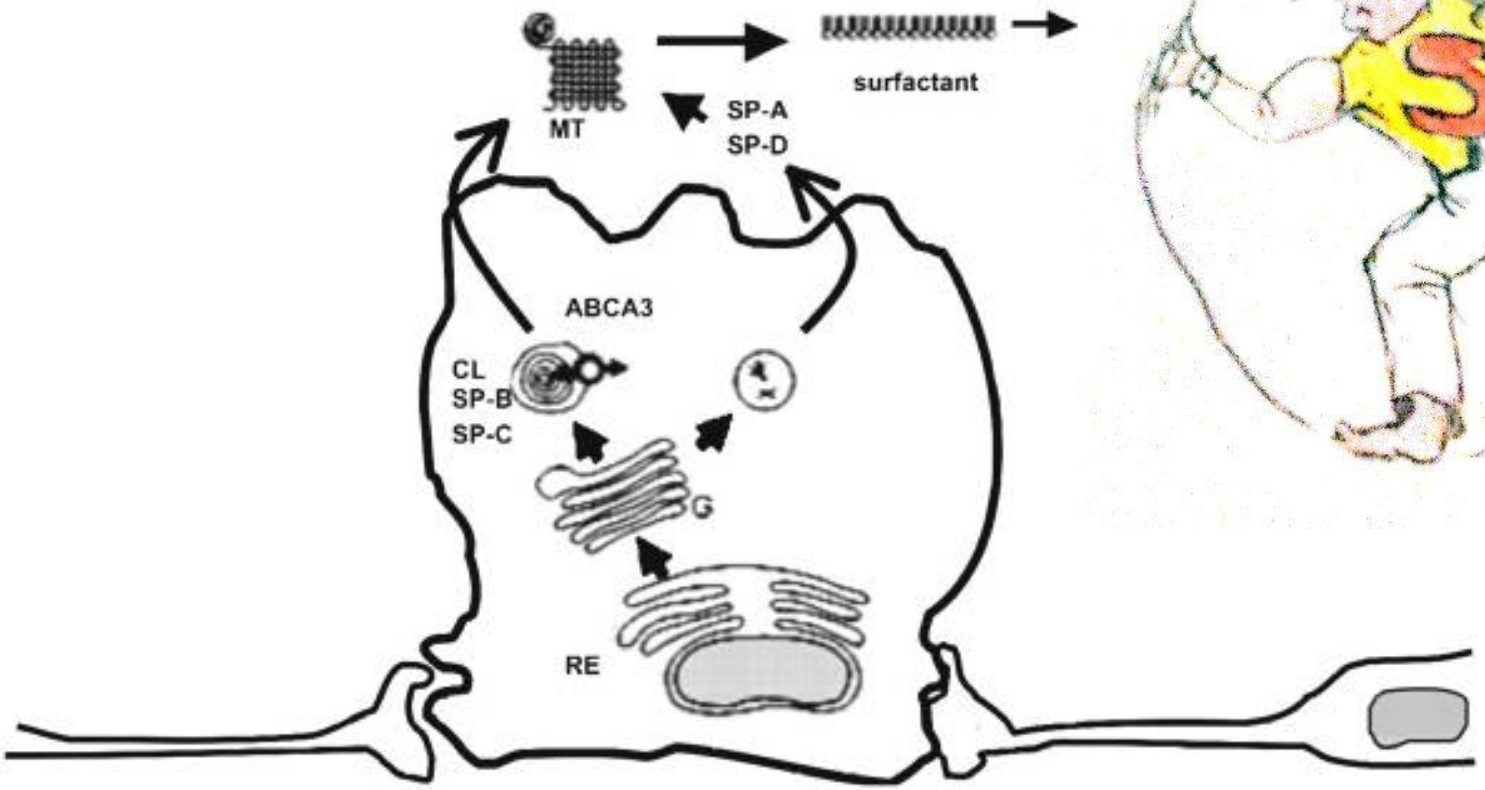


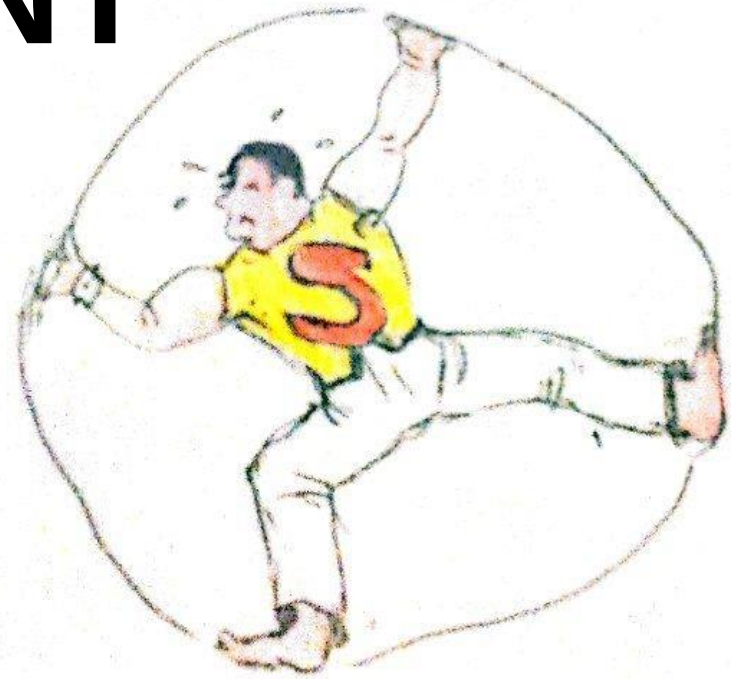
VGM



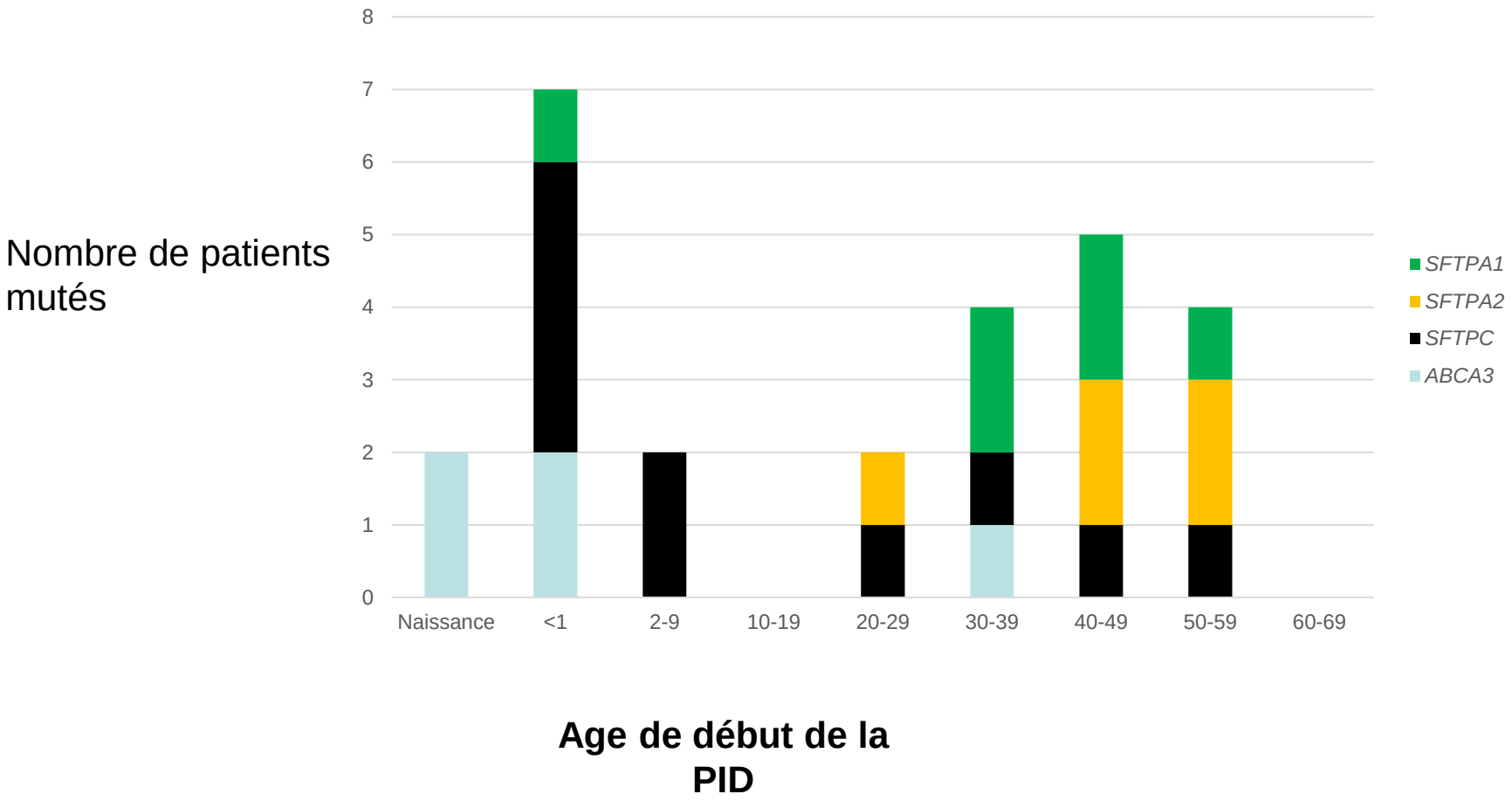
en preparation

LE SURFACTANT



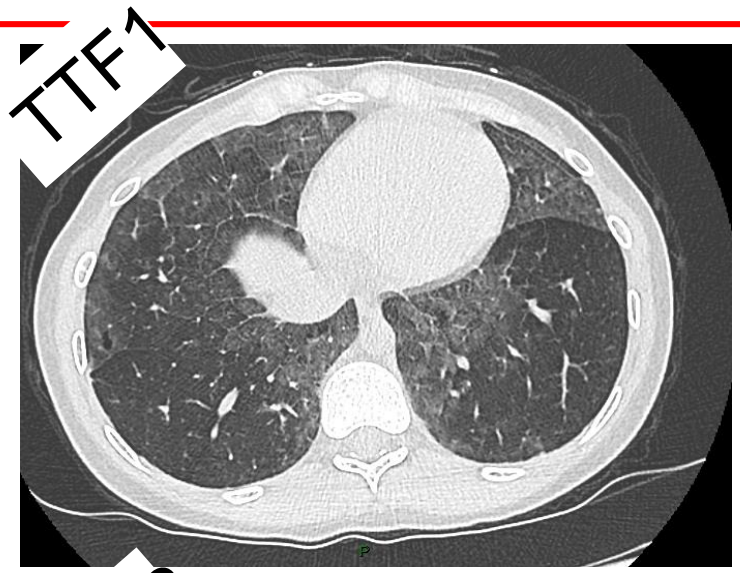


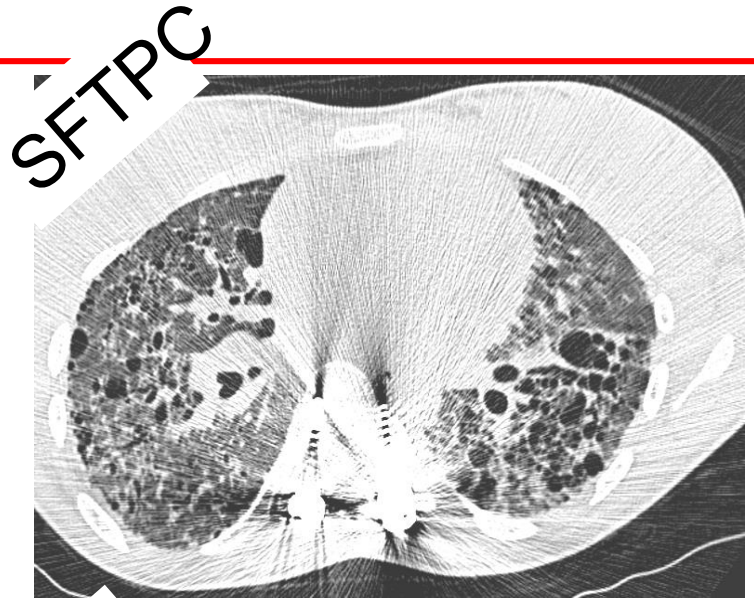
Mutations du Surfactant
Base de données de Trousseau

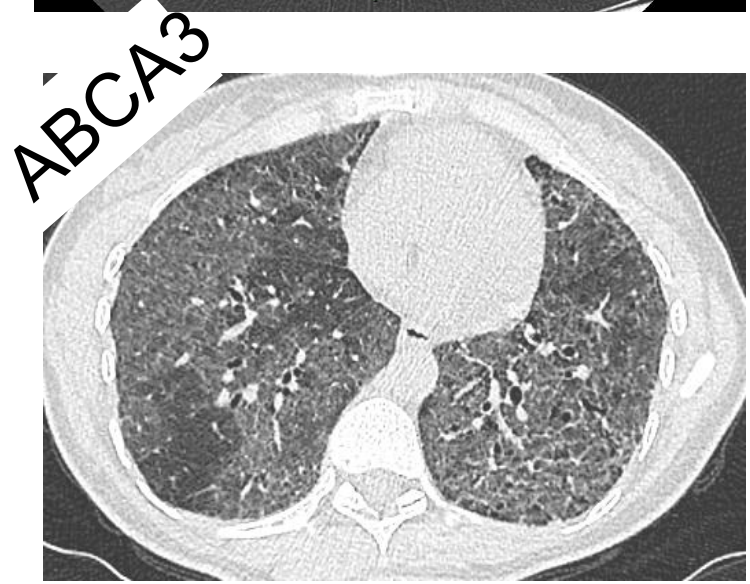


Avec la courtoisie du Dr Nadia Nathan, Hôpital Trousseau, Paris

Gènes non associés au complexe télomérase
Surtout des scanners≠PIC







Traitement

- Amélioration des cas pédiatriques au stade verre dépoli
  - Traitements utilisés:
    - Corticoides
    - Macrolides (azithromycine)
    - Hydroxycholoroquine
- Renutrition
- Prévention des infections
  - Aggravation par le VRS possible
- Transplantation pulmonaire sans cas de récidive décrit

Thouvenin, Arch Dis Child, 2010, Amin, J Pediatr, 2002

Function	Gene	Transmission	Age of onset of pulmonary	Associated signs
Telomerase	*TERT-TERC*	*AD*	*Adults, average 55 years*	*Short telomere syndrome* *Combined pulmonary fibrosis and emphysema*
	TINF2	*AD*	*Children, rare adults<50 years*	*Short telomere syndrome*
	DKC1	*X*	*Children, rare adults<50 years*	*Short telomere syndrome*
Helicase	*RTEL1*	*AD*	*Adults 35-60 years*	*Short telomere syndrome*
RNA regulation	*PARN*	*AD*	*Adults 47-81 years*	*Pulmonary granulomatosis* *Short telomere syndrome*
	NAF1	*AD*	*Adults 45-60 years*	*Short telomere syndrome*
Surfactant	*SFTPA1-SFTPA2*	*AD*	*From newborn to 72 years*	*Lung cancer*
	SFTPB	*AR*	*Newborn*	
	SFTPC	*AD*	*Children, rare adults<50 years*	*Combined pulmonary fibrosis and emphysema*
	ABCA3	*AR*	*Children, rare adults<50 years*	*Combined pulmonary fibrosis and emphysema*
	NKX-2.1 (TITF1)	*AD*	*Children, rare adults<50 years*	*Chorea, hypothyroidism*
Tumor suppressor	*NF-1*	*AD*	*Adults*	*Type 1 neurofibromatosis*
Lysosome	*HPS-1 to 8/AP-3B1*	*AR*	*Adults*	*Hermansky Pudlak syndrome*
Stimulation of interferon synthesis	*TMEM173*	*AD*	*Children, rare adults<50 years*	*Recurrent fever* *Alopecia, skin rash* *Antinuclear antibodies* *Vasculitis*
Endoplasmic reticulum stress	*COPA*	*AD*	*Children, rare adults<25 years*	*Arthritis, Antinuclear antibodies and ANCA*
Unknown	*FAM111B*	*AD*	*7-30 years*	*Myopathy, poikiloderma*
Mithochondria	*NDUFAF6*	*AR*	*19-50 years*	*Acadian variant of Fanconi Syndrome*
Zinc finger transcription factors	*GATA2*	*AD*	*4-76 years*	*Alveolar proteinosis* *Myeloid disease* *MonoMAC syndrome*

Conclusion: diagnostic

- Il existe des polymorphisme à risque de PID
  - Intérêt diagnostic?
  - Intérêt thérapeutique?
- Il existe des maladies monogéniques responsable de PID

<u>INDICATIONS DE DIAGNOSTIC GENETIQUE:</u>

Formes familiales de PID

Suspicion de téloméropathies (foie, poumon, peau, hémato)

PID idiopathique <50 ans

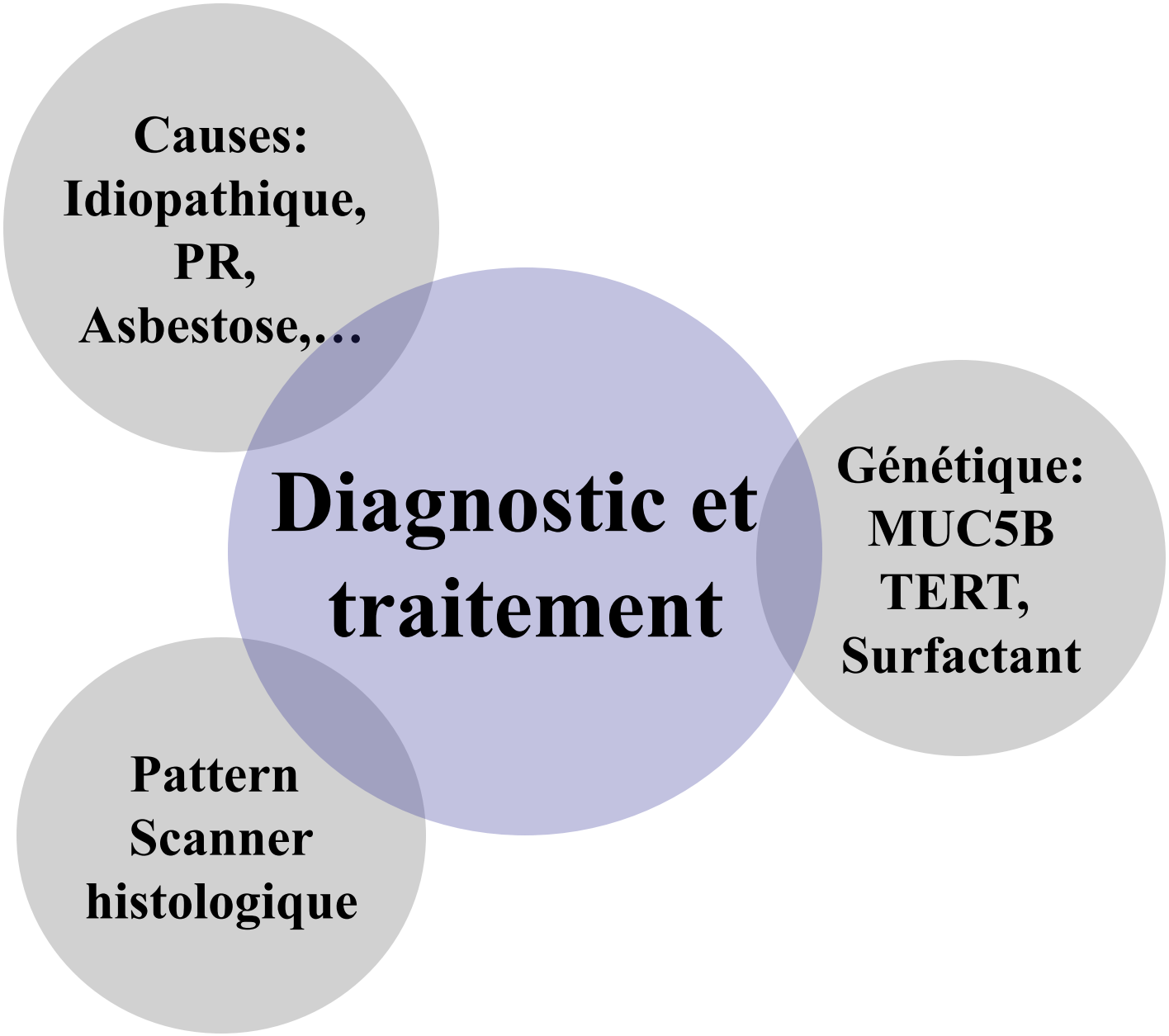
Conclusion prise en charge

- Formes familiales de PID
- Suspicion de syndrome des télomères courts (foie, poumon, peau, hémato)
  - *Séquençage de TERT* si négatifs NGS « telomeres »

  ⇨ Attention à l'utilisation de cytotoxiques (médicamenteux)

- PID idiopathique <50 ans
  - Mutation du surfactant

  ⇨ Traitement corticoides/macrolides/ plaquenil?


Causes:
Idiopathique,
PR,
Asbestose,…
Diagnostic et traitement
Génétique:
MUC5B
TERT,
Surfactant
Pattern
Scanner
histologique