

# PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

---

2022

## FIBROSES PULMONAIRES GÉNÉTIQUES DE L'ADULTE

Ce PNDS a été rédigé sous la coordination des  
**Pr Raphaël BORIE & Pr Bruno CRESTANI**

Centre de Référence  
des maladies pulmonaires rares

( OrphaLung )



# Sommaire

<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Synthèse à destination du médecin traitant.....</b>	<b>5</b>
1.1 Contacts et liens utiles	7
<b>2 Introduction.....</b>	<b>9</b>
2.1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	9
2.2 Méthode	9
2.3 Lien d'intérêt	9
<b>3 Fibroses pulmonaires génétiques de l'adulte.....</b>	<b>10</b>
3.1 Caractéristiques générales des fibroses pulmonaires familiales (FPF)	14
3.1.1 Épidémiologie et facteurs de risque	14
3.1.2 Aspect radiologiques et histologiques	14
3.1.3 Évolution	15
3.1.4 Apparentés asymptomatiques au sein des familles de FPF	15
3.2 Téloméropathies	15
3.2.1 Rappels	15
3.2.2 Hétérogénéité génétique et particularités du conseil génétique	16
3.2.3 Atteinte pulmonaire des téloméropathies	18
3.2.4 Atteintes cutanées des téloméropathies	20
3.2.5 Atteintes hématologiques des téloméropathies	21
3.2.6 Atteintes hépatiques des téloméropathies	21
3.2.7 Autres atteintes des téloméropathies	21
3.2.8 Traitement médicamenteux des fibroses pulmonaires des téloméropathies	22
3.2.9 Transplantation pulmonaire des téloméropathies	22
3.3 Maladies associées aux variants pathogènes dans la voie du surfactant	23
3.3.1 Maladies associées aux variants pathogènes de <i>ABCA3</i> et <i>SFTPC</i>	24
3.3.2 Maladies associées aux variants pathogènes de <i>SFTPA1</i> et <i>SFTPA2</i>	24
3.3.3 Maladies associées aux variants pathogènes de <i>NKX2-1</i>	25
3.4 Autres syndromes monogéniques avec fibrose pulmonaire associée	25
3.5 Susceptibilité génétique à la fibrose pulmonaire	26
<b>4 Indications pour une analyse génétique chez le cas index.....</b>	<b>27</b>
4.1 Indications pour une analyse génétique	27
4.1.1 Fibrose pulmonaire familiale	27
4.1.2 Suspicion de téloméropathie	27
4.1.3 Fibrose pulmonaire idiopathique diagnostiquée avant l'âge de 50 ans	28
4.1.4 Fibrose pulmonaire dans le contexte d'un bilan avant transplantation pulmonaire	28
4.1.5 Autres syndromes spécifiques rares	28
4.2 Techniques, modalités de prescription et aide possible aux choix de(s) l'analyse(s) génétique(s) chez le patient	29
4.2.1 Réglementation et rendu du résultat au cas index (patients)	29
4.2.2 Techniques de séquençage et interprétation de la pathogénicité des variants	30
4.2.3 Autres analyses biologiques pouvant aider au diagnostic génétique	31
▶ Longueur des télomères	31
▶ Signature interféron	32
4.3 Intérêt et conséquences de la mise en évidence d'une forme monogénique dans la prise en	

charge du patient avec FP	32
<b>5 Conseil génétique chez les apparentés</b>	<b>32</b>
5.1 Indication à un test génétique chez un apparenté d'un patient atteint de PID	32
5.2 Évaluation des apparentés	33
5.2.1 Évaluation pulmonaire	35
▶ Quand proposer un scanner thoracique chez les apparentés porteurs ou non de mutation?	35
▶ Faut-il effectuer des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) ?	36
▶ Faut-il réaliser d'autres investigations respiratoires ?	36
5.2.2 Évaluations extra-pulmonaires	37
5.3 Plan d'action	37
<b>6 Réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) génétiques</b>	<b>37</b>
<b>7 Conclusions, perspectives</b>	<b>38</b>
<b>Annexe 1. Liste des participants</b>	<b>39</b>
<b>Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients</b>	<b>40</b>
<b>Annexe 3. Laboratoires de biologie médicale contribuant au diagnostic des FP monogéniques</b>	<b>46</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>48</b>

## Liste des abréviations

BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CVF	Capacité vitale forcée
DKC	Dyskératose congénitale
DLCO	Capacité de diffusion pulmonaire en monoxyde de carbone
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
FEPP	Fibroélastose pleuro-parenchymateuse
FPI	Fibrose pulmonaire idiopathique
FPF	Fibrose pulmonaire familiale
HAS	Haute Autorité de Santé
HPS	Syndrome d'Hermansky-Pudlak
IC95	Intervalle de confiance à 95%
NGS	<i>Next generation sequencing</i> (séquençage de nouvelle génération)
PFMG	Plan France Médecine Génomique 2025
PID	Pneumopathie interstitielle diffuse
PIC	Pneumopathie interstitielle commune
PINS	Pneumopathie interstitielle non spécifique
PHS	Pneumopathie d'hypersensibilité
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PO	Pneumopathie organisée
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i> (polymorphisme d'un seul nucléotide)
SRG	<i>Surfactant-related genes</i> (gènes de la voie du surfactant)
TL	<i>Telomere length</i> (longueur des télomères)
TRG	<i>Telomere-related genes</i> (gènes liés aux télomères)
VSI	Variant de Signification Incertaine

# 1 Synthèse à destination du médecin traitant

Environ 10% des patients atteints de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) ont au moins un apparenté lui aussi atteint de PID, ce qui suggère une prédisposition génétique.

Environ 30% de ces formes familiales sont actuellement expliquées par un **variant pathogène d'un gène impliqué dans la maintenance des télomères (TRG)**. Les variants pathogènes dans les TRG, entraînent un raccourcissement de la longueur des télomères et ont été initialement identifiés dans la dyskératose congénitale (DC), une maladie rare de diagnostic pédiatrique associant une atteinte dermatologique et une insuffisance médullaire.

Le terme de téloméropathie, ou de syndrome des télomères courts regroupe les maladies survenant suite à un défaut constitutionnel de la voie des télomères. Les patients adultes avec fibrose pulmonaire sont les téloméropathies les plus fréquentes. Les autres atteintes de ce syndrome, bien qu'inconstantes sont principalement dermatologiques, hématologiques, et hépatiques.

D'autres gènes non TRG notamment ceux codant pour les **protéines du surfactant peuvent être associés à des PID familiales**. La causalité de ces gènes n'est cependant mise en évidence que dans moins de 5% des cas et ces mutations peuvent aussi être associées à une augmentation du risque de cancer bronchique.

Des fibroses pulmonaires peuvent être enfin rencontrées au cours d'autres syndromes familiaux très rares avec atteinte extra-pulmonaire en dehors de ces 2 voies.

**Les indications retenues en France d'analyse génétique sont :**

## Recherche de mutation des gènes associés aux télomères

Pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante idiopathique chez un sujet de plus de 40 ans et présentant au moins l'un des critères suivants :

1. Antécédent de pneumopathie interstitielle diffuse chez un sujet apparenté (fibrose familiale) ;
2. Antécédents personnels ou chez un apparenté de dyskératose congénitale, avec dystrophie unguéale, hyperpigmentation cutanée localisée et/ou leucoplasie orale ;
3. Antécédents personnels ou chez un apparenté d'anomalie hématologique compatible (thrombocytopénie, macrocytose sans anémie, aplasie médullaire, myélodysplasie, leucémie aiguë, anémie d'origine centrale) ;
4. Antécédents personnels ou chez un apparenté d'anomalie hépatique compatible (par exemple stéatohépatite non alcoolique, cirrhose cryptogénique) ;
5. Canitie précoce (avant 30 ans) personnelle et/ou familiale ;
6. Âge entre 40 et 50 ans au diagnostic de la pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante (et absence de mutation des gènes du surfactant) ;
7. Projet de transplantation pulmonaire;
8. Indication motivée par d'autres critères et validée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) à laquelle participe un généticien (ou un conseiller en génétique).

Les pneumopathies interstitielles familiales n'entrant pas dans les cas ci-dessus sont à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

## Recherche de mutation des gènes associés au surfactant

PID fibrosante idiopathique chez un sujet présentant l'un au moins des critères suivants :

1. Âge de moins de 50 ans au diagnostic de la pneumopathie interstitielle diffuse ;
2. Antécédent de pneumopathie interstitielle diffuse chez un sujet apparenté (fibrose familiale) (et absence de mutation des gènes des télomères, si sujet de plus de 50 ans) ;
3. Indication motivée par d'autres critères et validée lors d'une RCP à laquelle participe un généticien (ou un conseiller en génétique).

Les pneumopathies interstitielles familiales n'entrant pas dans les cas ci-dessus, et certaines situations particulières, sont à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dédiée (par exemple : association familiale de cas de PID et de cancer bronchopulmonaire ; PID et antécédents familiaux de détresse respiratoire néonatale, etc.). De même, les cas ne correspondant pas aux âges indiqués ci-dessus sont à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dédiée.

En France, l'analyse génétique peut être proposée par un **généticien**, un **conseiller en génétique sous la responsabilité d'un généticien** ou par un **médecin non généticien ayant une expertise de la situation clinique**. Avant toute analyse génétique, les patients symptomatiques bénéficient d'une information éclairée et signent un consentement. Les résultats de l'exploration moléculaire sont rendus et expliqués au patient par le prescripteur lors d'un entretien physique.

Lorsqu'un variant pathogène est identifié chez un patient (cas index), le risque génétique pour les apparentés peut être évalué selon le mode de transmission et le degré de parenté. Un diagnostic pré symptomatique peut être proposé aux apparentés asymptomatiques qui le souhaitent. Le cas index a l'obligation légale de permettre la transmission de cette information au reste de sa famille.

L'algorithme diagnostique et thérapeutique de prise en charge des PID de l'adulte n'est cependant actuellement pas modifié par la mise en évidence d'une mutation dans un des gènes ci-dessus.

La pénétrance de la maladie (risque de développer une fibrose pulmonaire chez un porteur d'un variant pathogène) dépend de plusieurs facteurs, dont les expositions à des toxiques inhalés, en particulier le tabac. Dans tous les cas, les patients et leurs apparentés doivent être encouragés à éviter tous les facteurs toxiques - respiratoires, hépatiques ou médullaires - et notamment la fumée de tabac, les expositions toxiques environnementales en particulier professionnelles, l'alcool ou les médicaments cytotoxiques. Une modification de l'activité professionnelle peut être envisagée pour éviter des risques professionnels connus.

## 1.1 Contacts et liens utiles

- **Centre de référence des maladies pulmonaires rares (OrphaLung)**

<http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr/>

- **Associations de patients**

- L'association « **Fibroses Pulmonaires France (AFPF)** », est une association française nationale :
  - d'aide aux patients souffrant de fibrose pulmonaire
  - d'aide et de soutien aux familles et aux proches de ces patients
  - d'aide à l'amélioration des conditions de la vie quotidienne avec cette maladie

<https://fpi-asso.com/>

**Contact** : [contact@fpi-asso.com](mailto:contact@fpi-asso.com) / Tél. 06 87 99 92 51 ou 06 85 30 63 78

- L'association « **TELOMERO ASSO** », est une association référente française qui soutient et informe les patients atteints de téloméropathie.

<https://www.telomero-asso.fr>

- L'association Française des « **Pneumopathies Interstitielles de l'Enfant (AFPIE)** » informant et soutenant les familles concernées par ces maladies.

<http://www.pneumopathie-interstitielle.fr/>

- L'association « **Ensemble pour Pedro** » soutenant les familles concernées par le syndrome cerveau-poumon-thyroïde.

<http://ensemblepourpedro.simplesite.com/>

- **RespiFIL**

RespiFIL est depuis 2014 la filière de santé des maladies respiratoires rares. Elle est financée et pilotée par le Ministère des Solidarités et de la Santé.

Elle anime, coordonne et soutient les actions des Plans Nationaux Maladies Rares, à l'échelle nationale, dans les champs du parcours de soin, de la recherche, de la formation et l'information et vers l'Europe pour les centres de référence et de compétence OrphaLung, Pulmotension et RespiRare qui la constituent.

<https://www.respifil.fr/>

- **France Assos Santé**

L'organisation de référence pour représenter les patients et les usagers du système de santé, et défendre leurs intérêts.

<https://www.france-assos-sante.org/>

- **Vivre avec une maladie rare : infographie**

Cette infographie sur le parcours de santé et de vie est structurée autour de 10 grandes thématiques :

- être soigné à l'hôpital / en ville
- vivre avec son handicap

- poursuivre sa scolarité
- mener sa vie professionnelle
- connaître les établissements d'accueil et d'accompagnement
- se déplacer en transports
- évoluer au quotidien
- accompagner un malade comme aidant
- s'informer : où s'adresser ?

<http://parcourssantevie.maladiesraresinfo.org/>

## 2 Introduction

### 2.1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint de fibrose pulmonaire d'origine génétique et de ses apparentés. Ce PNDS a pour objectif d'homogénéiser la prise en charge initiale et le suivi de la maladie tout au long de la vie afin d'améliorer la santé et la qualité de vie des patients et de leur entourage. Il s'agit d'un outil pratique auquel le médecin traitant peut se référer pour la prise en charge de cette pathologie, en concertation avec le médecin spécialiste. Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques et tous les protocoles de soins hospitaliers. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de fibrose pulmonaire d'origine génétique à ce jour en France.

### 2.2 Méthode

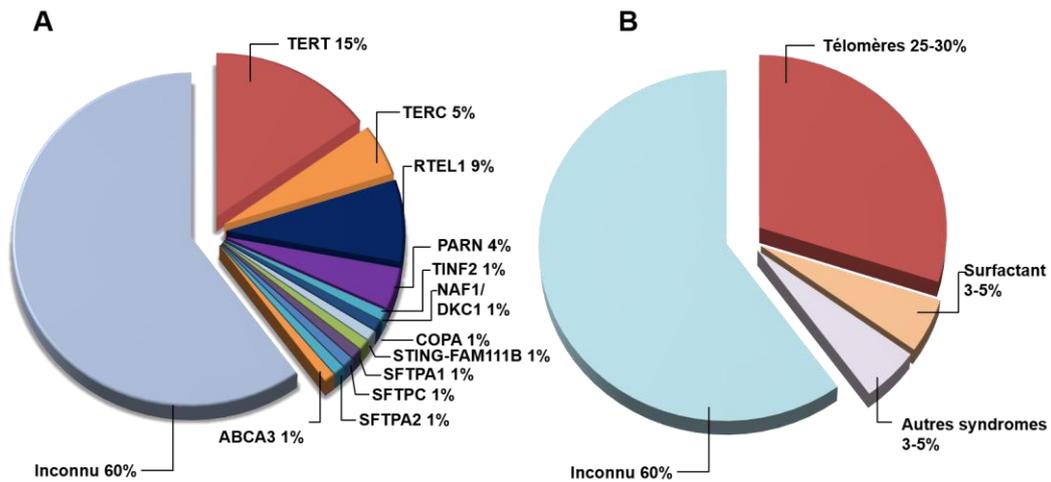
Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la « méthode d'élaboration du PNDS par le centre de référence d'une maladie rare » publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en octobre 2012. Le contenu du PNDS a été rédigé, discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire coordonné par la filière de santé des maladies respiratoires rares ([RespiFIL](#)) et le centre de référence des maladies pulmonaires rares ([OrphaLung](#)) en tenant compte non seulement des données de la littérature mais aussi des spécificités de l'organisation de la prise en charge en France. Les coordonnateurs ont fixé les objectifs, élaboré un calendrier, défini des groupes de rédacteurs et relecteurs. Le PNDS a été élaboré en deux temps : la rédaction du document par un groupe de travail constitué selon le domaine d'expertise de chacun, puis une validation par la relecture d'experts différents des rédacteurs, selon le domaine concerné (composition en [Annexe 1](#)).

### 2.3 Lien d'intérêt

Plusieurs membres ont des relations avec l'industrie pharmaceutique. Aucun des membres n'a de relation exclusive avec l'un des industriels concernés. Ce projet reste indépendant puisqu'il n'y a pas de participation d'un membre du personnel de l'industrie pharmaceutique ni à la rédaction ni à la relecture. Le document n'a pas été communiqué avant sa finalisation définitive à une personne non membre du groupe de travail décrit ci-dessus. Toutes les personnes impliquées dans la réflexion, rédaction et relecture de ce PNDS ont renseigné et signé une « Déclaration Publique d'Intérêts » disponible sur le site de l'HAS.

### 3 Fibroses pulmonaires génétiques de l'adulte

Les études génétiques des formes familiales de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) ont conduit à la découverte de variations pathogènes dans des gènes impliqués dans l'homéostasie des télomères (gènes liés aux télomères, ou Telomere-related genes, TRG) conduisant à une téloméropathie, dans l'homéostasie du surfactant alvéolaire (Surfactant-related genes, SRG), ou dans des gènes associés à des syndromes plus rares (**Tableaux 1 et 2 et Figure 1**) [1–11].



**Figure 1 : Prévalence des principaux gènes (A) et des systèmes correspondants (B) dont les mutations sont associées à des fibroses monogéniques de l'adulte.**

*TRG* (gènes liés aux télomères : *TERT*, *TERC*, *RTEL1*, etc.), *SRG* (gènes liés au système du surfactant alvéolaire : *SFTPA1*, *SFTPA2*, *SFTPC*, *ABCA3*, *NKX2-1*, etc.) ou autres syndromes (*COPA*, *TMEM173*, etc.).

**Tableau 1. Variants rares des gènes liés aux télomères et au surfactant associés à des pneumopathies interstitielles diffuses.**

Maladies	Gènes	Mode de transmission	Âge de présentation pneumologique	Phénotype pulmonaire non PID et phénotype extra-pulmonaire	Fréquence dans les formes familiales de fibrose	Aspect radiologique le plus fréquent	Prise en charge pneumologique	Référence
<b>Téloméropathies</b>	<i>TERT</i>	AD*	> 30 ans chez les patients avec PID isolée	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cutané : leucoplasie orale, pigmentation anormale, dystrophie unguéale, canitie précoce</li> <li>• Hématologique : aplasie médullaire, syndrome myélodysplasique</li> <li>• hépatique : cirrhose, hypertension portale</li> </ul>	15-22%	PIC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement antifibrosant selon AMM</li> <li>• Transplantation pulmonaire peut être proposée avec surveillance pneumologique</li> </ul>	[1, 2, 7, 12–15]
	<i>TERC</i>	AD*			[1, 2, 7, 12–15]			
	<i>RTEL1</i>	AD*			[7, 13, 14, 17–21]			
	<i>PARN</i>	AD*			[7, 14, 19, 22]			
	<i>DKC1</i>	X			[23, 24]			
	<i>TINF2</i>	AD			[25–27]			
	<i>NOP10</i>	AD			[28]			
	<i>NHP2</i>	AD			[29]			
	<i>ACD</i>	AD			[30]			
	<i>NAF1</i>	AD			[31]			
	<i>ZCCHC8</i>	AD			[32]			
<i>POT1</i>	AD	[33]						
<b>Surfactant</b>	<i>SFTPA1</i>	AD	Adulte, rare chez les enfants	Cancer bronchique	< 5%	Fibrose inclassable	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticoïdes ?</li> <li>• Hydroxychloroquine ?</li> <li>• Azithromycine ?</li> <li>• Antifibrosant ?</li> </ul>	[11, 34]
	<i>SFTPA2</i>	AD	Adulte, rare chez les enfants	Cancer bronchique			Transplantation pulmonaire peut être discutée	[11, 35, 36]
	<i>SFTPC</i>	AD	Tout âge, surtout chez les enfants					[37, 38]
	<i>NKX2.1</i>	AD	Tout âge, surtout chez les enfants	Syndrome cerveau-poumon-thyroïde: chorée, et hypothyroïdie	rare			[39, 40]
	<i>ABCA3</i>	AR	Tout âge, surtout chez les enfants		rare			[41–44]

AD : autosomique dominant, AR : autosomique récessif, X : lié à l'X, PID : pneumopathie interstitielle diffuse, PIC : pneumopathie interstitielle commune. AMM : autorisation de mise sur le marché.

\*Le mode de transmission principal est AD, mais de rares transmissions AR ont été décrites dans des cas sévères.

**Tableau 2. Autres gènes plus rares associés à des pneumopathies interstitielles diffuses.**

Maladies	Gènes	Mode de transmission	Âge de présentation pneumologique	Phénotype pulmonaire non PID et phénotype extra-pulmonaire	Fréquence dans les formes familiales de fibrose	Aspect radiologique le plus fréquent	Prise en charge pneumologique	Référence
<b>Syndrome de Hermansky-Pudlak</b>	<i>BLOC3S1/HPS1</i>	AR	30 – 40 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Albinisme cutanéomuqueux</li> <li>• Saignement spontané</li> </ul>	Rare	Fibrose inclassable	Inconnu : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antifibrosant ?</li> <li>• Transplantation pulmonaire peut être discutée</li> </ul>	[45]
	<i>AP3B1/HSP2</i>	AR						
	<i>BLOC3S2/HPS4</i>	AR						
<b>Interféronopathies</b>	<i>STING1/MEM173</i>	AD AR (très rares)	Petite enfance /jeune adulte	Vasculopathie avec syndrome auto-inflammatoire (SAVI)  Arthrite	Rare	Fibrose inclassable	Inconnu : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antifibrosant ?</li> <li>• Inhibiteurs de Jak 1 et 2?</li> </ul>	[46, 47]
	<i>COPA</i>	AD	Petite enfance /jeune adulte	Arthrite  Néphropathie  Hémorragie intra-alvéolaire	Rare	Fibrose inclassable	Inconnu : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antifibrosant ?</li> <li>• Inhibiteurs de Jak ?</li> </ul>	[48]
	<i>OAS</i>	AD	Enfance	Fièvre, dermatite, maladie inflammatoire chronique intestinale	Ultra rare	Protéïnose alvéolaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allogreffe moelle ?</li> </ul>	[49, 50]
	<i>ZNF1</i>	AR	Enfance	Infections virales, néphropathie, convulsions	Ultra rare	Fibrose inclassable	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibiteurs de Jak ?</li> </ul>	[51]
<b>Aminoacyl-tRNA synthetases</b>	<i>MARS</i>	AR	Enfance/jeune adulte (Effet fondateur dans l'île de la Réunion)	Anémie, hépatomégalie,	Rare	Protéïnose alvéolaire Fibrose inclassable	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supplémentation en méthionine ?</li> <li>• Lavage pulmonaire thérapeutique ?</li> </ul>	[52]
	<i>FARSA FARSB</i>	AR	Enfance	Atteinte neurologique, insuffisance hépatique	Ultra rare	Pneumonie lipidique	Inconnu	[53]
<b>Récepteur du GM-CSF</b>	<i>CSF2RA</i>	AR	Enfance		Ultra rare	Protéïnose alvéolaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavage pulmonaire thérapeutique ?</li> <li>• Transplantation de macrophages génétiquement modifiés ?</li> </ul>	[54]
	<i>CSF2RB</i>	AR	Enfance		Ultra rare			[55]

<b>Fibrose neurodégénérative angiomatose cérébrale (FINCA)</b>	<i>NHLRC2</i>	AR	Enfance/ jeune adulte	Angiomatose cérébrale	Ultra rare	Pneumopathie interstitielle desquamative et pneumopathie interstitielle non spécifique	Inconnu	[56]
<b>Déficit en Sphingomyélinase acide (ASMD, ex maladie de Niemann-Pick)</b>	<i>SMPD1</i>	AR	Type A / 3 ans  Type B : jeune adulte	Hépatomegalie  Splénomégalie  Thrombocytopénie	Rare	Non fibrosant PID en verre dépoli	Traitement enzymatique substitutif confirmer) (à	[57, 58]
<b>Déficit en GATA2</b>	<i>GATA2</i>	AR	Adulte	Syndrome monocytopénie infection mycobactérie atypique (MonoMAC)	Rare	Protéinoase alvéolaire  Fibrose inclassable	Allogreffe moelle de	[59, 60]
<b>Microlithiasse alvéolaire</b>	<i>SLC34A2</i>	AR	5-41		Ultra rare	Non fibrosant Aspect de tempête de sable	Transplantation pulmonaire peut être discutée	[61]
<b>Fibrose pulmonaire et poïkilodermie</b>	<i>FAM111B</i>	AD	Enfance/ jeune adulte	Poikilodermie, myopathies, insuffisance pancréatique	Ultra rare	Fibrose inclassable	Inconnu	[62, 63]
<b>Déficit en prolidase</b>	<i>PEPD</i>	AR	Enfance/ jeune adulte	Retard mental, dysmorphie faciale, ulcérations cutanées	Ultra rare	Fibrose inclassable  Emphysème -fibrose	Inconnu	[64, 65]
<b>Intolérance aux protéines lysinuriques</b>	<i>SLC7A7</i>	AR	Enfance/ jeune adulte	Diarrhée, vomissement, hépatomégalie	Ultra rare	Protéinoase alvéolaire	Régime	[66][67]
<b>Maladie Mitochondriale</b>	<i>NDUFAF6</i>	AR	Enfance/ jeune adulte	Syndrome tubulaire rénal (de Fanconi)	Ultra rare	Fibrose inclassable	Inconnu	[68]
<b>Syndrome de Werner</b>	<i>WRN</i>	AR	Enfance/ jeune adulte	Sclérodermie, cataracte, calcifications sous- cutanées	Ultra rare	Fibrose inclassable	Inconnu	[69][70]
<b>Métabolisme du calcium?</b>	<i>S100A13/S100A3</i>	AR (Effet fondateur en Arabie Saoudite)	Adolescent		Ultra rare	Fibrose inclassable	Inconnu	[71]
<b>Mitose</b>	<i>KIF15</i>	AD	Adulte		Rare	PIC	Antifibrosant	[72]

### 3.1 Caractéristiques générales des fibroses pulmonaires familiales (FPF)

Les fibroses pulmonaires familiales (FPF) sont définies par la présence d'au moins deux cas de PID, idiopathique ou non idiopathique, dans une même famille, chez des individus apparentés au premier degré (enfants, père et mère, frères et sœurs) ou au second degré (petits-enfants et grand-parents) ([recommandations FPI](#)).

#### 3.1.1 Épidémiologie et facteurs de risque

La prévalence de la FPI, la plus fréquente des PID idiopathiques, est estimée à 1/5 000 personnes ([PNDS FPI](#)), alors que la prévalence de la PID chez les apparentés au premier degré d'un patient atteint de FPI est d'environ 10% ce qui suggère une forte prédisposition génétique à la maladie [73, 74].

Dans une étude cas-témoins mexicaine, un antécédent familial de fibrose pulmonaire était associé à un sur-risque de développer une FPI (odds ratio [OR] = 6,1 [95% CI 2,3 - 15,9]) [75]. Dans une autre étude, les apparentés au premier degré d'un patient atteint de FPI avaient un risque de décès par FPI multiplié par 4,7 [76]. Au sein de ces familles, la présence d'une PID est plus fréquente chez les hommes, les fumeurs, les sujets les plus âgés (âge moyen 68 ans) et ceux exposés à divers contaminants aériques [77].

L'enquête familiale, permettant de reconstituer un arbre généalogique, indique une transmission sur un mode autosomique dominant dans 80% des cas de FPF, avec des cas sur plusieurs générations successives (transmission verticale) sans consanguinité connue [74, 77, 78].

#### 3.1.2 Aspect radiologiques et histologiques

Le diagnostic et la prise en charge des PID reposent sur la recherche d'une étiologie, l'analyse du scanner thoracique et éventuellement l'analyse du parenchyme pulmonaire après réalisation d'une biopsie [79, 80]. L'hétérogénéité des aspects scannographiques et histologiques est une caractéristique commune à toutes les séries de FPF.

Au plan de l'imagerie, deux séries rétrospectives ont rapporté des prévalences variables des aspects du scanner dans les FPF [77, 81]. Dans une série de 289 patients atteints de FPF, l'aspect scannographique était inclassable dans 50% des cas, et montrait dans les autres cas un aspect évocateur de pneumopathie interstitielle commune (PIC) (22%), de pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) (12%) ou de pneumopathie organisée (PO) (1%) [77, 81]. Dans une autre série de 309 patients, un aspect de PIC était largement prédominant (80%), tandis qu'un aspect de PINS était observé dans 6% des cas. Le scanner était inclassable dans 12% des cas [77].

Au plan histologique, l'aspect de PIC est le plus fréquemment rapporté (25 à 50% des cas) [81, 82]. Des aspects de PINS, de fibroélastose pleuroparenchymateuse (FEPP), de PO ou de pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) peuvent également être observés. Cependant, un aspect histologique inclassable est fréquent, correspondant à 57% des cas étudiés dans une série de 30 cas [82].

### 3.1.3 Évolution

Dans la plupart des séries, l'évolution de la FPF et les causes de décès sont similaires à celles observées avec les formes sporadiques de la FPI [83, 84]. Comme pour les PID sporadiques, un aspect radiologique ou histologique de PIC est associé à un moins bon pronostic [77, 82].

Cependant, une étude rétrospective américaine récente retrouve que la survie sans transplantation est réduite dans les formes familiales de PID. Parmi les 1264 patients inclus, le diagnostic de FPI a été retenu chez 42% et celui de PID non FPI chez 58%. Une forme familiale était rapportée chez 25% des patients présentant une FPI et 12,4% des patients présentant une PID non-FPI [85]. Le risque relatif de décès ou de transplantation était augmenté chez les patients ayant une FPI familiale par rapport aux FPI sporadiques (hazard ratio [HR] : 1,8 (Intervalle de confiance à 95% (IC95%), 1,37-2,37;  $P < 0,001$ ). De même, le risque de décès ou de transplantation était plus élevé dans les PID familiales non-FPI par rapport aux PID sporadiques non-FPI (HR : 2,08 ; IC95% 1,46-2,96;  $P < 0,001$ ). La survie sans transplantation n'était pas différente entre les PID familiales non-FPI et les FPI sporadiques (HR à 1,27; IC95% 0,89-1,84;  $P=0,19$ ) [85].

### 3.1.4 Apparentés asymptomatiques au sein des familles de FPF

La réalisation d'un scanner thoracique systématique chez des apparentés au 1<sup>er</sup> degré asymptomatiques appartenant à des familles de FPF sans statut génétique connu, et âgés de 50 à 55 ans, révèle une PID dans 14 à 25% des cas [74, 77, 86, 87]. Les anomalies les plus fréquemment observées sont des épaissements septaux, un épaissement péribronchovasculaire, des réticulations sous-pleurales et des opacités en verre dépoli [74, 77, 86, 87].

La réalisation de biopsies transbronchiques chez 71 apparentés au 1<sup>er</sup> degré asymptomatiques appartenant à des familles de FPF a montré des anomalies histologiques dans 36% des cas : fibrose interstitielle ( $n=12$ , 16,9%), fibrose péribronchiolaire ( $n=15$ , 21,1%), inflammation ( $n=10$ , 14,1%), bronchiolite respiratoire ( $n=2$ , 2,8%) ou granulomes ( $n=6$ , 8,5%) [74]. Dans une cohorte récente de 494 apparentés au 1<sup>er</sup> degré asymptomatiques de plus de 40 ans appartenant à des FPF, les facteurs de risque de présenter une PID étaient un âge plus avancé (65,9 ans vs 55,8 ans), un tabagisme (49% vs 37%) et le sexe masculin (49% d'hommes vs 27%) [87].

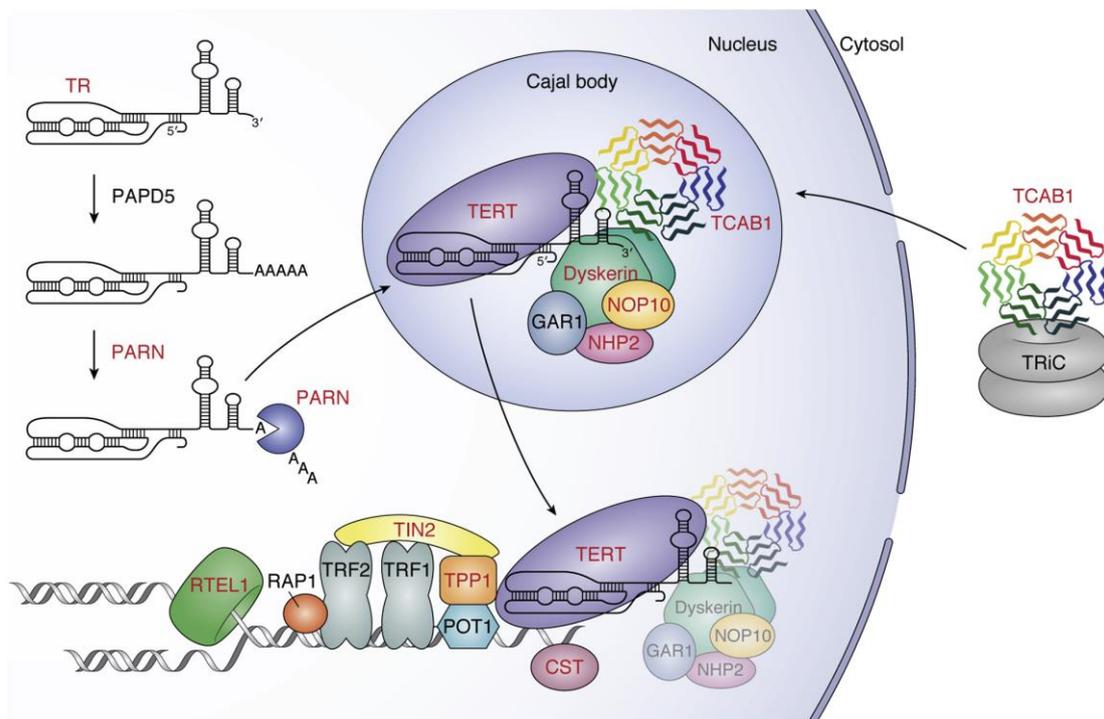
## 3.2 Téloméropathies

### 3.2.1 Rappels

Les télomères sont des séquences d'ADN répétées non codantes à l'extrémité des chromosomes. Le complexe télomérase catalyse l'ajout de séquences répétées d'ADN aux télomères, protégeant ainsi les chromosomes de la perte de matériel lors des divisions cellulaires [88]. L'activité du complexe télomérase nécessite l'activité de plusieurs protéines dont la transcriptase inverse de la télomérase (TERT), le composant ARN de la télomérase (TERC, codé par le gène *TERC*, parfois appelé *TR* ou *hTR*), la dyskérine (codée par le gène *DKC1*), la protéine de liaison aux télomères (TIN2, codée par le gène *TINF2*) et le facteur de liaison de la répétition de la télomérase (TERF1).

En plus du complexe télomérase, d'autres complexes protéiques participent à la maintenance des télomères, notamment le complexe *Shelterin* et le complexe CST (**Figure 2**). D'autres protéines, telles que le régulateur d'élongation des télomères 1 (RTEL1), la ribonucléase poly (A) spécifique (PARN), le facteur nucléaire d'assemblage 1 (NAF1), ont aussi été impliquées dans le maintien de la longueur des télomères et sont associées à la fibrose pulmonaire (**Tableau 1**) [3, 17].

Les PID et les manifestations extra-pulmonaires associées aux mutations des TRG sont variablement appelées « maladie des télomères », « téloméropathie » ou « syndrome des télomères courts » et anciennement appelées « dyskératose congénitale » en l'absence de définition consensuelle. Nous utiliserons le terme de téloméropathie dans ce document.



**Figure 2 : Schéma représentatif de l'activité de la télomérase d'après Grill et Nandakumar [89]**

*TR* codé par *TERC* est polyadénylé par *PARN* puis il forme avec *TERT*, la télomérase qui se lie aux télomères après ouverture de l'ADN notamment par *RTEL1*.

### 3.2.2 Hétérogénéité génétique et particularités du conseil génétique

Les mutations les plus fréquemment identifiées dans les FPF sont transmises sur un mode autosomique dominant et sont situées dans les TRG. Les mutations identifiées concernent majoritairement les gènes *TERT* ( $\approx 15\%$  des FPF), *RTEL1* (5 à 10%), *PARN* ( $\approx 5\%$ ) et *TERC* ( $\approx 3\%$ ) [1, 2, 19]. Des mutations dans *DKC1*, *NAF1*, *TINF2*, *ACD*, *NHP2* ou *NOP10* sont beaucoup plus rarement mises en évidence (**Figure 1** et **Tableau 1**).

Des mutations de *TERT* ou *TERC* peuvent être retrouvées dans 1% à 3% des FPI d'apparence sporadiques [1, 2]. Aucun de ces gènes n'est le site d'une mutation fréquente et de nouveaux variants génétiques sont régulièrement identifiés (liste actualisée non

exhaustive accessible en ligne : <http://telomerase.asu.edu/diseases.html>).

La pénétrance de la maladie (risque de développer une fibrose pulmonaire chez un porteur d'un variant pathogène des TRG) dépend de plusieurs facteurs, dont les facteurs génétiques et également l'âge (augmente avec le vieillissement), le sexe (la maladie est plus précoce chez les hommes), et les expositions à des toxiques inhalés, en particulier le tabac [7, 15, 17, 90]. L'interaction gène-environnement est importante dans les téloméropathies.

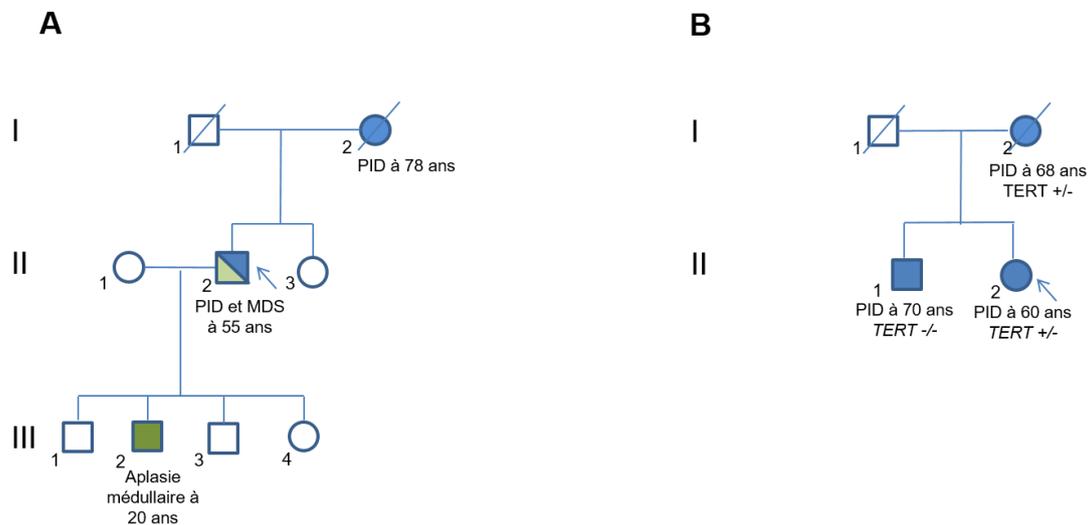
La prévalence des PID chez les porteurs de mutation d'un TRG augmente avec l'âge. Dans une cohorte de 134 patients porteurs de mutation de *TERT*, aucun des patients de moins de 40 ans ne présentait de PID, alors que la prévalence des PID était supérieure à 60% chez les plus de 60 ans [90]. Les patients porteurs de mutations de *TERC* sont relativement plus jeunes que les patients porteurs de mutations sur d'autres TRG [7]. Ainsi, dans une série de 114 patients atteints de PID associée à une mutation d'un TRG, l'âge moyen de diagnostic de la PID était de 51 ans pour les porteurs de mutation de *TERC* contre 58 ans pour les porteurs de mutation de *TERT*, 60 ans pour les porteurs de mutation de *RTEL1* et 65 ans pour les porteurs de mutation de *PARN* ( $p = 0,03$ ) [7]. Le pourcentage d'hommes atteints de PID varie de 50 à 70% [7, 15, 17]. Dans une série, les hommes étaient plus jeunes que les femmes (54 ans vs 63 ans) au moment du diagnostic de PID [90]. Le tabagisme et d'autres expositions environnementales à risque de PID étaient fréquemment observés chez les patients atteints de PID (40 - 96%) [7, 15, 17, 80].

Dans plus de 80% des cas, les patients avec une PID présentant un variant pathogène dans un TRG ont des télomères raccourcis par rapport à des sujets sains appariés pour l'âge et le sexe [90, 91]. Par ailleurs, en dehors d'un contexte de FPF, les patients atteints de PID ont des télomères plus courts que les sujets sains, et les patients atteints de FPI ont des télomères plus courts que les patients atteints d'autres PID, ce qui suggère que le raccourcissement des télomères est un élément intrinsèque de la physiopathologie de la fibrose pulmonaire, même en dehors des FPF [92]. Parmi les patients présentant une FPF, les patients porteurs d'un variant pathogène de *TERT* ont les télomères les plus courts par rapport à ceux ne présentant pas de mutation de *TERT* [37].

La longueur des télomères peut être mesurée sur les leucocytes circulants par différentes techniques (Flow-FISH, qPCR ou Southern blot) qui ne sont pas facilement accessibles en pratique clinique [93] (voir §3.3.2). Ces méthodes requièrent une population témoin bien définie, notamment en termes d'âge et de sexe. En effet, la longueur des télomères diminue de façon physiologique avec l'âge et ce raccourcissement est accéléré en cas d'exposition à des toxiques (tabac, pesticides par exemple) et dans de nombreuses maladies chroniques [94–97].

Par ailleurs, les téloméropathies sont caractérisées par un phénomène d'anticipation génétique observé dans de nombreuses familles. Ce phénomène se définit par l'apparition plus précoce de pathologies plus sévères d'une génération à la suivante. En effet, les descendants héritent d'une part de télomères plus courts de leur parent et d'autre part du variant génétique TRG, dans 50 % des cas (mode de transmission autosomique dominant), et présentent finalement des télomères plus courts que ces derniers [7, 90]. Ce phénomène, de transmission de chromosomes avec télomères courts indépendant de la transmission du variant TRG, explique également les rares cas de phénotopies décrits dans la littérature,

définis comme la survenue d'une des manifestations des téloméropathies chez un descendant non porteur du variant génétique mais présentant des télomères courts [78, 98]. Ceci doit être pris en compte pour le conseil génétique (**Figure 3**) [78, 99, 100]. Ainsi un variant d'un TRG peut être mise en évidence chez un patient avec une PID, alors que son frère ou sa sœur pourrait présenter une PID sans être porteur du variant connu dans la famille.



**Figure 3 : Transmission autosomique dominante et phénotypes dans deux familles porteuses d'une mutation d'un gène lié aux télomères (TRG).**

(A) Arbre généalogique évoquant une maladie de transmission autosomique dominante avec anticipation génétique dans une famille porteuse d'une mutation d'un gène lié aux télomères (TRG). Pneumopathie interstitielle diffuse (PID, remplissage bleu), et de maladie hématologique (remplissage vert, MDS, syndrome myélodysplasique). (B) Arbre généalogique évoquant une phénotypie. Les individus I,2 et II,2 présentent une PID associée à un variant pathogène de *TERT* (+/-), II,1 présente une PID de révélation plus tardive sans être porteur de la mutation de *TERT* (-/-), possiblement liée aux télomères courts hérités de I,2.

### 3.2.3 Atteinte pulmonaire des téloméropathies

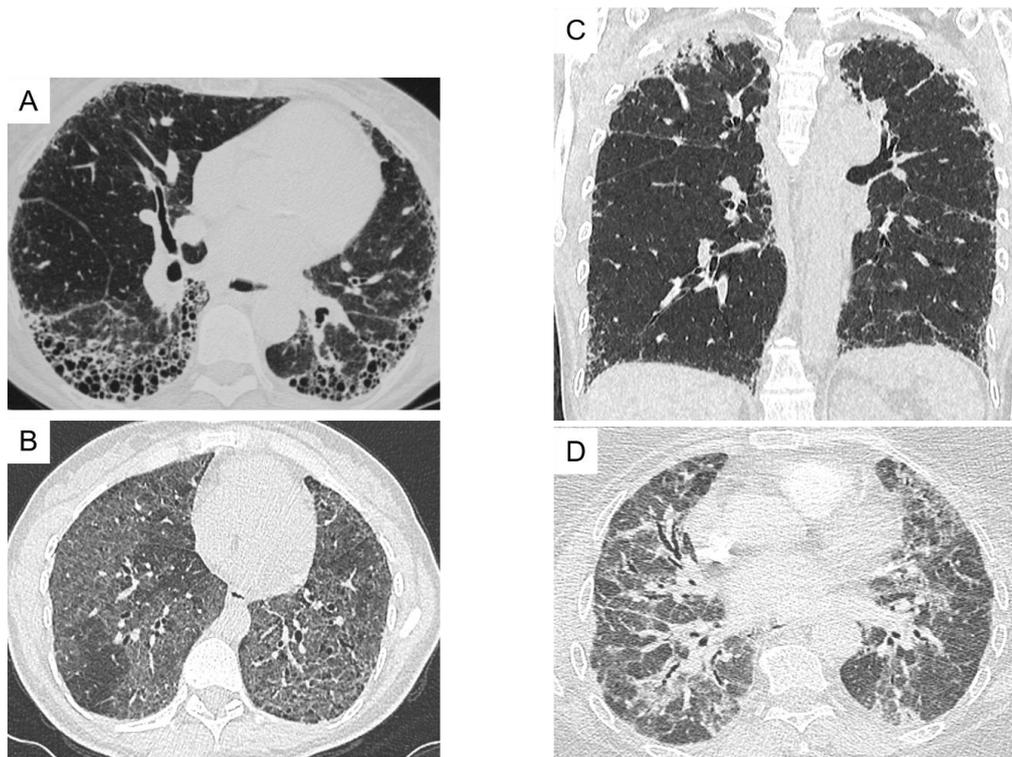
L'atteinte pulmonaire la plus fréquente au cours des téloméropathies est la fibrose pulmonaire [91]. Mais d'autres atteintes ont été décrites : BPCO sévère avec emphysème pulmonaire (notamment chez des femmes fumeuses porteuses de mutations de *TERT* ou de *NAF1* [3, 97]), syndrome hépato-pulmonaire [101].

La fibrose pulmonaire peut prendre un aspect de PIC sur le scanner (**Figure 4**) [7, 15, 17], mais les atypies sont fréquentes [7, 15, 17] avec notamment une prédominance apicale de la fibrose, une prédominance centrolobulaire, un aspect de FEPP ou l'association à des lésions kystiques.

Après discussion multidisciplinaire, le diagnostic de PID le plus fréquemment retenu est celui de FPI (de 45 à 86% des cas) [7, 15, 17]. Des diagnostics de FEPP (jusqu'à 10%), de PHS chronique (7-11%) ou de fibrose pulmonaire inclassable (19-30 %) sont également fréquents (**Figure 4**) [7, 15, 17]. Des sarcoïdoses ou des fibroses associées à des connectivites (notamment polyarthrite rhumatoïde) ont également été rapportées dans ce contexte [17]. Il peut exister des types de PID différents au sein d'une même famille.

La sévérité peut également varier entre les différents membres de la famille porteurs du variant TRG. Quel que soit le diagnostic final retenu, la fibrose pulmonaire qui accompagne les mutations de TRG est une maladie progressive. Le déclin de la fonction pulmonaire mesuré par la diminution de la capacité vitale forcée (CVF) chez les patients atteints de PID associée à des mutations d'un TRG est estimée à 300 mL/an, plus rapide que ce qui est observé dans les fibroses pulmonaires sporadiques [7, 102–104]. La majorité des patients décèdent de l'évolution de la maladie respiratoire [7, 15, 17, 18]. La survie moyenne des patients symptomatiques est de 2,8 à 5,2 ans après le diagnostic [7, 15]. Cependant, l'évolution peut être plus longue, en particulier chez les patients asymptomatiques au moment de la détection de la PID [105]. Certaines données suggèrent que la survie sans transplantation des patients porteurs de mutation *TERT* ou *TERC* est réduite par rapport aux patients ayant une FPF sans mutation identifiée [15].

Les données disponibles suggèrent que l'évolution de la maladie n'est pas influencée par le type histologique de la PID, amenant à discuter la pertinence de la biopsie pulmonaire dans ce contexte [7].



**Figure 4 : Scanners thoraciques de fibroses pulmonaires familiales monogéniques de l'adulte**

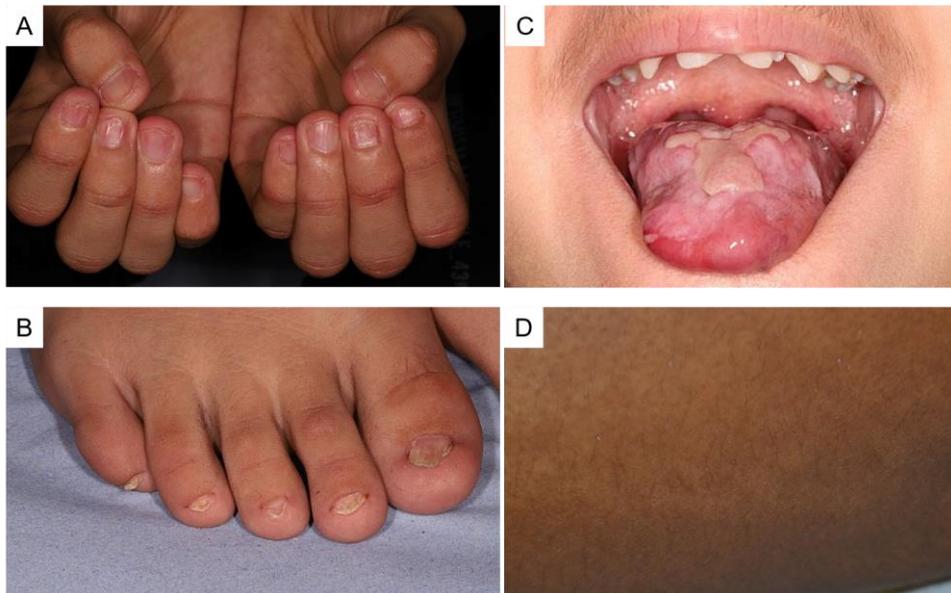
**(A)** Aspect de pneumopathie interstitielle commune (rayon de miel) associée à une mutation d'un TRG. **(B)** Aspect de fibrose indéterminée, n'évoquant pas une pneumopathie interstitielle commune (verre dépoli diffus, bronchectasies par traction) associée à une mutation d'un SRG. **(C)** Aspect évoquant une fibroelastose pleuro-parenchymateuse avec opacités fibrosantes prédominant dans les sommets associés à une mutation d'un TRG. **(D)** Aspect évoquant une pneumopathie d'hypersensibilité fibrosante, aspect dit 3 densités et bronchectasie par traction dans un contexte de fibrose pulmonaire familiale associée à une mutation d'un TRG.

### 3.2.4 Atteintes cutanées des téloméropathies

La dyskératose congénitale (DKC) est la première forme de téloméropathies qui ait été décrite ; c'est aussi la plus sévère. La DKC est définie par une triade de manifestations cutané-muqueuses, associant pigmentation cutanée réticulaire, dystrophie des ongles et leucoplasie de la muqueuse buccale [106, 107]. Dans ces formes sévères et précoces, la triade est présente dès l'enfance, une insuffisance médullaire apparaît habituellement entre l'âge de 10 et 20 ans et une fibrose pulmonaire pourrait être présente chez 20% des patients en moyenne à l'âge de 25 ans en particulier après allogreffe de moelle [106, 107]. Ces manifestations peuvent également être présentes, associées ou non, chez tous les patients atteints de téloméropathies : leur prévalence et leur sévérité augmentent avec l'âge.

D'autres signes cutané-muqueux sont également rapportés dans les téloméropathies : épiphora (larmolement excessif), adermatoglyphie (absence d'empreintes digitales), kératodermie palmoplantaire (épaississement de la couche cornée des paumes et des plantes), hypotrichose des cheveux, cils et sourcils (**Figure 5**).

Chez les patients adultes porteurs d'un variant pathogène d'un TRG découvert dans le cadre d'un bilan de PID, les anomalies cutané-muqueuses sont inconstamment présentes mais peuvent apparaître avec l'âge. La canitie précoce (blanchiment prématuré des cheveux avant 30 ans), aspécifique, est la manifestation cutanée la plus fréquente des téloméropathies, affectant 15 à 40% des porteurs de variants pathogènes de TRG [15, 108]. Les descendants de patients atteints de PID porteurs d'un variant pathogène d'un TRG peuvent présenter un tableau de DKC typique [7].



**Figure 5 : Signes cutané-muqueux évocant une téloméropathie**

**(A)** Dysplasie unguéale des mains. **(B)** Dysplasie unguéale des pieds. **(C)** Leucoplasie linguale. **(D)** Pigmentation réticulée (avec l'autorisation des patients et celle du Dr Bourrat).

### 3.2.5 Atteintes hématologiques des téloméropathies

L'atteinte hématologique des téloméropathies est inconstante, hétérogène, et évolutive avec l'âge ; thrombopénie et/ou macrocytose isolée, hypoplasie ou aplasie médullaire, syndrome myelodysplasique et leucémie aiguë myeloblastique peuvent être observés [7, 15, 109].

La coexistence d'une fibrose pulmonaire et d'une insuffisance médullaire chez un même patient de moins de 75 ans ou au sein d'une famille avec une transmission autosomique dominante doit faire rechercher un variant pathogène d'un TRG qui sera détecté dans plus de 50% des cas [15, 110, 111]. Chez les patients porteurs d'une mutation d'un TRG et atteints d'une PID, une anémie est présente dans 17 à 27% des cas, une macrocytose dans 24 à 41% et une thrombopénie dans 8 à 54% [7, 15, 109]. Les porteurs de mutations de *DKC1*, *TINF2* et *TERC* semblent plus à risque d'atteinte hématologique que les porteurs de mutations *TERT*, *RTEL1* ou *PARN* [7, 17, 18]. La présence de cytopénies, en particulier une thrombopénie et/ou d'une macrocytose inexpliquée, chez un patient atteint de PID doit faire rechercher une téloméropathie.

### 3.2.6 Atteintes hépatiques des téloméropathies

Les patients porteurs d'un variant pathogène d'un TRG peuvent présenter une hépatopathie. La nature des atteintes hépatiques est variée : cirrhose cryptogénétique, hypertension portale non cirrhotique, hyperplasie nodulaire régénérative, stéatose hépatique. L'association d'un ou plusieurs facteurs de risque d'hépatopathie, tels qu'une infection virale chronique, une surcharge martiale ou un éthylysme chronique est habituelle et est retrouvée chez plus de la moitié des patients [77, 87]. Ceci ne doit donc pas limiter les investigations génétiques. Une augmentation des transaminases est rapportée chez 5 à 27% des patients atteints de PID porteurs d'un variant pathogène d'un TRG [77, 87]. Cependant, les anomalies biologiques sont un mauvais reflet de l'atteinte hépatique dans cette pathologie et des explorations complémentaires conduites en milieu spécialisé (échographie hépatique, élastométrie, IRM et/ou fibroscanner) ainsi que les facteurs de risque d'hépatopathie sont recommandées en plus du bilan biologique chez les patients porteurs d'un variant pathogène d'un TRG. La présence d'un variant pathogène d'un TRG augmente probablement le risque de cirrhose en cas d'infection par le virus de l'hépatite C ou en cas de consommation alcoolique [112, 113]. Les patients porteurs d'un même variant, y compris au sein d'une même famille peuvent présenter un bilan hépatique strictement normal ou une atteinte hépatique sévère [112].

Un syndrome hépatopulmonaire est possible chez les patients porteurs de variant pathogène d'un TRG [101]. Dans une série rétrospective de 42 patients dyspnéiques et porteurs d'une mutation d'un TRG, 9 patients présentaient un syndrome hépatopulmonaire, caractérisé par des dilatations vasculaires intrapulmonaires entraînant des anomalies des échanges gazeux pulmonaires et une hypoxémie, chez des patients ayant une hépatopathie, soit une PID minime au scanner, soit pas de PID. Parmi les 6 patients ayant eu une biopsie hépatique, le diagnostic histologique le plus fréquent était une hyperplasie nodulaire régénérative (n= 4/6), et le diagnostic final était celui d'une hypertension portale non cirrhotique. Deux patients ont bénéficié d'une transplantation hépatique et ont développé une fibrose pulmonaire respectivement 18 mois et 12 ans après la transplantation [101].

### 3.2.7 Autres atteintes des téloméropathies

D'autres manifestations associées aux variants pathogènes des TRG ont été décrites : déficit immunitaire cellulaire plus rarement humoral, rétinopathies exsudatives, atteinte

neurologique centrale avec calcifications cérébrales, saignements gastro-intestinaux, sensibilité aux radiations ou infertilité [106, 114]. Ces manifestations sont cependant principalement décrites chez les enfants et sont très rarement associées à une fibrose pulmonaire chez l'adulte [115].

Une augmentation du risque d'ostéoporose, en particulier induit par les corticoïdes, est probable mais doit être confirmé [116, 117].

La possibilité d'une augmentation du risque de survenue d'un cancer, éventuellement favorisée par l'immunodépression, a été évoquée chez les patients porteurs d'un variant pathogène de TRG, mais ceci reste débattu [118]. La survenue possible d'un carcinome hépatocellulaire nécessite une surveillance spécifique chez les patients porteurs d'une hépatopathie.

### 3.2.8 Traitement médicamenteux des fibroses pulmonaires des téloméropathies

Deux études suggèrent que les deux médicaments anti-fibrosants actuellement disponibles (nintédanib et pirféridone) auraient la même efficacité et la même tolérance chez les patients présentant un variant rare de *TERT* ou *TERC* par rapport aux patients atteints de FPI sporadique [103, 104].

Récemment, le danazol, un androgène de synthèse, a montré des résultats encourageants pour le traitement des fibroses pulmonaires associées à un variant pathogène d'un TRG. Ce traitement a permis chez les patients traités, une augmentation de la taille des télomères, une stabilisation de la fonction respiratoire (CVF) et de la capacité de diffusion du poumon pour le CO (DLCO), et une stabilisation des anomalies tomodensitométriques dans une étude en ouvert portant sur 12 patients PID [119]. Cependant, ce médicament pose des problèmes de tolérance avec des effets indésirables hépatiques et un risque accru de thrombose veineuse [119]. Deux études de phase I-II sont actuellement en cours en France ([NCT03710356](#)) et en Australie ([NCT04638517](#)). D'autres traitements comme les inhibiteurs de *PAP Associated Domain Containing 5* (PAPD5) (**Figure 2**) ciblant les télomères sont en cours d'évaluation en dehors de la fibrose pulmonaire et pourraient donner lieu à un traitement ciblé pour les patients porteurs d'une mutation d'un TRG [120, 121].

### 3.2.9 Transplantation pulmonaire des téloméropathies

Les patients présentant une fibrose pulmonaire associée à un variant rare de TRG étant plus jeunes que les patients ayant des fibroses sporadiques, une transplantation pulmonaire est souvent discutée, expliquant la prévalence élevée (12-24%) des porteurs de variants rares de TRG dans les cohortes de patients avec fibrose pulmonaire et ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire [122, 123]. Selon les séries, la survie après transplantation pulmonaire pour PID est soit réduite, soit identique, chez les patients avec ou sans mutation d'un TRG [122, 124–129]. Dans une cohorte de 262 patients ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire, les 31 patients (11,8%) porteurs d'une mutation d'un TRG présentaient une survie globale moins bonne (HR=1,82 ; 95%CI [1,07-3,08], p=0,03) et un risque plus élevé de dysfonction chronique du greffon (HR=2,88 ; 95%CI [1,42-5,87], p=0,004) [127]. Cependant, cette différence n'est pas observée dans deux autres cohortes, l'une de 36 patients porteurs d'un variant rare d'un TRG comparés à 113 patients sans mise en évidence de variant de TRG, et une autre de 38 patients porteurs d'un variant pathogène d'un TRG comparés à 541 patients ayant bénéficié d'une transplantation en France sans analyse génétique [122, 129].

La transplantation des patients porteurs de mutations de TRG requière un ajustement du traitement immunosuppresseur en raison de toxicités hématologiques. Ainsi, une thrombopénie requérant des transfusions de plaquettes est fréquente. La présence d'une myélodysplasie avant la transplantation pulmonaire a été associée à un moins bon pronostic après transplantation pulmonaire et pourrait constituer une contre-indication à la transplantation [129]. Deux séries ont rapporté une fréquence inhabituelle de survenue d'insuffisance rénale aiguë nécessitant le recours à la dialyse (jusqu'à 50% des patients) [124, 125], une troisième série incluant 262 patients transplantés pour PID ne retrouvait pas d'augmentation des complications rénales après transplantation pulmonaire chez les 21 patients porteurs d'un variant rare d'un TRG [127].

Dans une cohorte indépendante sans analyse génétique des TRG, les patients présentant des télomères (TL) courts (< 10<sup>ème</sup> percentile) présentaient aussi une moins bonne survie globale après transplantation pulmonaire et un plus grand risque de dysfonction chronique du greffon [130]. Il n'y avait pas plus de complications hématologiques, infectieuses ou rénales chez les patients avec des télomères courts (< 10<sup>ème</sup> percentile) comparés aux autres patients [130].

Des télomères courts et une mutation de TRG ont été associés à un risque augmenté d'infection à CMV après transplantation pulmonaire [128]. Certaines mutations sont associées à un déficit immunitaire et à un risque d'infection opportuniste par exemple à *Pneumocystis jiroveci* en dehors de tout contexte d'immunosuppression iatrogène [115, 128]. L'association à une hépatopathie en rapport avec la téloméropathie impose une attention particulière au cours du bilan de pré transplantation : échographie, élastométrie, IRM ou parfois biopsie hépatique. En cas d'atteinte hépatique significative, une transplantation combinée foie-poumon peut être nécessaire [129].

### **3.3 Maladies associées aux variants pathogènes dans la voie du surfactant**

Le surfactant est synthétisé, sécrété et recyclé par les pneumocytes de type 2. Il est composé de 90% de lipides et 10% de protéines [131]. Les protéines hydrophiles du surfactant (SP-A et SP-D) sont importantes pour les défenses anti-infectieuses, tandis que les protéines hydrophobes (SP-B et SP-C) contribuent à la fonction tensioactive du surfactant [131]. Les gènes correspondants sont *SFTPA1*, *SFTPA2*, *SFTPB*, *SFTPC* et *SFTPD* [131]. Les protéines SP-B et SP-C sont transportées *via* des corps multivésiculaires vers la membrane cellulaire. L'étape-clé de leur maturation se situe dans les corps lamellaires où se finalise l'assemblage des protéines SP-B et SP-C aux phospholipides par un transporteur membranaire de phospholipides, l'*ATP binding cassette subfamily A member 3* (ABCA3) codé par *ABCA3* [132]. Le facteur de transcription NK2 homeobox 1 (NKX2-1, anciennement appelé TTF1 ou TITF1), est exprimé dans le poumon, la thyroïde et le système nerveux central, et est impliqué dans la transcription des gènes régulant l'homéostasie du surfactant (*Surfactant-related genes*, SRG) [133].

Parmi les mutations des SRG, les mutations homozygotes de *SFTPB* sont associées à un

syndrome de détresse respiratoire néonatale mais pas à des PID de l'adulte [131]. Les mutations de *SFTPD* n'ont pas été associées à une PID ou à une autre pathologie. Les mutations hétérozygotes de *SFTPC*, *SFTPA1* et *SFTPA2* sont associées à des PID chez l'adulte, et retrouvées chez moins de 5% des patients atteints de FPF [84]. La transmission est autosomique dominante. Des néomutations de *SFTPC* sont fréquentes, jusqu'à 50% des cas [134]. D'après l'expérience des laboratoires français de génétique, les gènes *SFTPA1*, *SFTPA2*, *SFTPC*, *ABCA3* et *NKX2-1* permettraient d'expliquer 6,5% des cas de FPF (**Figure 1**).

### 3.3.1 Maladies associées aux variants pathogènes de *ABCA3* et *SFTPC*

Des mutations bi-alléliques d'*ABCA3* ont essentiellement été rapportées chez des nouveau-nés ou des enfants atteints de PID. Quelques cas de PID ont été décrits chez des adultes porteurs de variant faux-sens homozygotes ou hétérozygotes composites [135].

Les mutations bi-alléliques d'*ABCA3* et les mutations hétérozygotes de *SFTPC* chez l'adulte pourraient se traduire par une présentation clinique et radiologique relativement similaire à celle de l'enfant [44, 135, 136]. L'aspect radiologique le plus fréquent associe des opacités diffuses en verre dépoli, des épaississements septaux et des kystes de taille variable avec une distribution préférentielle dans les lobes supérieurs et dans les zones sous-pleurales (**Figure 4**) [44, 135, 136]. Différencier l'emphysème des kystes est parfois difficile, et une mutation de *SFTPC* ou *ABCA3* doit être recherchée chez un jeune patient adulte présentant l'association d'un emphysème et d'une fibrose pulmonaire [137]. À un stade plus évolué de la maladie, un aspect en rayon de miel peut prédominer.

Sur le plan histologique, l'aspect le plus fréquemment décrit chez l'adulte est celui de PIC, cependant des PINS, des PO ou des pneumopathies interstitielles desquamatives ont également été rapportées avec une discordance radiologique [136]. Une inflammation modérée et une fibrose centrolobulaire peuvent être observées [136].

Chez l'enfant, une amélioration de l'atteinte pulmonaire a été rapportée chez 30 à 50% des patients traités par corticoïdes, azithromycine ou par hydroxychloroquine [138–140]. Les résultats d'une étude prospective avec l'hydroxychloroquine chez l'enfant devraient prochainement être disponibles ([NCT02615938](#)).

Cependant, aucun traitement ne permet la régression des lésions de fibrose. L'effet des médicaments antifibrosants, tels que la pirféridone ou le nintédanib, est inconnu. Une étude de phase II avec le nintédanib est actuellement en cours ([NCT04093024](#)).

Une transplantation pulmonaire peut être proposée en cas de fibrose pulmonaire en rapport avec une mutation de *SFTPC* ou *ABCA3* sans risque de récurrence décrit après transplantation pulmonaire [138–142].

Par analogie entre *CFTR* (ou *ABCC7*) et *ABCA3*, des données *in vitro* suggèrent que l'ivacaftor ou la cyclosporine pourraient corriger partiellement le défaut fonctionnel lié à certaines mutations d'*ABCA3* [143, 144].

### 3.3.2 Maladies associées aux variants pathogènes de *SFTPA1* et *SFTPA2*

La présence d'un variant pathogène à l'état hétérozygote de *SFTPA1* ou de *SFTPA2* est associée à la survenue de fibroses pulmonaires précoces, avant l'âge de 50 ans, et à un risque accru de cancer du poumon en particulier d'adénocarcinome, particulièrement dans

un forme lépidique, au sein des familles [11, 145]. La moitié des patients ont un aspect indéterminé pour une PIC. Au scanner, des opacités en verre dépoli (70%) et des signes de fibrose (70%) sont fréquents. L'effet des traitements immunosuppresseurs et des anti-fibrosants dans le cas particulier de PID associées à un variant pathogène de *SFTPA1* ou *SFTPA2* est inconnu [11, 145]. La maladie ne récidive pas après une transplantation pulmonaire [11, 145]. Le risque de cancer sur le poumon natif fait privilégier une transplantation bipulmonaire [11].

### 3.3.3 Maladies associées aux variants pathogènes de *NKX2-1*

Les variants pathogènes hétérozygotes de *NKX2-1* sont associés à un syndrome cerveau – poumon – thyroïde défini par l'association d'une PID, d'une hypothyroïdie périphérique et d'anomalies neurologiques (hypotonie, retard de développement et chorée bénigne familiale) [40]. Ces variants pathogènes peuvent être associés à des fibroses pulmonaires chez les patients adultes, avec des aspects scanographiques volontiers inclassables [40]. Il semble exister un risque accru de cancer du poumon associé à la présence de ces variants [146].

### 3.4 Autres syndromes monogéniques avec fibrose pulmonaire associée

Des fibroses pulmonaires peuvent être rencontrées au cours d'autres syndromes familiaux très rares avec atteinte extra-pulmonaire (**Tableau 2**).

Les mutations de transmission autosomique dominante des gènes *STING1/TMEM173* ou *COPA* sont responsables de maladies auto-inflammatoires du groupe des interféronopathies avec une fréquence variable de fibrose pulmonaire, d'arthrite, de vascularite, associées à une inflammation systémique caractérisée par une activation des gènes de la voie interféron alpha, aboutissant à une activation de la voie JAK (Janus kinase) [46, 147]. Des inhibiteurs pharmacologiques de cette voie (inhibiteurs de JAK) pourraient avoir un intérêt thérapeutique [6, 148, 149].

Le syndrome d'Hermansky-Pudlak (HPS), secondaire à des variants homozygotes ou hétérozygotes composites dans les gènes *HPS-1* à *-11*, est une maladie causée par un dysfonctionnement de Lysosome Related Organelles qui associe albinisme oculo-cutané, anomalies plaquettaires et une possible fibrose pulmonaire, principalement à l'âge adulte. La fibrose pulmonaire s'observe essentiellement dans trois sous-types, *HPS1*, *HPS2* et *HPS4* [150]. L'HPS est très rare (1/100000 à 1/1000000), même si sa fréquence se trouve accrue dans certains isolats, comme l'île de Porto Rico où deux formes sont fréquentes en raison d'effets fondateurs (*HPS1* avec 1/1800 et *HPS3* avec 1/4000).

Les maladies lysosomales et en particulier le déficit en sphingomyélinase acide (ex. maladie de Niemann-Pick A, B ou A/B) peuvent aussi être associées à une PID, avec un potentiel fibrosant [151–153].

Certaines maladies, en rapport avec des mutations des gènes *MARS*, *CSF2RA*, *CSFR2RB*, *GATA2*, ou *SLC7A7*, et associées à une dysfonction du macrophage alvéolaire, sont responsables d'une PID fibrosante avec une composante de protéinose alvéolaire [52, 154, 155]. Des mutations dans les gènes *FARSA* et *FARSB*, codant pour les sous-unités de la Phenylalanyl-ARNt synthétase ont été associées à des PID syndromiques associant notamment une atteinte cérébrale et hépatique [156–158]. Enfin d'exceptionnels syndromes associant fibrose pulmonaire et poïkilodermie (atrophie, érythème, télangiectasies et pigmentation réticulée de la peau), en rapport avec des mutations de *FAM111B* [4] ou

fibrose pulmonaire et néphropathie tubulaire, en rapport avec des mutations de *NDUFAF6* [159], ont été décrits.

Tous ces syndromes illustrent la multiplicité des voies impliquées dans la physiopathologie des PID. Un aspect de PIC est rare, mais la fibrose pulmonaire peut mettre en jeu le pronostic vital et faire discuter un traitement antibrosant [6, 148, 149].

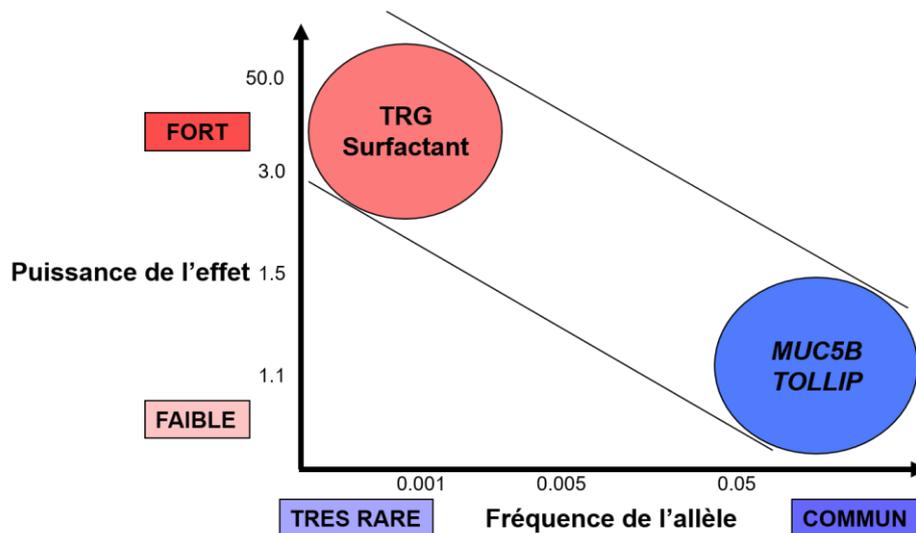
### 3.5 Susceptibilité génétique à la fibrose pulmonaire

Plusieurs études d'association (Genome Wide Association Studies, GWAS) ont identifié des polymorphismes nucléotidiques uniques (*Single Nucleotide Polymorphism*, SNP) associés à une augmentation du risque de fibrose pulmonaire, en particulier de FPI (**Figure 6**) [160–162]. Il s'agit notamment de SNP dans les gènes *MUC5B*, *KIF15*, *TERT*, *FAM13A*, *DSP*, *OBFC1*, *TOLLIP*, *ATP11A*, ou *DPP9*.

Ainsi un polymorphisme fréquent dans le promoteur de *MUC5B*, présent chez 10% de la population caucasienne, plus rare dans la population asiatique (< 2%), multiplie le risque de FPI par 6 chez les porteurs hétérozygotes et par 20 chez les porteurs homozygotes de l'allèle à risque [163, 164]. Ce polymorphisme est associé à une augmentation de la production locale de mucine 5B qui pourrait contribuer à la fibrogénèse pulmonaire par différents mécanismes [163].

Ces résultats de GWAS suggèrent que les gènes impliqués dans la défense de l'hôte (*MUC5B*, *DPP9* codant pour la dipeptidyl peptidase 9 ou *TOLLIP* codant pour une protéine de type Toll interaction), l'adhésion cellulaire (*DSP* codant pour la désmoplakine) et la réparation de l'ADN (*TERT* ou *TERC*) contribuent au risque de fibrose pulmonaire.

Ces polymorphismes pourraient avoir un impact clinique et même influencer sur les fibroses pulmonaires d'origine monogénique. Par exemple, un SNP dans *TOLLIP* a été associé au pronostic de la FPI mais une étude post-hoc a aussi suggéré qu'il affectait la réponse à la N-acétylcystéine. Ainsi, le rôle aggravant de ces SNP dans la transmission polygénique de la fibrose pulmonaire est difficile à évaluer. Il a été rapporté qu'à lui seul, le SNP de *MUC5B* pourrait expliquer 30% du risque génétique de FPI sporadique ou familiale [162]. Cependant, cette information ne peut pas être utilisée seule dans le cadre du conseil génétique et ne sera pas prise en compte dans le chapitre dédié au conseil génétique de ce PNDS.



**Figure 6 : Importance des principaux variants génétiques associés à une fibrose pulmonaire génétique selon leur mode de transmission et leur fréquence.** Par exemple, les mutations de gènes liés aux télomères (TRG) comme *TERT* sont rares, mais à effet fort et ont une pénétrance élevée (hérédité monogénique), alors que le polymorphisme du promoteur *MUC5B* est fréquent mais à un effet très faible (hérédité polygénique ou susceptibilité génétique). D'après [120, 121].

## 4 Indications pour une analyse génétique chez le cas index

### 4.1 Indications pour une analyse génétique

En l'état actuel des connaissances et des moyens à disposition, il semble légitime de proposer une analyse génétique uniquement à certains patients atteints de PID (**Tableau 3**) [107], en privilégiant cinq situations cliniques :

#### 4.1.1 Fibrose pulmonaire familiale

Les recommandations françaises de prise en charge de la FPI de 2022 proposent de rechercher des variants génétiques rares chez les patients atteints de FPF [80, 165, 166].

Les fibroses pulmonaires familiales peuvent survenir dans un contexte non idiopathique (comme les connectivites ou les PHS) et peuvent prendre un aspect variable au sein d'une même famille et cela ne remet pas en cause la nécessité d'une analyse génétique, en ciblant prioritairement :

- Les TRG pour les patients de plus de 50 ans au diagnostic de la FPF ou présentant des signes personnels ou familiaux évocateurs de téloméropathie
- Les SRG pour les patients de moins de 50 ans au diagnostic de la FPF

#### 4.1.2 Suspicion de téloméropathie

Des tests génétiques devraient être proposés aux patients atteints de fibrose pulmonaire et présentant des signes personnels ou familiaux évocateurs d'une téloméropathie :

- Anomalie hématologique : macrocytose, thrombopénie, aplasie médullaire,

myélodysplasie, leucémie aigüe myeloblastique ;

- Anomalie hépatique : cytolyse inexplicée, hypertension portale, cirrhose hépatique, carcinome hépatocellulaire ;
- Anomalies cutané-muqueuses : hyperpigmentation ou hypopigmentation, dysplasie unguéale, leucoplasie buccale, canitie avant l'âge de 30 ans (après avis dermatologique spécialisé, **Figure 5**).

#### **4.1.3 Fibrose pulmonaire idiopathique diagnostiquée avant l'âge de 50 ans**

La FPI étant rare avant l'âge de 50 ans, une analyse génétique est indiquée pour la fibrose pulmonaire idiopathique sporadique survenant avant l'âge de 50 ans. Dans ce cas, des variants pathogènes des SRG doivent être recherchés en plus des variants pathogènes des TRG [145].

#### **4.1.4 Fibrose pulmonaire dans le contexte d'un bilan avant transplantation pulmonaire**

Une analyse génétique doit être discutée avant transplantation pulmonaire étant donné la grande prévalence des mutations de TRG dans cette population et les implications potentielles dans la prise en charge avant et après la transplantation (vigilance accrue sur le plan hématologique et hépatique notamment) [122, 127, 129].

#### **4.1.5 Autres syndromes spécifiques rares**

Une analyse génétique peut être indiquée en présence d'anomalies évoquant une mutation de *NKX2-1* (chorée, hypothyroïdie et risque de cancer bronchique) ou en cas d'albinisme oculo-cutané (*HPS*) ou d'autres syndromes rares évoquant par exemple une interféronopathie (**Tableau 2**).

**Tableau 3. Indications du diagnostic génétique ([PNDS FPI](#)).**

<b>Recherche de mutation des gènes associés aux télomères</b>
<p>Pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante idiopathique chez un sujet de plus de 40 ans et présentant au moins l'un des critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Antécédent de pneumopathie interstitielle diffuse chez un sujet apparenté (fibrose familiale) ;</li><li>2. Antécédents personnels ou chez un apparenté de dyskératose congénitale, avec dystrophie unguéale, hyperpigmentation cutanée localisée et/ou leucoplasie orale ;</li><li>3. Antécédents personnels ou chez un apparenté d'anomalie hématologique compatible (thrombocytopénie, macrocytose sans anémie, aplasie médullaire, myélodysplasie, leucémie aiguë, anémie d'origine centrale) ;</li><li>4. Antécédents personnels ou chez un apparenté d'anomalie hépatique compatible (par exemple stéatohépatite non alcoolique, cirrhose cryptogénique) ;</li><li>5. Canitie précoce (avant 30 ans) personnelle et/ou familiale ;</li><li>6. Âge entre 40 et 50 ans au diagnostic de la pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante (et absence de mutation des gènes du surfactant) ;</li><li>7. Projet de transplantation pulmonaire;</li><li>8. Indication motivée par d'autres critères et validée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) à laquelle participe un généticien (ou un conseiller en génétique).</li></ol> <p><b>Les pneumopathies interstitielles familiales n'entrant pas dans les cas ci-dessus sont à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).</b></p>
<b>Recherche de mutation des gènes associés au surfactant</b>
<p>PID fibrosante idiopathique chez un sujet présentant l'un au moins des critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Âge de moins de 50 ans au diagnostic de la pneumopathie interstitielle diffuse ;</li><li>2. Antécédent de pneumopathie interstitielle diffuse chez un sujet apparenté (fibrose familiale) (et absence de mutation des gènes des télomères, si sujet de plus de 50 ans) ;</li><li>3. Indication motivée par d'autres critères et validée lors d'une RCP à laquelle participe un généticien (ou un conseiller en génétique).</li></ol> <p><b>Les pneumopathies interstitielles familiales n'entrant pas dans les cas ci-dessus, et certaines situations particulières, sont à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire dédiée (par exemple : association familiale de cas de PID et de cancer bronchopulmonaire ; PID et antécédents familiaux de détresse respiratoire néonatale, etc.). De même, les cas ne correspondant pas aux âges indiqués ci-dessus sont à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dédiée.</b></p>

## **4.2 Techniques, modalités de prescription et aide possible aux choix de(s) l'analyse(s) génétique(s) chez le patient**

### **4.2.1 Réglementation et rendu du résultat au cas index (patients)**

En France, l'analyse génétique peut être proposée par un généticien, un conseiller en génétique sous la responsabilité d'un généticien ou par un médecin non généticien ayant une expertise de la situation clinique. Le médecin non généticien doit travailler en relation avec une équipe de génétique. Les règles de bonne pratique en matière de génétique constitutionnelle à des fins médicales sont régulièrement mises à jour et doivent être

rigoureusement suivies ([loi de bioéthique](#), dernière révision en 2021) [167].

Avant toute analyse génétique, les patients symptomatiques bénéficient d'une information éclairée (information sur le possible substrat génétique de la pathologie, sur les modalités et la finalité du test, sur l'information de la parentèle, sur la liberté de faire ou de ne pas faire le test) et signent un **consentement éclairé** à la réalisation de ces examens. La signature de ce consentement est obligatoire et le prescripteur doit signer une attestation de consultation. Un second prélèvement est indispensable afin de confirmer un résultat positif.

Les résultats de l'exploration moléculaire sont rendus et expliqués au patient par le prescripteur lors d'un entretien physique : information sur les conséquences pour le patient et pour sa famille, et sur les modalités d'information à la parentèle. Le patient peut être adressé vers une consultation de conseil génétique complémentaire ou vers un praticien spécialiste de la pathologie au décours de la consultation. L'annonce de la maladie et de son caractère héréditaire peut provoquer des difficultés psychologiques pour le patient et son entourage justifiant d'un soutien spécifique.

#### 4.2.2 Techniques de séquençage et interprétation de la pathogénicité des variants

Les méthodes d'analyse génétique évoluent rapidement et permettent désormais d'analyser :

- un gène (séquençage ciblé) ;
- plusieurs gènes simultanément (panel de gènes) par **séquençage massif et parallèle** (*next generation sequencing*, NGS), lequel peut inclure plusieurs centaines de gènes ;
- les exons de tous les gènes du génome par séquençage d'exome ;
- le génome complet incluant les exons et les introns (par séquençage très haut débit).

Chaque technique a des avantages et des inconvénients (voir le livret d'information « [le test génétique : guide pratique](#) »).

En pratique, pour les FPF ou en cas de suspicion de téloméropathie, il est suggéré de réaliser un séquençage en panel NGS incluant les TRG. Pour les FPF sans mutation d'un TRG identifié et pour les fibroses pulmonaires non familiales des patients de moins de 50 ans, il est suggéré de réaliser un séquençage en panel NGS des SRG. Pour des indications spécifiques, un séquençage direct pour analyser les gènes des interféronopathies (*STING1/TMEM173* par exemple) peut être proposé.

En l'absence de mutation identifiée, un séquençage d'exome ou un séquençage de génome des patients et de leurs apparentés, actuellement dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025), la [pré-indication « Maladies respiratoires rares »](#), peut être discuté collégialement. Dans ce cas, les dossiers doivent être présentés et l'indication validée au cours d'une première réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), en l'occurrence lors de la [RCP PID d'origine génétique](#). Les patients et leurs apparentés sont ensuite prélevés spécifiquement pour cette analyse avec un consentement spécifique, et les prélèvements sont adressés dans une des 2 plateformes françaises de séquençage, SeqOIA ou AURAGEN. Les résultats sont ensuite discutés au cours d'une deuxième RCP PID d'origine génétique. Jusqu'à 4 individus d'une même famille peuvent bénéficier d'un séquençage de génome, si l'analyse des différents panels (TRG, SRG, Interféronopathie, etc.) est demeurée négative. Le séquençage de génome a l'avantage de détecter les

variants de structure (délétions, duplications, translocations, etc.) non détectables par le séquençage de panels ou de l'exome. La nouvelle [loi de bioéthique](#) (2 août 2021) permet une analyse génétique pour un patient décédé à partir d'une biopsie ou d'un organe, si un apparenté en fait la demande sauf si la personne s'est opposée à cette pratique de son vivant et il est nécessaire qu'il existe un réel intérêt de la parentèle à ce test génétique. C'est une réelle avancée pour les cas familiaux inexplicables et cela devrait permettre d'augmenter le nombre de prélèvements à étudier dans une famille dans le cadre du PFMG.

Une difficulté importante du diagnostic génétique est liée à **l'interprétation de la pathogénicité des variants identifiés**. La classification de ces variants repose sur des recommandations internationales [168, 169]. Il existe 5 catégories de variants : pathogène (classe 5), probablement pathogène (classe 4), variant de signification incertaine (VSI ou VUS ou *variant of uncertain significance*, classe 3), probablement bénin (classe 2) et bénin (classe 1).

La classification des variants dépend de plusieurs critères parfois difficiles à déterminer : nature du variant (codon stop prématuré ou faux sens), variant précédemment décrit dans les bases de données ou la littérature scientifique, fréquence allélique du variant dans la population générale (et dans la population de l'origine géographique du patient), conservation de l'acide nucléique et/ou de l'acide aminé concerné par le variant, effet sur l'épissage, ségrégation du variant dans la famille, données fonctionnelles telles que la longueur des télomères, ou autres études fonctionnelles spécifiques selon l'effet supposé du variant. La combinaison de l'ensemble de ces critères permet de classer au mieux le variant [168, 169]. Les variants « pathogènes », classe 4 ou 5, sont communément qualifiés de « mutations », et peuvent faire l'objet d'un conseil génétique dans les familles.

Pour certains variants de la classe 3, il est parfois nécessaire d'obtenir d'autres données (étude génétique familiale, tests fonctionnels) pour aider à la conclusion. Certains variants de signification incertaines doivent parfois être expliqués au patient, si une pathogénicité est suspectée. La [RCP](#) peut aider à répondre à la faisabilité et la nécessité ou non de recourir à une étude familiale.

Il ne faut cependant pas confondre la classification qui permet de conclure au caractère pathogène du variant et la puissance du variant ou sa pénétrance. Un variant classé 5 (pathogène) pourra en effet être associé à un phénotype moins sévère et à une pénétrance plus faible qu'un variant classé 4, (probablement pathogène) ou même qu'un VSI dont la pathogénicité n'aura pas encore été démontrée.

#### **4.2.3 Autres analyses biologiques pouvant aider au diagnostic génétique**

##### **► Longueur des télomères**

La technique de référence pour la mesure de la longueur des télomères est le Flow FISH (*fluorescent in situ hybridization*, hybridation in situ fluorescente) à partir de cellules sanguines fraîchement prélevées. Peu de laboratoires réalisent cette analyse complexe, qui combine cytométrie en flux et sonde FISH ([Annexe 3](#)). Le Southern blot (*telomere restriction fragment analysis*, TRF) et la PCR quantitative peuvent également être utilisés et permettent de travailler sur matériel fixé.

Certaines équipes proposent de mesurer la longueur des télomères avant tout test

généétique et de limiter les tests génétiques aux patients présentant des télomères courts [91, 170]. Cependant, si plus de 80% des patients porteurs d'une mutation d'un TRG présentent une longueur de télomère réduite sur les leucocytes sanguins, 10 à 20% de ces patients ont une longueur de télomère normale, en particulier à la première génération [15, 17, 94]. C'est pourquoi, nous recommandons de ne pas exclure les patients de l'analyse génétique en raison d'une longueur normale des télomères, mais d'utiliser la longueur des télomères, lorsqu'elle est disponible, pour l'interprétation des résultats de l'analyse génétique.

#### ► Signature interféron

Cette analyse recherche un profil de surexpression de certains transcrits de gènes stimulés par l'interféron. Ce dosage est actuellement réalisé en routine après avis spécialisé dans le laboratoire d'Immunologie du centre hospitalier Lyon Sud et dans plusieurs laboratoires de recherche. La mise en évidence d'une signature interféron augmentée à plusieurs reprises (hors contexte infectieux) est un argument en faveur d'une mutation des gènes *STING1/TMEM173* ou *COPA* et pourrait être un marqueur prédictif de la réponse aux inhibiteurs de janus kinase ([Annexe 3](#)).

### 4.3 Intérêt et conséquences de la mise en évidence d'une forme monogénique dans la prise en charge du patient avec FP

La mise en évidence d'un variant pathogène chez un individu permet un conseil génétique dans les familles. D'autre part, l'identification de la cause génétique de la PID permet d'espérer le développement de thérapeutiques ciblées dans le futur.

Les recommandations habituelles de prise en charge doivent être proposées pour les patients porteurs d'un variant pathogène d'un TRG atteint de fibrose pulmonaire [103, 104] (voir [§3.2.3](#)). Les résultats génétiques pourraient diminuer les indications de biopsie pulmonaire chirurgicale à visée diagnostique et impacter sur la décision de traitements immunosuppresseurs.

En présence d'un variant pathogène d'un SRG, par extension des recommandations chez l'enfant, les corticoïdes, l'azithromycine ou l'hydroxychloroquine pourraient être utilisés chez l'adulte [171, 172] bien que l'on ne dispose pas de données d'efficacité.

## 5 Conseil génétique chez les apparentés

### 5.1 Indication à un test génétique chez un apparenté d'un patient atteint de PID

Lorsqu'un variant pathogène est identifié chez un patient (cas index), le risque génétique pour les apparentés peut être évalué selon le mode de transmission (autosomique récessive ou autosomique dominante) et le degré de parenté. Un **diagnostic pré-symptomatique** peut être proposé aux apparentés asymptomatiques qui le souhaitent. Le **cas index a l'obligation légale de permettre la transmission de cette information au reste de sa famille**. Pour cela, il peut soit assurer lui-même la diffusion de cette information génétique, ou s'il refuse de le faire lui-même, il peut autoriser le médecin prescripteur, le conseiller en génétique ou le généticien à réaliser cette diffusion après lui avoir donné les coordonnées de ses apparentés. Si la personne décède avant l'annonce du résultat ou avant d'avoir pu informer les membres de sa famille potentiellement concernés, le prescripteur procède à

l'information de ceux dont il possède les coordonnées, sauf si la personne s'était opposée antérieurement à être informée du résultat ou si elle s'était opposée antérieurement à ce que les membres de sa famille potentiellement concernés bénéficient de cette information.

Le même dépistage des apparentés est proposé aux sujets refusant l'analyse génétique après le conseil génétique.

La loi française ([loi de bioéthique](#), dernière révision en 2021) distingue un patient symptomatique et une personne asymptomatique. Tous les médecins ayant une expertise de la situation clinique peuvent prescrire une analyse génétique à un patient symptomatique. En revanche, les apparentés asymptomatiques doivent obligatoirement bénéficier d'un conseil génétique au sein d'une équipe pluridisciplinaire de prise en charge des sujets asymptomatiques. Un entretien avec un psychologue doit être proposé. Un délai de réflexion à la réalisation du test génétique ciblé peut être proposé à chaque apparenté. Les délais de rendus de résultats sont plus courts dans ce cas car le dépistage est ciblé. Deux prélèvements sont obligatoires afin de confirmer le résultat sur deux prélèvements indépendants.

Les **apparentés de patients porteurs de mutation d'un TRG** devraient être évalués par une équipe spécifique comprenant idéalement un pneumologue avec une expertise en PID, un généticien ou un conseiller en génétique, un hématologue, un hépatologue, un dermatologue et un psychologue. Il est souvent nécessaire de rencontrer rapidement les apparentés de patients atteints de FPF en raison d'une anxiété souvent importante liée à l'annonce du résultat génétique.

À ce jour, **il n'est pas proposé d'analyse génétique aux apparentés asymptomatiques de patients atteints de PID sans mutation identifiée chez le cas index**. Cette situation pourrait évoluer dans le futur.

Conformément à la [loi de bioéthique](#), **l'analyse génétique n'est pas effectuée chez les apparentés asymptomatiques mineurs, sauf si un bénéfice direct peut être démontré**. Pour les apparentés mineurs, une consultation avec un pédiatre référent dans cette pathologie et un généticien pourra être discutée en fonction de l'âge du cas index, pour ne pas méconnaître une forme symptomatique. Dans ces situations, un examen clinique, biologique ou radiologique peut être proposé sans analyse génétique.

Un diagnostic prénatal ou pré-implantatoire peut être discuté au cas par cas par un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN).

## 5.2 Évaluation des apparentés

Une évaluation est proposée à tous les apparentés au premier degré majeurs :

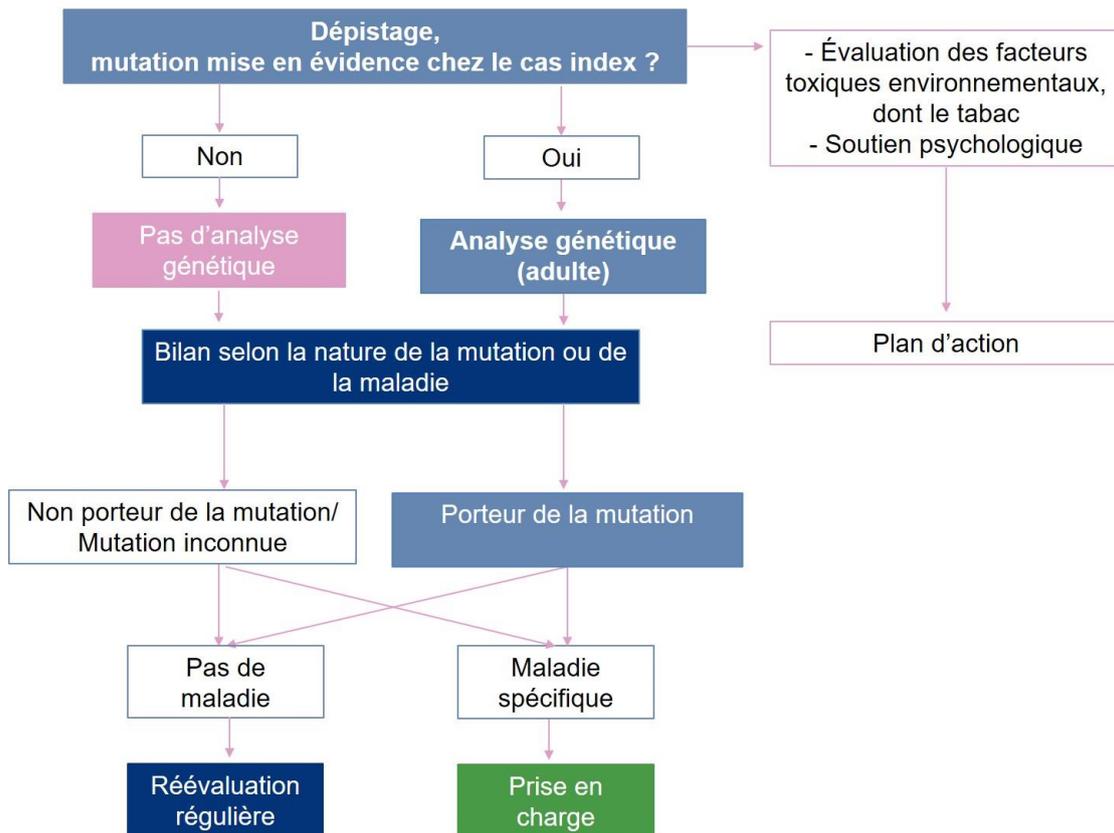
- qu'ils soient porteurs ou non du variant pathogène familial
- si une forme monogénique de fibrose pulmonaire est suspectée chez un patient (cas index) mais non expliquée sur le plan génétique du fait de l'absence d'ADN disponible ou en l'absence d'anomalie génétique mise en évidence.

Cette proposition repose sur la description de phénotype c'est-à-dire la mise en évidence de fibroses pulmonaires chez des apparentés de patients porteurs d'une mutation d'un TRG sans être eux-mêmes porteur de la mutation (voir [§3.2.2](#)) (**Figure 7**). Le rendu des résultats génétiques chez les non porteurs ne doit pas être minimisé et un soutien psychologique doit être systématiquement envisagé.

La première évaluation tente de déterminer le risque de maladie en fonction du gène impliqué et de l'arbre généalogique. L'examen clinique comprend une évaluation respiratoire, cutanée et abdominale. L'examen cutané recherche spécifiquement une canitie, une dystrophie unguéale, une leucoplasie buccale et une pigmentation anormale de la peau. L'examen abdominal recherche des signes évocateurs d'hypertension portale, comme une circulation veineuse collatérale abdominale ou une splénomégalie.

Cependant, avant de prescrire une évaluation à tous les membres de la famille, deux points doivent être pris en considération :

- 1) l'impact thérapeutique du diagnostic de PID asymptomatique** chez les porteurs de mutations est inconnu ;
- 2) l'impact psychologique du diagnostic de PID chez les apparentés** de patients atteints de fibrose pulmonaire ne doit pas être minimisé [173].



**Figure 7 : Algorithme de prise en charge génétique et somatique proposée aux apparentés asymptomatiques de patients porteurs de mutation d'un gène lié aux télomères.**

*Le bilan proposé comprend une prise de sang (numération formule sanguine et un bilan hépatique), des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) au moment du dépistage et un scanner thoracique en fonction de l'âge et des symptômes. L'âge optimal de réalisation des examens et le rythme de surveillance devra cependant être précisé dans le futur.*

### 5.2.1 Évaluation pulmonaire

#### ► Quand proposer un scanner thoracique chez les apparentés porteurs ou non de mutation?

Le scanner thoracique est l'examen de référence pour les PID. Il est souhaitable de limiter la répétition des scanners car l'impact à long terme de scanners répétés chez les porteurs de mutations dans des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN est inconnu.

La réalisation d'un scanner thoracique systématique chez les apparentés asymptomatiques de patients FPF révèle une PID chez 14 à 25% des personnes testées [74, 86]. L'impact du génotype sur la prévalence des anomalies tomodensitométriques est mal connu. Dans une cohorte américaine de porteurs de mutations *TERT*, aucun des patients de moins de 40 ans ne présentait de PID alors que la prévalence de la PID était supérieure à 60% après 60 ans [90]. À un âge médian de 50 ans, 79% des porteurs asymptomatiques de mutation de *TERT* présentaient des opacités évocatrices de PID [108]. L'âge de diagnostic de PID pourrait être plus jeune chez les patients porteurs de mutation de *TERC* que *TERT*, *PARN* ou *RTEL1*, en raison de phénomènes d'anticipation [7].

En pratique :

- Chez les patients symptomatiques un scanner sans injection en coupes fines (**PNDS FPI**) est systématiquement prescrit
- Chez les patients asymptomatiques, un scanner sans injection en coupes fines (**PNDS FPI**) est prescrit lorsque l'examen clinique est anormal (hippocratisme digital ou crépitants auscultatoires)
- Chez les patients asymptomatiques sans anomalies à l'examen clinique, nous proposons un scanner thoracique :
  - à partir de 40 ans, ou
  - 10 ans avant l'âge d'apparition de la PID chez le cas index.

En l'absence de PID sur le scanner, nous proposons de répéter le scanner thoracique 5 ans plus tard ou plus tôt en cas d'apparition de symptômes ou d'anomalies à l'examen clinique.

#### ► Faut-il effectuer des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) ?

Les EFR sont normales chez la plupart des apparentés, et le test ne doit pas être utilisé comme un outil de dépistage en raison de sa faible sensibilité mais plutôt comme un outil d'évaluation longitudinale [74, 86]. Ainsi dans une cohorte de 31 apparentés atteints de PID asymptomatique, seuls 4 (12,9%) présentaient une DLCO réduite [86]. L'épreuve d'exercice cardio-pulmonaire a aussi une faible sensibilité [86]. Les EFR peuvent être considérées comme un outil pour l'évaluation initiale qui permettra un suivi lors des évaluations ultérieures proposées à tous les apparentés, qu'une maladie soit initialement diagnostiquée ou non.

En revanche des EFR doivent être effectuées chez les patients symptomatiques ou lorsqu'une PID est diagnostiquée [74, 86].

**En pratique, nous proposons des EFR (spirométrie + DLCO) sans gaz du sang comme évaluation initiale pour tous les apparentés au moment du conseil génétique à partir de 18 ans. La gazométrie artérielle pourra être réalisée en cas de détection d'une PID.**

La réalisation de ces examens doit être accompagnée d'une **prise en charge psychologique**. En effet la mise en évidence d'anomalie asymptomatique peut faire regretter aux apparentés d'avoir réalisé un bilan [173].

#### ► Faut-il réaliser d'autres investigations respiratoires ?

Des biopsies transbronchiques réalisées dans une cohorte d'apparentés asymptomatiques ont révélé des anomalies dans 36% des cas. Cependant, dans cette même cohorte, il n'était pas observé de différence du nombre de cellules inflammatoires sur le lavage bronchoalvéolaire entre la population étudiée et les contrôles [74].

**Compte-tenu de leurs caractères invasifs, nous ne proposons pas d'endoscopie bronchique, de lavage bronchoalvéolaire, de biopsie transbronchique, de cryobiopsie ou de biopsie pulmonaire chirurgicale systématique pour les apparentés asymptomatiques, ayant un scanner normal, sauf dans le cadre d'une recherche.**

En revanche, si une PID est détectée par le dépistage, un bilan spécifique est nécessaire et pourra comporter des examens invasifs, en fonction de l'avis médical, et au cas par cas.

### 5.2.2 Évaluations extra-pulmonaires

Selon la nature de la mutation, les mêmes limites existent pour l'évaluation extra-pulmonaire que pour l'évaluation pulmonaire. Cependant, les tests sanguins de routine sont faciles à réaliser et à interpréter et les résultats devraient probablement être donnés par un médecin ayant une expertise spécifique de ces mutations. Ainsi, dans une cohorte de 20 apparentés asymptomatiques porteurs de mutation *TERT*, 4 (20%) présentaient une macrocytose et 1 (5%) une thrombocytopénie, mais aucun ne présentait une cytolyse hépatique [108].

**Compte tenu de ces résultats, nous proposons systématiquement une numération formule sanguine, un bilan hépatique, un fibroscan et une échographie abdominale à tous les apparentés de patients porteurs d'une mutation d'un TRG au moment du conseil génétique à partir de 18 ans.**

L'âge optimal de réalisation des examens et le rythme de surveillance devra être précisé dans le futur. Selon les antécédents familiaux, les symptômes, le gène et le type de mutation, une autre consultation spécialisée pourra être proposée.

### 5.3 Plan d'action

Dans tous les cas, les patients doivent être encouragés à éviter tous les facteurs toxiques - respiratoires, hépatiques ou médullaires - et notamment la fumée de tabac, les expositions toxiques environnementales en particulier professionnelles, l'alcool ou les médicaments cytotoxiques. Une modification de l'activité professionnelle peut être envisagée pour éviter les risques professionnels connus.

Concernant l'effet systémique et le risque d'anticipation des mutations des TRG, le conseil génétique doit intégrer une approche multidisciplinaire et être discuté au cas par cas.

## 6 Réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) génétiques

La prise en charge des patients et apparentés est complexe et requiert plusieurs expertises (pneumologique, génétique, pédiatrique, etc.) qui peuvent varier d'un patient ou d'une famille à une autre. Ainsi la filière RespiFIL organise des [RCP mensuelles](#) dédiées aux **fibroses pulmonaires d'origine génétique, ou suspectées d'être d'origine génétique**. Des RCP régionales pourraient se mettre en place dans le futur. Ces RCP réunissent des pneumologues spécialisés en PID et transplantation pulmonaire, des pédiatres spécialisés en PID, des généticiens, des radiologues, des anatomopathologistes et des psychologues. Des hématologues, des hépatologues, des dermatologues et des immunologistes participent à la discussion lorsque se pose une question spécifique [174].

Cette discussion pluridisciplinaire mensuelle tente de répondre pour chaque patient à trois questions :

- Quel est le diagnostic moléculaire ? Un variant génétique a-t-il été retenu et est-il pathogène ?
- Quelle est la meilleure thérapeutique ? Quel traitement peut être proposé pour la maladie pulmonaire (traitement antifibrosant, transplantation pulmonaire, allogreffe de moelle,

essai thérapeutique, autre) ?

- Comment conduire le conseil génétique dans cette famille ? Que proposer aux apparentés, et quel serait l'avis de la RCP si une demande de diagnostic prénatal au CPDPN était formulée par la famille ?

## 7 Conclusions, perspectives

Les FPF représentent jusqu'à 20% des fibroses pulmonaires et posent des problèmes spécifiques. Dans ces situations, les patients et leurs apparentés devraient bénéficier d'un conseil génétique spécifique. Une mutation est identifiée pour environ 35% des FPF. L'accès au plan France Médecine Génomique 2025 ([PFMG 2025](#)) devrait permettre d'identifier de nouveaux gènes par des séquençages de génome pour augmenter ce pourcentage et développer des thérapies ciblées. Ces progrès moléculaires s'accompagnent de questions spécifiques telles que l'interprétation des nombreux variants de signification inconnue identifiés en l'absence de test fonctionnel spécifique et facile à réaliser dans le cadre du soin. Chez les adultes, les variants rares les plus fréquemment détectés concernent les TRG. Au-delà de la connaissance physiopathologique, la mise en évidence de ces variants a des conséquences pratiques pour les patients. Par exemple, ces variants sont associés à des complications hématologiques après la transplantation pulmonaire et peuvent nécessiter une adaptation du traitement immunosuppresseur, mais sont également associés à un risque de pathologies pneumologiques ou extra-pneumologiques pouvant varier y compris au sein d'une même famille. Les variants des SRG, bien que beaucoup moins fréquents, représentent la seconde étiologie génétique des FPF, caractérisées par un âge de survenue de la maladie plus précoce (pédiatrique ou avant 50 ans).

Des essais cliniques seront nécessaires pour évaluer les options thérapeutiques pour ces patients en fonction du génotype. Compte-tenu de la rareté de ces maladies et des niveaux de preuves scientifiques actuellement limités pour mettre en place des recommandations spécifiques, des collaborations internationales sont nécessaires.

## Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par les Prs Raphaël Borie et Bruno Crestani, Centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares (OrphaLung), hôpital Bichat – Claude-Bernard (Assistance publique - Hôpitaux de Paris, AP-HP).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

- Pr Benoit ARVEILER, biologiste, CHU Bordeaux
- Dr Emmanuelle BOURRAT, dermatologue, hôpital Robert-Debré (AP-HP)
- Pr Philippe BONNIAUD, pneumologue, CHU Dijon
- Dr Diane BOUVRY, pneumologue, hôpital Avicenne (AP-HP)
- Dr Vincent BUNEL, pneumologue, hôpital Bichat - Claude-Bernard (AP-HP)
- Pr Jacques CADRANEL, pneumologue, hôpital Tenon (AP-HP)
- Pr Vincent COTTIN, pneumologue, hôpital Louis Pradel, Lyon
- Pr Caroline KANNENGIESSER, biologiste, généticien moléculaire, hôpital Bichat - Claude-Bernard (AP-HP)
- Mme Cécile GUERIN, conseillère en génétique, hôpital Bichat - Claude-Bernard (AP-HP)
- Pr Pascale FANEN, biologiste, hôpital Henri Mondor (AP-HP)
- Dr Marie Louise FREMOND, pédiatre, hôpital Necker-Enfants Malades (AP-HP)
- M. Jean-Michel FOURRIER, président de l'Association Fibroses Pulmonaires France (AFPF)
- Pr Stéphane JOUNEAU, pneumologue, CHU Rennes
- Pr Ralph EPAUD, pédiatre, hôpital intercommunal de Créteil
- Pr Alice HADCHOUEL, pédiatre, hôpital Necker-Enfants Malades (AP-HP)
- Mme Albane LASSUS, psychologue, hôpital Bichat - Claude-Bernard (AP-HP)
- Dr Marie LEGENDRE, biologiste, hôpital Armand Trousseau (AP-HP)
- Dr Aurélie PLESSIER, gastro-entérologue et hépatologue, hôpital Beaujon (AP-HP)
- Pr David MONTANI, pneumologue, hôpital Bicêtre (AP-HP)
- Dr Nadia NATHAN, pédiatre, hôpital Armand Trousseau (AP-HP)
- Pr Hilario NUNES, pneumologue, hôpital Avicenne (AP-HP)
- Dr Flore SICRE DE FONTBRUNE, hématologue, hôpital Saint-Louis (AP-HP)
- Dr Lidwine WEMEAU-STERVINO, pneumologue, CHU Lille

### Remerciements

Nous remercions Céline LUSTREMANT et Meryem SARI HASSOUN (RespiFIL) pour leur aide à la réalisation de ce PNDS.

### Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet de l'HAS.

## Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge du patient sont multidisciplinaires, et doivent être effectués au sein des centres de référence (coordonnateur, constitutifs) ou de compétence régionaux ou d'une structure hospitalière ayant une expérience des PID et disposant d'une discussion multidisciplinaire dédiée aux PID.

### Centres de référence des maladies pulmonaires rares de l'adulte (OrphaLung)

Centre	Adresse	Médecin coordonnateur	Téléphone secrétariat
<b>Centre de référence coordonnateur</b>	<b>Hospices Civils de Lyon (HCL)</b> Hôpital Louis Pradel (Bâtiment A4) 28 avenue du Doyen Lépine 69677 LYON Cedex	Pr Vincent COTTIN	04 27 85 77 00
<b>Centres de référence constitutifs</b>	<b>Bobigny (AP-HP)</b> Hôpital Avicenne 125 rue de Stalingrad 93000 BOBIGNY	Pr Hilario NUNES	01 48 95 51 29
	<b>Dijon</b> Hôpital François Mitterrand CHU Dijon-Bourgogne 14 rue Gaffarel 21079 DIJON	Pr Philippe BONNIAUD	03 20 44 59 48
	<b>Lille</b> Institut Cœur-Poumon Bd du Professeur Jules Leclercq 59037 LILLE	Pr Cécile CHENIVESSE	03 20 44 59 48
	<b>Paris (AP-HP)</b> <b>Hôpital Bichat – Claude Bernard</b> 46 rue Henri Huchard 75018 PARIS	Pr Bruno CRESTANI	01 40 25 68 00
	<b>Hôpital Pitié – Salpêtrière</b> (Syndrome d'Ondine de l'Adulte) 47-83 boulevard de l'Hôpital 75651 PARIS cedex 13	Pr Christian STRAUS	01 42 17 85 78
	<b>Hôpital Tenon</b> 4 rue de la Chine 75970 PARIS Cedex	Pr Jacques CADRANEL	01 56 01 61 47
<b>Centres de compétence</b>	<b>Besançon</b> Hôpital Jean-Minjoz 3 boulevard Alexandre Fleming 25030 BESANÇON Cedex	Dr Anne GONDOUIN	03 81 66 88 02
	<b>Bordeaux</b> Hôpital du Haut Levêque 1 avenue Magellan 33604 PESSAC Cedex	Dr Elodie BLANCHARD	05 57 65 63 38
	<b>Caen</b> Hôpital Côte de Nacre Avenue de la Côte de Nacre 14033 CAEN Cedex 5	Pr Emmanuel BERGOT	02 31 06 46 77
	<b>Grenoble</b> Hôpital Michallon – Site Nord	Dr Sébastien QUETANT	04 76 76 54 67

<i>Centre</i>	<i>Adresse</i>	<i>Médecin coordonnateur</i>	<i>Téléphone secrétariat</i>
<b>Centres de compétence</b>	Boulevard de la Chantourne 38043 LA TRONCHE Cedex 9		
	<b>Le Kremlin-Bicêtre</b> Hôpital Bicêtre (AP-HP) 78, rue du Général Leclerc 94275 LE KREMLIN BICETRE	Pr David MONTANI	01 45 21 79 76
	<b>Marseille</b> Hôpital Nord (AP-HM) Chemin des Bourelly 13915 MARSEILLE Cedex 20	Pr Martine REYNAUD- GAUBERT	04 91 96 61 45 /46 /47
	<b>Montpellier</b> Hôpital Arnaud de Villeneuve 371 avenue Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER Cedex 5	Pr Arnaud BOURDIN	04 67 33 60 91
	<b>Nancy</b> Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY	Dr Emmanuel GOMEZ	03 83 15 40 21
	<b>Nice</b> Hôpital Pasteur 30 voie Romaine 06001 NICE Cedex 1	Pr Charles-Hugo MARQUETTE	04 92 03 88 83
	<b>Paris (AP-HP)</b> Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) 20 Rue Leblanc 75015 PARIS	Pr Olivier SANCHEZ	01 56 09 20 00
	<b>Reims</b> Hôpital Maison Blanche 45 rue Cognacq-Jay 51092 REIMS Cedex	Pr François LEBARGY	03 26 78 76 14
	<b>Rennes</b> Hôpital Pontchaillou 2 rue Henri Le Guilloux 35033 RENNES Cedex 09	Pr Stéphane JOUNEAU	02 99 28 24 78
	<b>Rouen</b> Hôpital Charles Nicolle 1 rue Germont 76031 ROUEN Cedex	Dr Mathieu SALAUN	02 32 88 82 47
	<b>Strasbourg</b> Nouvel Hôpital civil 1 place de l'hôpital – BP 426 67091 STRASBOURG Cedex	Dr Sandrine HIRSCHI	03 69 55 06 46
	<b>Toulouse</b> Hôpital Larrey 24 chemin de Pouvoirville TSA 30030 31059 TOULOUSE Cedex 9	Dr Grégoire PREVOT	05 67 77 17 09
	<b>Tours</b> Hôpital Bretonneau 2 boulevard Tonnellé 37044 TOURS Cedex 9	Pr Sylvain MARCHAND-ADAM	02 47 47 37 87

## Centres de référence des maladies respiratoires rares de l'enfant (RespiRare)

Centre	Adresse	Médecin coordonnateur	Téléphone secrétariat
<b>Centre de référence coordonnateur</b>	<b>Hôpital Armand Trousseau (AP-HP)</b> 26, Avenue du Docteur Netter 75012 Paris	Pr Annick CLEMENT	01 44 73 66 18
<b>Centres de référence constitutifs</b>	<b>Créteil</b> Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil 40 Avenue de Verdun 94010 CRÉTEIL CEDEX	Pr Ralph EPAUD	01 57 02 20 71
	<b>Paris (AP-HP)</b> Hôpital Necker-Enfants Malades (AP-HP) 149 rue de Sèvres 75743 PARIS	Pr Christophe DELACOURT	01 44 49 57 44
<b>Centres de compétence</b>	<b>Anger</b> CHU d'Angers Site Larrey 4 rue Larrey 49100 Angers	Dr Françoise Troussier	02 41 35 36 37
	<b>Besançon</b> Hôpital Jean Minjoz 3 boulevard Fleming 25030 BESANÇON CEDEX	Dr Marie-Laure Dalphin	03 81 66 82 02
	<b>Bordeaux</b> GH Pellegrin Place Amélie Raba-Léon 33076 BORDEAUX CEDEX	Dr Stéphane Debelleix	05 56 79 87 37
	<b>Brest</b> Hôpital Morvan 2 Avenue Foch 29200 BREST	Dr Pierrick Cros	02 98 22 33 33
<b>Centres de compétence</b>	<b>Caen</b> Hôpital Clémenceau Avenue Georges Clémenceau 14033 CAEN Cedex	Pr Jacques Brouard	02 31 27 25 94
	<b>Clermont-Ferrand</b> Hôpital d'Estaing 1, Place Lucie Aubrac 63003 CLERMONT-FERRAND CEDEX 1	Dr Carole Egron	04 73 75 00 50
	<b>Dijon</b> Hôpital Bocage Central 14 Rue Paul Gaffarel 21079 DIJON Cedex	Dr Stéphanie Perez Martin	03 80 29 37 72
	<b>Grenoble</b> Hôpital Couple Enfant Boulevard de la Chantourne - CS10217 38043 GRENOBLE CEDEX 9	Dr Églantine Hullo	04 76 76 93 83
	<b>La Réunion</b> CHU site Félix Guyon (Saint Denis) 45 Allée des Topazes 97400 Saint-Denis	Dr Elsa Gachelin	02 62 90 50 51

<i>Centre</i>	<i>Adresse</i>	<i>Médecin coordonnateur</i>	<i>Téléphone secrétariat</i>
<b>Centres de compétence</b>	<b>La Réunion</b> CHU site Sud (Saint Pierre) 97 avenue François Mitterrand 97410 La Réunion	Dr Caroline Perisson	02 62 35 90 04
	<b>Lille</b> Hôpital Jeanne de Flandre Avenue Eugène Avinée 59037 LILLE CEDEX	Dr Caroline Thumerelle	03 20 44 46 67
	<b>Limoges</b> Hôpital de la mère et de l'enfant 8 avenue Dominique Larrey 87000 Limoges	Dr Céline Menetrey	05 55 05 66 66
	<b>Lyon</b> CHU de Lyon GH Est Hôpital Femme Mère Enfant 59 Boulevard Pinel 69677 BRON CEDEX	Pr Philippe Reix	04 27 85 62 11
	<b>Marseille</b> Hôpital de la Timone 264 rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE CEDEX 5	Pr Jean-Christophe Dubus	04 91 38 67 39
	<b>Montpellier</b> Hôpital Arnaud de Villeneuve 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER cedex 5	Dr Marie-Catherine Renoux	04 67 33 67 33
	<b>Nancy</b> Hôpital de Brabois Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-LÈS- NANCY CEDEX	Dr Cyril Schweitzer	03 83 15 48 70
	<b>Nantes</b> Hôpital Mère-Enfant 7, quai Moncousu 44093 NANTES cedex	Dr Tiphaine Bihouée	02 40 08 35 30
	<b>Nice</b> CHU-LENVAL 57 Avenue de la Californie 6002 NICE Cedex 03	Dr Lisa Giovannini- Chami	04 92 03 05 67
	<b>Paris (AP-HP)</b> Hôpital Robert Debré 48 boulevard Sérurier 75019 PARIS	Dr Véronique Houdouin	01 40 03 22 34
	<b>Poitiers</b> CHU de Poitiers - la Milettrie 2 rue de la Milettrie 86000 Poitiers	Dr Diana Potop	05 49 44 44 44
	<b>Reims</b> American Memorial Hospital CHU de Reims 47 Rue Cognacq Jay 51092 REIMS CEDEX	Dr Katia Bessasi Kabouya	03 26 78 91 56
	<b>Rennes</b> Hôpital Sud 16 Boulevard de Bulgarie 35203 RENNES Cedex 2	Dr Clémentine Vigier	02 99 26 67 45

Centre	Adresse	Médecin coordonnateur	Téléphone secrétariat
	<b>Rouen</b> Hôpital Charles Nicolle 1 Rue de Germont 76031 ROUEN CEDEX	Pr Christophe Marguet	02 32 88 84 58
	<b>Strasbourg</b> Hôpital de HautePierre 1 Avenue Molière 67200 STRASBOURG	Dr Laurence Weiss	03 88 12 77 85
	<b>Toulouse</b> CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants 330 Avenue de Grande Bretagne TSA 70034 31059 TOULOUSE Cedex 9	Dr Géraldine Labouret	05 34 55 85 86
	<b>Tours</b> Hôpital de Clocheville 49 Boulevard Béranger - Boîte 28 37044 TOURS Cedex 9	Dr Isabelle Gibertini	02 47 47 38 19

### Associations de patients

	Association Fibroses Pulmonaires France (AFPP) <a href="https://fpi-asso.com/">https://fpi-asso.com/</a>
	Genespoir (albinisme) <a href="http://www.genespoir.fr">www.genespoir.fr</a>
	Telomero Asso <a href="https://www.telomero-asso.fr/">https://www.telomero-asso.fr/</a>
	Association Française des Pneumopathies Interstitielles de l'Enfant (AFPIE) <a href="http://www.pneumopathie-interstitielle.fr/">http://www.pneumopathie-interstitielle.fr/</a>
	Ensemble pour pedro <a href="http://ensemblepourpedro.simplesite.com/">http://ensemblepourpedro.simplesite.com/</a>
	Alliance maladies rares <a href="http://www.alliance-maladies-rares.org/">http://www.alliance-maladies-rares.org/</a>
	Maladies rares info services <a href="http://www.maladiesraresinfo.org/">http://www.maladiesraresinfo.org/</a>
	Alliance européenne non gouvernementale d'associations de malades <a href="https://www.eurordis.org/fr">https://www.eurordis.org/fr</a>

**Vivre avec une maladie rare** (<http://parcourssantevie.maladiesraresinfo.org>) : cette infographie sur le parcours de santé et de vie est structurée autour de 10 grandes thématiques :

- Être soigné à l'hôpital / en ville
- Vivre avec son handicap
- Poursuivre sa scolarité
- Mener sa vie professionnelle
- Connaître les établissements d'accueil et d'accompagnement
- Se déplacer en transports
- Évoluer au quotidien
- Accompagner un malade comme aidant
- S'informer : où s'adresser ?

### Liens utiles pour les professionnels de santé et les patients

	<p>Centre de référence des maladies pulmonaires rares  <a href="http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr">www.maladies-pulmonaires-rares.fr</a></p>
	<p>Filière de santé des maladies respiratoires rares  <a href="https://respifil.fr/">https://respifil.fr/</a></p>
	<p>Portail Européen d'informations sur les maladies rares et les médicaments orphelins en accès libre  <a href="https://www.orpha.net/">https://www.orpha.net/</a>  <a href="#">Document d'information sur la FPI</a></p>

## Annexe 3. Laboratoires de biologie médicale contribuant au diagnostic des FP monogéniques

Vous trouverez ci-dessous les laboratoires de référence et autres laboratoires experts prenant en charge les diagnostics moléculaires des fibroses pulmonaires monogéniques.

Les coordonnées et les autres informations utiles sont consultables sur [Orphanet](http://Orphanet).

### Laboratoires de génétique

Hôpital	Laboratoire	Adresse	Biologistes	Coordonnées (téléphone et email)	Offre génétique/Panel
Hôpital Bichat - Claude Bernard (AP-HP)	LBMR téloméropathie	Service de Génétique Hôpital Bichat-Claude Bernard 46 rue Henri Huchard, 75877 Paris Cedex 18	Pr Caroline KANNENGIESSER  Dr Ibrahima BA	Tél. 01 40 25 85 52 Secrétariat : 01 40 25 88 51/ 85 51  <a href="mailto:caroline.kannengiesser@aphp.fr">caroline.kannengiesser@aphp.fr</a> <a href="mailto:ibrahima.ba@ap.fr">ibrahima.ba@ap.fr</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Télomères</li> <li>Interféronopathie</li> <li>Hemransky Pudlak</li> <li>Autres gènes rares</li> </ul>
CHU Bordeaux	Laboratoire génétique biologique	Service de génétique médicale Hôpital Pellegrin 1 place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux Cedex	Pr Benoit ARVEILER	Tél. 05 57 82 03 55 Secrétariat : 05 56 79 59 81  <a href="mailto:benoit.arveiler@chu-bordeaux.fr">benoit.arveiler@chu-bordeaux.fr</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HPS</li> </ul>
CHU Lille	Unité Fonctionnelle de Génopathies	Centre de Biologie Pathologie Génétique CHRU Lille Bd du Professeur J. Leclercq, 59037 Lille cedex	Dr Nicolas POTTIER	<a href="mailto:nicolas.pottier@chu-lille.fr">nicolas.pottier@chu-lille.fr</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Surfactant</li> <li>Télomères</li> </ul>
Hôpital Henri Mondor (AP-HP)	LBMR surfactant	Laboratoire de génétique Hôpital Hôpital Henri Mondor (AP-HP) 1, rue Gustave Eiffel, 94010 Créteil Cedex	Pr Pascale FANEN Dr Alix DE BECDELIEVRE	Tél. 01 49 81 28 61 Fax : 01 49 81 22 19  <a href="mailto:pascale.fanen@aphp.fr">pascale.fanen@aphp.fr</a> <a href="mailto:alix.de-becdelievre@aphp.fr">alix.de-becdelievre@aphp.fr</a> ,	<ul style="list-style-type: none"> <li>Surfactant</li> <li>Télomères</li> <li>Interféronopathie</li> <li>Protéinoase alvéolaire</li> <li>Autres gènes rares</li> </ul>
Hôpital Armand Trousseau (AP-HP)	LBMR surfactant	UF Génétique moléculaire Hôpital Armand Trousseau (AP-HP) 26 avenue du Docteur Arnold Netter, 75571 Paris 12	Pr Serge AMSELEM  Dr Marie LEGENDRE	Tél. 01 44 73 52 95 Fax : 01 44 73 52 19  <a href="mailto:secret.genetiquemoleculaire@aphp.fr">secret.genetiquemoleculaire@aphp.fr</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Surfactant</li> <li>Interféronopathie</li> <li>Protéinoase alvéolaire</li> </ul>

## Analyse fonctionnelle

Hôpital	Laboratoire	Adresse	Biologistes	Coordonnées (téléphone et email)	Offre génétique/Panel
Hôpital Robert Debré (AP-HP)	Service d'Hématologie Biologique- Secteur de Cytométrie en Flux	Hôpital Robert Debré (AP-HP) 48 boulevards Séruriers-75019 Paris Cedex	Dr Elodie LAINEY	Tél. 01 40 03 41 40 <a href="mailto:elodie.lainey@aphp.fr">elodie.lainey@aphp.fr</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Taille des télomères en Flow FISH</li> </ul>
Institut Imagine	Laboratoire Neurogénétique et neuroinflammation	Institut Imagine 24 Bd du Montparnasse, 75015 Paris	Pr Yannick CROW Dr Marie Louise FREMOND	<a href="mailto:yanickcrow@mac.com">yanickcrow@mac.com</a> <a href="mailto:marie-louise.fremond@aphp.fr">marie-louise.fremond@aphp.fr</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Signature interféron</li> <li>Séquençage ciblé COPA/STING exome (laboratoire de recherche)</li> </ul>
Hospices civils de Lyon (HCL)	Service d'Immunologie Biologique	Centre de Biologie Sud, Hopital Lyon Sud 165 chemin du grand revoyet 69310 Pierre Bénite	Dr Sébastien VIEL Dr Lorna GARNIER	<a href="mailto:sebastien.viel@chu-lyon.fr">sebastien.viel@chu-lyon.fr</a> <a href="mailto:lorna.garnier@chu-lyon.fr">lorna.garnier@chu-lyon.fr</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Signature interféron</li> </ul>
Hôpital Armand Trousseau (AP-HP)	UMR_S933 (Inserm, Sorbonne Université)	UF Génétique moléculaire Hôpital Armand Trousseau (AP-HP) 26 avenue du Docteur Arnold Netter, 75571 Paris 12	Pr Serge AMSELEM Dr Marie LEGENDRE Dr Nadia NATHAN	Tél. 01 44 73 52 95 Fax : 01 44 73 52 19 <a href="mailto:serge.amselem@inserm.fr">serge.amselem@inserm.fr</a> <a href="mailto:marie.legendre@aphp.fr">marie.legendre@aphp.fr</a> <a href="mailto:nadia.nathan@aphp.fr">nadia.nathan@aphp.fr</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Etude <i>in vitro</i> des conséquences fonctionnelles des mutations des gènes du surfactant</li> </ul>
Hôpital Henri Mondor (AP-HP)	Plate-forme de génétique fonctionnelle	DMU de Biologie-Pathologie Hôpital Hôpital Henri Mondor (AP-HP) 1, rue Gustave Eiffel, 94010 Créteil Cedex	Pr Pascale FANEN Dr Alix DE BECDELIEVRE	Tél. 01 49 81 48 22 <a href="mailto:pascale.fanen@aphp.fr">pascale.fanen@aphp.fr</a> <a href="mailto:alix.de-becdelievre@aphp.fr">alix.de-becdelievre@aphp.fr</a> ,	<ul style="list-style-type: none"> <li>Etude minigène des anomalies d'épissage des gènes.</li> </ul>

## Références bibliographiques

1. Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ, Xing C, Raghu G, Weissler JC, Rosenblatt RL, Shay JW, Garcia CK. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 7552–7557.
2. Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, Alder JK, Ingersoll RG, Markin C, Lawson WE, Xie M, Vulto I, Phillips JA 3rd, Lansdorp PM, Greider CW, Loyd JE. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1317–1326.
3. Stanley SE, Gable DL, Wagner CL, Carlile TM, Hanumanthu VS, Podlevsky JD, Khalil SE, DeZern AE, Rojas-Duran MF, Applegate CD, Alder JK, Parry EM, Gilbert WV, Armanios M. Loss-of-function mutations in the RNA biogenesis factor NAF1 predispose to pulmonary fibrosis-emphysema. *Sci Transl Med* 2016; 8: 351ra107.
4. Mercier S, Küry S, Salort-Campana E, Magot A, Agbim U, Besnard T, Bodak N, Bou-Hanna C, Bréhéret F, Brunelle P, Caillon F, Chabrol B, Cormier-Daire V, David A, Eymard B, Faivre L, Figarella-Branger D, Fleurence E, Ganapathi M, Gherardi R, Goldenberg A, Hamel A, Igual J, Irvine AD, Israël-Biet D, Kannengiesser C, Laboisie C, Caignec CL, Mahé J-Y, Mallet S, et al. Expanding the clinical spectrum of hereditary fibrosing poikiloderma with tendon contractures, myopathy and pulmonary fibrosis due to FAM111B mutations. *Orphanet J. Rare Dis.* 2015; 10: 135.
5. Picard C, Thouvenin G, Kannengiesser C, Dubus JC, Jeremiah N, Rieux-Laucat F, Crestani B, Belot A, Thivolet-Bejui F, Secq V, Menard C, Reynaud-Gaubert M, Reix P. Severe Pulmonary Fibrosis as the First Manifestation of Interferonopathy (TMEM173 Mutation). *Chest* 2016; 150: e65-71.
6. Watkin LB, Jessen B, Wiszniewski W, Vece TJ, Jan M, Sha Y, Thamsen M, Santos-Cortez RL, Lee K, Gambin T, Forbes LR, Law CS, Stray-Pedersen A, Cheng MH, Mace EM, Anderson MS, Liu D, Tang LF, Nicholas SK, Nahmod K, Makedonas G, Canter DL, Kwok PY, Hicks J, Jones KD, Penney S, Jhangiani SN, Rosenblum MD, Dell SD, Waterfield MR, et al. COPA mutations impair ER-Golgi transport and cause hereditary autoimmune-mediated lung disease and arthritis. *Nat Genet* 2015; 47: 654–660.
7. Newton CA, Batra K, Torrealba J, Kozlitina J, Glazer CS, Aravena C, Meyer K, Raghu G, Collard HR, Garcia CK. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur Respir J* 2016; 48: 1710–1720.
8. Ballerie A, Nimubona S, Meunier C, Gutierrez FL, Desrues B, Delaval P, Jouneau S. Association of pulmonary alveolar proteinosis and fibrosis: patient with GATA2 deficiency. *Eur Respir J* 2016; 48: 1510–1514.
9. Kroner C, Wittmann T, Reu S, Teusch V, Klemme M, Rauch D, Hengst M, Kappler M, Cobanoglu N, Sismanlar T, Aslan AT, Campo I, Proesmans M, Schaible T, Terheggen-Lagro S, Regamey N, Eber E, Seidenberg J, Schwerk N, Aslanidis C, Lohse P, Brasch F, Zarbock R, Griese M. Lung disease caused by ABCA3 mutations. *Thorax* 2016; 72: 213–220.
10. Kroner C, Reu S, Teusch V, Schams A, Grimmelt AC, Barker M, Brand J, Gappa M, Kitz R, Kramer BW, Lange L, Lau S, Pfannenstiel C, Proesmans M, Seidenberg J, Sismanlar T, Aslan AT, Werner C, Zielen S, Zarbock R, Brasch F, Lohse P, Griese M. Genotype alone does not predict the clinical course of SFTPC deficiency in paediatric patients. *Eur Respir J* 2015; 46: 197–206.
11. Legendre M, Butt A, Borie R, Debray MP, Bouvry D, Filhol-Blin E, Desroziers T, Nau V, Copin B, Dastot-Le Moal F, Héry M, Duquesnoy P, Allou N, Bergeron A, Bermudez J, Cazes A, Chene AL, Cottin V, Crestani B, Dalphin JC, Dombret C, Doray B, Dupin C, Giraud V,

- Gondouin A, Gouya L, Israël-Biet D, Kannengiesser C, Le Borgne A, Leroy S, et al. Functional assessment and phenotypic heterogeneity of SFTPA1 and SFTPA2 mutations in interstitial lung diseases and lung cancer. *Eur Respir J* 2020; 56: 2002806.
12. van der Vis JJ, van der Smagt JJ, Hennekam FAM, Grutters JC, van Moorsel CHM. Pulmonary Fibrosis and a TERT Founder Mutation With a Latency Period of 300 Years. *Chest* 2020; 158: 612–619.
  13. Borie R, Kannengiesser C, Sicre de Fontbrune F, Gouya L, Nathan N, Crestani B. Management of suspected monogenic lung fibrosis in a specialised centre. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 28446600.
  14. van Moorsel CHM, van der Vis JJ, Grutters JC. Genetic disorders of the surfactant system: focus on adult disease. *Eur. Respir. Rev.* 2021; 30: 200085.
  15. Borie R, Tabeze L, Thabut G, Nunes H, Cottin V, Marchand-Adam S, Prevot G, Tazi A, Cadranel J, Mal H, Wemeau-Stervinou L, Bergeron Lafaurie A, Israel-Biet D, Picard C, Reynaud Gaubert M, Jouneau S, Naccache JM, Mankikian J, Menard C, Cordier JF, Valeyre D, Reocreux M, Grandchamp B, Revy P, Kannengiesser C, Crestani B. Prevalence and characteristics of TERT and TERC mutations in suspected genetic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2016; 48: 1721–1731.
  16. Newton CA, Batra K, Torrealba J, Kozlitina J, Glazer CS, Aravena C, Meyer K, Raghu G, Collard HR, Garcia CK. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur. Respir. J.* 2016; 48: 1710–1720.
  17. Borie R, Bouvry D, Cottin V, Gauvain C, Cazes A, Debray M-P, Cadranel J, Dieude P, Degot T, Dominique S, Gamez AS, Jaillet M, Juge P-A, Londono-Vallejo A, Mailleux A, Mal H, Boileau C, Menard C, Nunes H, Prevot G, Quetant S, Revy P, Traclet J, Wemeau-Stervinou L, Wislez M, Kannengiesser C, Crestani B. Regulator of telomere length 1 (RTEL1) mutations are associated with heterogeneous pulmonary and extra-pulmonary phenotypes. *Eur. Respir. J.* 2019; 53.
  18. Philippot Q, Kannengiesser C, Debray MP, Gauvain C, Ba I, Vieri M, Gondouin A, Naccache J-M, Reynaud-Gaubert M, Uzunhan Y, Bondue B, Israël-Biet D, Dieudé P, Fourrage C, Lainey E, Manali E, Papiris S, Wemeau L, Hirschi S, Mal H, Nunes H, Schlemmer F, Blanchard E, Beier F, Cottin V, Crestani B, Borie R, OrphaLung Network. Interstitial lung diseases associated with mutations of poly(A)-specific ribonuclease: A multicentre retrospective study. *Respirology* 2022; 27: 226–235.
  19. Stuart BD, Choi J, Zaidi S, Xing C, Holohan B, Chen R, Choi M, Dharwadkar P, Torres F, Girod CE, Weissler J, Fitzgerald J, Kershaw C, Klesney-Tait J, Mageto Y, Shay JW, Ji W, Bilguvar K, Mane S, Lifton RP, Garcia CK. Exome sequencing links mutations in PARN and RTEL1 with familial pulmonary fibrosis and telomere shortening. *Nat. Genet.* 2015; 47: 512–517.
  20. Cogan JD, Kropski JA, Zhao M, Mitchell DB, Rives L, Markin C, Garnett ET, Montgomery KH, Mason WR, McKean DF, Powers J, Murphy E, Olson LM, Choi L, Cheng D-S, Blue EM, Young LR, Lancaster LH, Steele MP, Brown KK, Schwarz MI, Fingerlin TE, Schwartz DA, Lawson WE, Loyd JE, Zhao Z, Phillips JA, Blackwell TS. Rare Variants in *RTEL1* Are Associated with Familial Interstitial Pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191: 646–655.
  21. Kannengiesser C, Borie R, Ménard C, Réocreux M, Nitschké P, Gazal S, Mal H, Taillé C, Cadranel J, Nunes H, Valeyre D, Cordier JF, Callebaut I, Boileau C, Cottin V, Grandchamp B, Revy P, Crestani B. Heterozygous RTEL1 mutations are associated with familial pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2015; 46: 474–485.
  22. Kropski JA, Reiss S, Markin C, Brown KK, Schwartz DA, Schwarz MI, Loyd JE, Phillips JA, Blackwell TS, Cogan JD. Rare Genetic Variants in *PARN* Are Associated with Pulmonary

- Fibrosis in Families. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196: 1481–1484.
23. Hisata S, Sakaguchi H, Kanegane H, Hidaka T, Shiihara J, Ichinose M, Kojima S, Nukiwa T, Ebina M. A Novel Missense Mutation of *DKC1* In Dyskeratosis Congenita With Pulmonary Fibrosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. Off. J. WASOG* 2013; 30: 221–225.
  24. Kropski JA, Mitchell DB, Markin C, Polosukhin VV, Choi L, Johnson JE, Lawson WE, Phillips JA, Cogan JD, Blackwell TS, Loyd JE. A novel dyskerin (*DKC1*) mutation is associated with familial interstitial pneumonia. *Chest* 2014; 146: e1–e7.
  25. Alder JK, Stanley SE, Wagner CL, Hamilton M, Hanumanthu VS, Armanios M. Exome sequencing identifies mutant *TINF2* in a family with pulmonary fibrosis. *Chest* 2015; 147: 1361–1368.
  26. Hoffman TW, van der Vis JJ, van Oosterhout MF, van Es HW, van Kessel DA, Grutters JC, van Moorsel CH. *TINF2* Gene Mutation in a Patient with Pulmonary Fibrosis. *Case Rep Pulmonol* 2016; 2016: 1310862.
  27. Yamaguchi H, Inokuchi K, Takeuchi J, Tamai H, Mitamura Y, Kosaka F, Ly H, Dan K. Identification of *TINF2* gene mutations in adult Japanese patients with acquired bone marrow failure syndromes. *Br. J. Haematol.* 2010; 150: 725–727.
  28. Kannengiesser C, Manali ED, Revy P, Callebaut I, Ba I, Borgel A, Oudin C, Haritou A, Kolilekas L, Malagari K, Borie R, Lainey E, Boileau C, Crestani B, Papiris SA. First heterozygous *NOP10* mutation in familial pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2020; 55: 1902465.
  29. Benyelles M, O'Donohue M-F, Kermasson L, Lainey E, Borie R, Lagresle-Peyrou C, Nunes H, Cazelles C, Fourrage C, Ollivier E, Marcais A, Gamez A-S, Morice-Picard F, Caillaud D, Pottier N, Ménard C, Ba I, Fernandes A, Crestani B, de Villartay J-P, Gleizes P-E, Callebaut I, Kannengiesser C, Revy P. *NHP2* deficiency impairs rRNA biogenesis and causes pulmonary fibrosis and Høyeraal–Hreidarsson syndrome. *Hum. Mol. Genet.* 2020; 29: 907–922.
  30. Hoffman TW, van der Vis JJ, van der Smagt JJ, Massink MPG, Grutters JC, van Moorsel CHM. Pulmonary fibrosis linked to variants in the *ACD* gene, encoding the telomere protein TPP1. *Eur. Respir. J.* 2019; 54.
  31. Stanley SE, Gable DL, Wagner CL, Carlile TM, Hanumanthu VS, Podlevsky JD, Khalil SE, DeZern AE, Rojas-Duran MF, Applegate CD, Alder JK, Parry EM, Gilbert WV, Armanios M. Loss-of-function mutations in the RNA biogenesis factor *NAF1* predispose to pulmonary fibrosis–emphysema. *Sci. Transl. Med.* 2016; 8: 351ra107-351ra107.
  32. Gable DL, Gaysinskaya V, Atik CC, Talbot CC, Kang B, Stanley SE, Pugh EW, Amat-Codina N, Schenk KM, Arcasoy MO, Brayton C, Florea L, Armanios M. *ZCCHC8*, the nuclear exosome targeting component, is mutated in familial pulmonary fibrosis and is required for telomerase RNA maturation. *Genes Dev.* 2019; 33: 1381–1396.
  33. Kelich J, Aramburu T, van der Vis JJ, Showe L, Kossenkov A, van der Smagt J, Massink M, Schoemaker A, Hennekam E, Veltkamp M, van Moorsel CHM, Skordalakes E. Telomere dysfunction implicates *POT1* in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Exp. Med.* 2022; 219: e20211681.
  34. Nathan N, Giraud V, Picard C, Nunes H, Dastot-Le Moal F, Copin B, Galeron L, De Ligniville A, Kuziner N, Reynaud-Gaubert M, Valeyre D, Couderc L-J, Chinet T, Borie R, Crestani B, Simansour M, Nau V, Tissier S, Duquesnoy P, Mansour-Hendili L, Legendre M, Kannengiesser C, Coulomb-L'Hermine A, Gouya L, Amselem S, Clement A. Germline *SFTPA1* mutation in familial idiopathic interstitial pneumonia and lung cancer. *Hum. Mol. Genet.* 2016; 25: 1457–1467.

35. van Moorsel CH, Ten Klooster L, van Oosterhout MF, de Jong PA, Adams H, Wouter van Es H, Ruven HJ, van der Vis JJ, Grutters JC. SFTPA2 Mutations in Familial and Sporadic Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 1249–1252.
36. Wang Y, Kuan PJ, Xing C, Cronkhite JT, Torres F, Rosenblatt RL, DiMaio JM, Kinch LN, Grishin NV, Garcia CK. Genetic Defects in Surfactant Protein A2 Are Associated with Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer. *Am. J. Hum. Genet.* 2009; 84: 52–59.
37. Nogee LM, Dunbar AE, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 573–579.
38. Van Moorsel CHM, Grutters JC, De Jong PA. SFTPC mutations in patients with familial pulmonary fibrosis: Combined with emphysema? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 1113–1114.
39. Devriendt K, Vanhole C, Matthijs G, de Zegher F. Deletion of thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1317–1318.
40. Nattes E, Lejeune S, Carsin A, Borie R, Gibertini I, Balinotti J, Nathan N, Marchand-Adam S, Thumerelle C, Fauroux B, Bosdure E, Houdouin V, Delestrain C, Louha Malek, Couderc R, De Becdelievre A, Fanen P, Funalot B, Crestani B, Deschildre A, Dubus J-C, Epaud R. Heterogeneity of lung disease associated with NK2 homeobox 1 mutations. *Respir. Med.* 2017; 129: 16–23.
41. Klay D, Platenburg M, van Rijswijk R, Grutters JC, van Moorsel CHM. ABCA3 mutations in adult pulmonary fibrosis patients: a case series and review of literature. *Curr Opin Pulm Med* 2020; 26: 293–301.
42. Wambach JA, Casey AM, Fishman MP, Wegner DJ, Wert SE, Cole FS, Hamvas A, Nogee LM. Genotype-phenotype correlations for infants and children with ABCA3 deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189: 1538–1543.
43. Young LR, Nogee LM, Barnett B, Panos RJ, Colby TV, Deutsch GH. Usual interstitial pneumonia in an adolescent with ABCA3 mutations. *Chest* 2008; 134: 192–195.
44. Epaud R, Delestrain C, Louha M, Simon S, Fanen P, Tazi A. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome associated with ABCA3 mutations. *Eur Respir J* 2014; 43: 638–641.
45. El-Chemaly S, Young LR. Hermansky-Pudlak Syndrome. *Clin. Chest Med.* 2016; 37: 505–511.
46. Picard C, Thouvenin G, Kannengiesser C, Dubus J-C, Jeremiah N, Rieux-Laucat F, Crestani B, Belot A, Thivolet-Béjui F, Secq V, Ménard C, Reynaud-Gaubert M, Reix P. Severe Pulmonary Fibrosis as the First Manifestation of Interferonopathy (TMEM173 Mutation). *Chest* 2016; 150: e65–e71.
47. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, Yang D, Ramsey SE, Sanchez GAM, Tenbrock K, Wittkowski H, Jones OY, Kuehn HS, Lee C-CR, DiMattia MA, Cowen EW, Gonzalez B, Palmer I, DiGiovanna JJ, Biancotto A, Kim H, Tsai WL, Trier AM, Huang Y, Stone DL, Hill S, Kim HJ, St Hilaire C, Gurprasad S, Plass N, Chapelle D, Horkayne-Szakaly I, Foell D, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 507–518.
48. Watkin LB, Jessen B, Wiszniewski W, Vece TJ, Jan M, Sha Y, Thamsen M, Santos-Cortez RLP, Lee K, Gambin T, Forbes LR, Law CS, Stray-Pedersen A, Cheng MH, Mace EM, Anderson MS, Liu D, Tang LF, Nicholas SK, Nahmod K, Makedonas G, Canter DL, Kwok P-Y, Hicks J, Jones KD, Penney S, Jhangiani SN, Rosenblum MD, Dell SD, Waterfield MR, et al. COPA mutations impair ER-Golgi transport and cause hereditary autoimmune-mediated lung

- disease and arthritis. *Nat. Genet.* 2015; 47: 654–660.
49. Cho K, Yamada M, Agematsu K, Kanegane H, Miyake N, Ueki M, Akimoto T, Kobayashi N, Ikemoto S, Tanino M, Fujita A, Hayasaka I, Miyamoto S, Tanaka-Kubota M, Nakata K, Shiina M, Ogata K, Minakami H, Matsumoto N, Ariga T. Heterozygous Mutations in OAS1 Cause Infantile-Onset Pulmonary Alveolar Proteinosis with Hypogammaglobulinemia. *Am. J. Hum. Genet.* 2018; 102: 480–486.
  50. Heterozygous OAS1 gain-of-function variants cause an autoinflammatory immunodeficiency - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jan 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34145065/>.
  51. Vavassori S, Chou J, Faletti LE, Haunerding V, Opitz L, Joset P, Fraser CJ, Prader S, Gao X, Schuch LA, Wagner M, Hoefele J, Maccari ME, Zhu Y, Elakis G, Gabbett MT, Forstner M, Omran H, Kaiser T, Kessler C, Olbrich H, Frosk P, Almutairi A, Platt CD, Elkins M, Weeks S, Rubin T, Planas R, Marchetti T, Koovely D, et al. Multisystem inflammation and susceptibility to viral infections in human ZNFX1 deficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 148: 381–393.
  52. Hadchouel A, Drummond D, Pontoizeau C, Aoust L, Hurtado Nedelec M-M, El Benna J, Gachelin E, Perisson C, Vigier C, Schiff M, Lacaille F, Molina TJ, Berteloot L, Renolleau S, Ottolenghi C, Tréluyer J-M, de Blic J, Delacourt C. Methionine supplementation for multi-organ dysfunction in MetRS-related pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2021; : 2101554.
  53. Schuch LA, Forstner M, Rapp CK, Li Y, Smith DEC, Mendes MI, Delhommel F, Sattler M, Emiralioğlu N, Taskiran EZ, Orhan D, Kiper N, Rohlf M, Jeske T, Hastreiter M, Gerstlauer M, Torrent-Vernetta A, Moreno-Galdó A, Kammer B, Brasch F, Reu-Hofer S, Griese M. FARS1-related disorders caused by bi-allelic mutations in cytosolic phenylalanyl-tRNA synthetase genes: Look beyond the lungs! *Clin. Genet.* 2021; 99: 789–801.
  54. Hildebrandt J, Yalcin E, Bresser H-G, Cinel G, Gappa M, Haghighi A, Kiper N, Khalilzadeh S, Reiter K, Sayer J, Schwerek N, Sibbersen A, Van Daele S, Nübling G, Lohse P, Griese M. Characterization of CSF2RA mutation related juvenile pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J. Rare Dis.* 2014; 9: 171.
  55. Suzuki T, Maranda B, Sakagami T, Catellier P, Couture CY, Carey BC, Chalk C, Trapnell BC. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by recessive CSF2RB mutations. *Eur Respir J* 2011; 37: 201–204.
  56. Rapp CK, Van Dijck I, Laugwitz L, Boon M, Briassoulis G, Ilia S, Kammer B, Reu S, Hornung S, Buchert R, Sofan L, Froukh T, Witters P, Rymen D, Haack TB, Proesmans M, Griese M. Expanding the phenotypic spectrum of FINCA (fibrosis, neurodegeneration, and cerebral angiomas) syndrome beyond infancy. *Clin. Genet.* 2021; 100: 453–461.
  57. Schuchman EH. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007; 30: 654–663.
  58. Levran O, Desnick RJ, Schuchman EH. Niemann-Pick disease: a frequent missense mutation in the acid sphingomyelinase gene of Ashkenazi Jewish type A and B patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1991; 88: 3748–3752.
  59. Ballerie A, Nimubona S, Meunier C, Gutierrez FL, Desrues B, Delaval P, Jouneau S. Association of pulmonary alveolar proteinosis and fibrosis: patient with GATA2 deficiency. *Eur. Respir. J.* 2016; 48: 1510–1514.
  60. Jouneau S, Ballerie A, Kerjouan M, Demant X, Blanchard E, Lederlin M. Haemodynamically proven pulmonary hypertension in a patient with GATA2 deficiency-associated pulmonary alveolar proteinosis and fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2017; 49.

61. Corut A, Senyigit A, Ugur SA, Altin S, Ozcelik U, Calisir H, Yildirim Z, Gocmen A, Tolun A. Mutations in SLC34A2 cause pulmonary alveolar microlithiasis and are possibly associated with testicular microlithiasis. *Am. J. Hum. Genet.* 2006; 79: 650–656.
62. Mercier S, Küry S, Salort-Campana E, Magot A, Agbim U, Besnard T, Bodak N, Bou-Hanna C, Bréhéret F, Brunelle P, Caillon F, Chabrol B, Cormier-Daire V, David A, Eymard B, Faivre L, Figarella-Branger D, Fleurence E, Ganapathi M, Gherardi R, Goldenberg A, Hamel A, Igual J, Irvine AD, Israël-Biet D, Kannengiesser C, Laboisie C, Le Caignec C, Mahé J-Y, Mallet S, et al. Expanding the clinical spectrum of hereditary fibrosing poikiloderma with tendon contractures, myopathy and pulmonary fibrosis due to FAM111B mutations. *Orphanet J. Rare Dis.* 2015; 10: 135.
63. Mercier S, Küry S, Shaboodien G, Houniet DT, Khumalo NP, Bou-Hanna C, Bodak N, Cormier-Daire V, David A, Faivre L, Figarella-Branger D, Gherardi RK, Glen E, Hamel A, Laboisie C, Le Caignec C, Lindenbaum P, Magot A, Munnich A, Mussini J-M, Pillay K, Rahman T, Redon R, Salort-Campana E, Santibanez-Koref M, Thauvin C, Barbarot S, Keavney B, Bézieau S, Mayosi BM. Mutations in FAM111B cause hereditary fibrosing poikiloderma with tendon contracture, myopathy, and pulmonary fibrosis. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 93: 1100–1107.
64. Nir V, Ilivtky A, Hakim F, Yoseph RB, Gur M, Mandel H, Bentur L. Pulmonary manifestations of prolidase deficiency. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51: 1229–1233.
65. Cottin V, Nasser M, Traclet J, Chalabreysse L, Lèbre AS, Si-Mohamed S, Philit F, Thivolet-Béjui F. Prolidase deficiency: a new genetic cause of combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in the adult. *Eur Respir J* 2020; 55.
66. McManus DT, Moore R, Hill CM, Rodgers C, Carson DJ, Love AH. Necropsy findings in lysinuric protein intolerance. *J. Clin. Pathol.* 1996; 49: 345–347.
67. Mauhin W, Habarou F, Gobin S, Servais A, Brassier A, Grisel C, Roda C, Pinto G, Moshous D, Ghalim F, Krug P, Deltour N, Pontoizeau C, Dubois S, Assoun M, Galmiche L, Bonnefont J-P, Ottolenghi C, de Blic J, Arnoux J-B, de Lonlay P. Update on Lysinuric Protein Intolerance, a Multi-faceted Disease Retrospective cohort analysis from birth to adulthood. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017; 12: 3.
68. Hartmannová H, Piherová L, Tauchmannová K, Kidd K, Acott PD, Crocker JFS, Oussedik Y, Mallet M, Hodaňová K, Stránecký V, Přistoupilová A, Barešová V, Jedličková I, Živná M, Sovová J, Hůlková H, Robins V, Vrbacký M, Pecina P, Kaplanová V, Houštěk J, Mráček T, Thibeault Y, Bleyer AJ, Kmoch S. Acadian variant of Fanconi syndrome is caused by mitochondrial respiratory chain complex I deficiency due to a non-coding mutation in complex I assembly factor NDUFAF6. *Hum. Mol. Genet.* 2016; 25: 4062–4079.
69. Goto M. Werner's syndrome: from clinics to genetics. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2000; 18: 760–766.
70. Goletto T, Crockett F, Aractingi S, Toper C, Senet P, Cadranet J, Naccache J-M. Interstitial Lung Disease in Werner Syndrome: A Case Report of a 55-Year-Old Male Patient. *Case Rep. Pulmonol.* 2015; 2015: 1–3.
71. Al-Mutairy EA, Imtiaz FA, Khalid M, Al Qattan S, Saleh S, Mahmoud LM, Al-Saif MM, Al-Haj L, Al-Enazi A, AlJebreen AM, Mohammed SF, Mobeireek AF, Alkattan K, Chisti MA, Luzina IG, Al-Owain M, Weheba I, Abdelsayed AM, Ramzan K, Janssen LJ, Conca W, Alaiya A, Collison KS, Meyer BF, Atamas SP, Khabar KS, Hasday JD, Al-Mohanna F. An atypical pulmonary fibrosis is associated with co-inheritance of mutations in the calcium binding protein genes S100A3 and S100A13. *Eur. Respir. J.* 2019; 54: 1802041.
72. Zhang D, Povysil G, Kobeissy PH, Li Q, Wang B, Amelotte M, Jaouadi H, Newton CA, Maher TM, Molyneaux PL, Noth I, Martinez FJ, Raghu G, Todd JL, Palmer SM, Haefliger C, Platt A,

- Petrovski S, Garcia JA, Goldstein DB, Garcia CK. Rare and Common Variants in KIF15 Contribute to Genetic Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; .
73. Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax* 2002; 57: 338–342.
74. Kropski JA, Pritchett JM, Zoz DF, Crossno PF, Markin C, Garnett ET, Degryse AL, Mitchell DB, Polosukhin VV, Rickman OB, Choi L, Cheng DS, McConaha ME, Jones BR, Gleaves LA, McMahon FB, Worrell JA, Solus JF, Ware LB, Lee JW, Massion PP, Zaynagetdinov R, White ES, Kurtis JD, Johnson JE, Groshong SD, Lancaster LH, Young LR, Steele MP, Phillips Ii JA, et al. Extensive Phenotyping of Individuals At-risk for Familial Interstitial Pneumonia Reveals Clues to the Pathogenesis of Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 191: 417–426.
75. Garcia-Sancho C, Buendia-Roldan I, Fernandez-Plata MR, Navarro C, Perez-Padilla R, Vargas MH, Loyd JE, Selman M. Familial pulmonary fibrosis is the strongest risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2011; 105: 1902–1907.
76. Scholand MB, Coon H, Wolff R, Cannon-Albright L. Use of a genealogical database demonstrates heritability of pulmonary fibrosis. *Lung* 2013; 191: 475–481.
77. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, Brown KK, Herron A, Slifer SH, Burch LH, Wahidi MM, Phillips JA 3rd, Sporn TA, McAdams HP, Schwarz MI, Schwartz DA. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1146–1152.
78. Collopy LC, Walne AJ, Cardoso S, de la Fuente J, Mohamed M, Toriello H, Tamary H, Ling AJ, Lloyd T, Kassam R, Tummala H, Vulliamy TJ, Dokal I. Triallelic and epigenetic-like inheritance in human disorders of telomerase. *Blood* 2015; 126: 176–184.
79. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, Goldin JG, Hansell DM, Inoue Y, Johkoh T, Nicholson AG, Knight SL, Raoof S, Richeldi L, Ryerson CJ, Ryu JH, Wells AU. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6: 138–153.
80. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, Behr J, Cottin V, Danoff SK, Morell F, Flaherty KR, Wells A, Martinez FJ, Azuma A, Bice TJ, Bouros D, Brown KK, Collard HR, Duggal A, Galvin L, Inoue Y, Jenkins RG, Johkoh T, Kazerooni EA, Kitaichi M, Knight SL, Mansour G, Nicholson AG, Pipavath SNJ, Buendía-Roldán I, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198: e44–e68.
81. Lee HY, Seo JB, Steele MP, Schwarz MI, Brown KK, Loyd JE, Talbert JL, Schwartz DA, Lynch DA. High-resolution CT scan findings in familial interstitial pneumonia do not conform to those of idiopathic interstitial pneumonia. *Chest* 2012; 142: 1577–1583.
82. Leslie KO, Cool CD, Sporn TA, Curran-Everett D, Steele MP, Brown KK, Wahidi MM, Schwartz DA. Familial idiopathic interstitial pneumonia: histopathology and survival in 30 patients. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 1366–1376.
83. Ravaglia C, Tomassetti S, Gurioli C, Piciocchi S, Dubini A, Casoni GL, Romagnoli M, Carloni A, Tantalocco P, Buccioli M, Chilosi M, Poletti V. Features and outcome of familial idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31: 28–36.
84. Fernandez BA, Fox G, Bhatia R, Sala E, Noble B, Denic N, Fernandez D, Duguid N, Dohey A, Kamel F, Edwards L, Mahoney K, Stuckless S, Parfrey PS, Woods MO. A Newfoundland cohort of familial and sporadic idiopathic pulmonary fibrosis patients: clinical and genetic

- features. *Respir Res* 2012; 13: 64.
85. Cutting CC, Bowman WS, Dao N, Pugashetti JV, Garcia CK, Oldham JM, Newton CA. Family History of Pulmonary Fibrosis Predicts Worse Survival in Patients With Interstitial Lung Disease. *Chest* 2021; 159: 1913–1921.
  86. Rosas IO, Ren P, Avila NA, Chow CK, Franks TJ, Travis WD, McCoy JP Jr, May RM, Wu HP, Nguyen DM, Arcos-Burgos M, MacDonald SD, Gochuico BR. Early interstitial lung disease in familial pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 698–705.
  87. Mathai SK, Humphries S, Kropski JA, Blackwell TS, Powers J, Walts AD, Markin C, Woodward J, Chung JH, Brown KK, Steele MP, Loyd JE, Schwarz MI, Fingerlin T, Yang IV, Lynch DA, Schwartz DA. MUC5B variant is associated with visually and quantitatively detected preclinical pulmonary fibrosis. *Thorax* 2019; 74: 1131–1139.
  88. Armanios M. Syndromes of telomere shortening. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2009; 10: 45–61.
  89. Grill S, Nandakumar J. Molecular mechanisms of telomere biology disorders. *J. Biol. Chem.* 2020; 296: 100064.
  90. Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Katzenstein AL, Godwin JD, Raghu G, Glazer CS, Rosenblatt RL, Girod CE, Garrity ER, Xing C, Garcia CK. Telomere lengths, pulmonary fibrosis and telomerase (TERT) mutations. *PLoS One* 2010; 5: e10680.
  91. Alder JK, Hanumanthu VS, Strong MA, DeZern AE, Stanley SE, Takemoto CM, Danilova L, Applegate CD, Bolton SG, Mohr DW, Brodsky RA, Casella JF, Greider CW, Jackson JB, Armanios M. Diagnostic utility of telomere length testing in a hospital-based setting. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2018; 115: E2358–E2365.
  92. Snetselaar R, van Moorsel CH, Kazemier KM, van der Vis JJ, Zanen P, van Oosterhout MF, Grutters JC. Telomere length in interstitial lung diseases. *Chest* 2015; 148: 1011–1018.
  93. Gutierrez-Rodriguez F, Santana-Lemos BA, Scheucher PS, Alves-Paiva RM, Calado RT. Direct comparison of flow-FISH and qPCR as diagnostic tests for telomere length measurement in humans. *PLoS One* 2014; 9: e113747.
  94. Cronkhite JT, Xing C, Raghu G, Chin KM, Torres F, Rosenblatt RL, Garcia CK. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 729–737.
  95. Haque S, Rakieh C, Marriage F, Ho P, Gorodkin R, Teh LS, Snowden N, Day PJ, Bruce IN. Shortened telomere length in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1319–1323.
  96. Hou L, Andreotti G, Baccarelli AA, Savage S, Hoppin JA, Sandler DP, Barker J, Zhu ZZ, Hoxha M, Dioni L, Zhang X, Koutros S, Freeman LE, Alavanja MC. Lifetime pesticide use and telomere shortening among male pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Env. Health Perspect* 2013; 121: 919–924.
  97. Alder JK, Guo N, Kembou F, Parry EM, Anderson CJ, Gorgy AI, Walsh MF, Sussan T, Biswal S, Mitzner W, Tudor RM, Armanios M. Telomere length is a determinant of emphysema susceptibility. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 904–912.
  98. van der Vis JJ, van der Smagt JJ, van Batenburg AA, Goldschmeding R, van Es HW, Grutters JC, van Moorsel CHM. Pulmonary fibrosis in non-mutation carriers of families with short telomere syndrome gene mutations. *Respirology* 2021; 26: 1160–1170.

99. Alder JK, Cogan JD, Brown AF, Anderson CJ, Lawson WE, Lansdorp PM, Phillips JA 3rd, Loyd JE, Chen JJ, Armanios M. Ancestral mutation in telomerase causes defects in repeat addition processivity and manifests as familial pulmonary fibrosis. *PLoS Genet* 2011; 7: e1001352.
100. Gansner JM, Rosas IO, Ebert BL. Pulmonary fibrosis, bone marrow failure, and telomerase mutation. *N Engl J Med* 2012; 366: 1551–1553.
101. Gorgy AI, Jonassaint NL, Stanley SE, Koteish A, DeZern AE, Walter JE, Sopha SC, Hamilton JP, Hoover-Fong J, Chen AR, Anders RA, Kamel IR, Armanios M. Hepatopulmonary syndrome is a frequent cause of dyspnea in the short telomere disorders. *Chest* 2015; 148: 1019–1026.
102. Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis--FDA review of pirfenidone and nintedanib. *N Engl J Med* 2015; 372: 1189–1191.
103. Justet A, Klay D, Porcher R, Cottin V, Ahmad K, Molina Molina M, Nunes H, Reynaud-Gaubert M, Naccache JM, Manali E, Froidure A, Jouneau S, Wemeau L, Andrejak C, Gondouin A, Hirschi S, Blanchard E, Bondue B, Bonniaud P, Tromeur C, Prévot G, Marchand-Adam S, Funke-Chambour M, Gamez AS, Ba I, Papiris S, Grutters J, Crestani B, Van Moersel C, Kannengiesser C, et al. Safety and efficacy of pirfenidone and nintedanib in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and carrying a telomere related gene mutation. *Eur. Respir. J.* 2020; 57: 2003198.
104. Dessen A, Abbas AR, Cabanski C, Reeder J, Ramalingam TR, Neighbors M, Bhangale TR, Brauer MJ, Hunkapiller J, Reeder J, Mukhyala K, Cuenco K, Tom J, Cowgill A, Vogel J, Forrest WF, Collard HR, Wolters PJ, Kropski JA, Lancaster LH, Blackwell TS, Arron JR, Yaspan BL. Analysis of protein-altering variants in telomerase genes and their association with MUC5B common variant status in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a candidate gene sequencing study. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6: 603–614.
105. El-Chemaly S, Ziegler SG, Calado RT, Wilson KA, Wu HP, Haughey M, Peterson NR, Young NS, Gahl WA, Moss J, Gochuico BR. Natural history of pulmonary fibrosis in two subjects with the same telomerase mutation. *Chest* 2011; 139: 1203–1209.
106. Vulliamy T, Dokal I. Dyskeratosis congenita. *Semin. Hematol.* 2006; 43: 157–166.
107. Savage S, Cook EF. Dyskeratosis Congenita and Telomere Biology Disorders: Diagnosis and Management Guidelines. *Dyskeratosis Congenita Outreach I*, editor. 2015.
108. Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Yilmaz C, Brewington C, Wang R, Xing C, Hsia CC, Garcia CK. Subclinical lung disease, macrocytosis, and premature graying in kindreds with telomerase (TERT) mutations. *Chest* 2011; 140: 753–763.
109. de Leon AD, Cronkhite JT, Katzenstein AL a, Godwin JD, Raghu G, Glazer CS, Rosenblatt RL, Girod CE, Garrity ER, Xing C, Garcia CK. Telomere lengths, pulmonary fibrosis and telomerase (TERT) Mutations. *PLoS ONE* 2010; 5: e10680.
110. 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: 5607–5611.
111. Papiris SA, Tsigiotis P, Kannengiesser C, Kolilekas L, Gkirkas K, Papaioannou AI, Revy P, Giouleka P, Papadaki G, Kagouridis K, Pappa V, Borie R, Boileau C, Bouros D, Crestani B, Manali ED. Myelodysplastic syndromes and idiopathic pulmonary fibrosis: a dangerous liaison. *Respir. Res.* 2019; 20: 182.
112. Calado RT, Regal JA, Kleiner DE, Schrumph DS, Peterson NR, Pons V, Chanock SJ, Lansdorp PM, Young NS. A spectrum of severe familial liver disorders associate with telomerase mutations. *PLoS One* 2009; 4: e7926.

113. Hartmann D, Srivastava U, Thaler M, Kleinhans KN, N’Kontchou G, Scheffold A, Bauer K, Kratzer RF, Kloos N, Katz SF, Song Z, Begus-Nahrman Y, Kleger A, von Figura G, Strnad P, Lechel A, Gunes C, Potthoff A, Deterding K, Wedemeyer H, Ju Z, Song G, Xiao F, Gillen S, Schrezenmeier H, Mertens T, Ziol M, Friess H, Jarek M, Manns MP, et al. Telomerase gene mutations are associated with cirrhosis formation. *Hepatology* 2011; 53: 1608–1617.
114. Alder JK, Stanley SE, Wagner CL, Hamilton M, Hanumanthu VS, Armanios M. Exome Sequencing Identifies Mutant TINF2 in a Family With Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2015; 147: 1361–1368.
115. Borie R, Kannengiesser C, Sicre de Fontbrune F, Boutboul D, Tabeze L, Brunet-Possenti F, Lainey E, Debray MP, Cazes A, Crestani B. Pneumocystosis revealing immunodeficiency secondary to TERC mutation. *Eur. Respir. J.* 2017; 50: 1701443.
116. Fragkiadaki P, Nikitovic D, Kalliantasi K, Sarandi E, Thanasoula M, Stivaktakis PD, Nepka C, Spandidos DA, Tosounidis T, Tsatsakis A. Telomere length and telomerase activity in osteoporosis and osteoarthritis. *Exp. Ther. Med.* 2020; 19: 1626–1632.
117. Savage SA, Alter BP. The role of telomere biology in bone marrow failure and other disorders. *Mech Ageing Dev* 2008; 129: 35–47.
118. Schratz K, Haley L, Danoff SK, Blackford B, DeZern, Gocke C, Duffield A, Armanios M. Cancer Spectrum and Outcomes in the Mendelian Short Telomere Syndromes [Internet]. *Blood* 2020 [cited 2020 Jun 30]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32076714/>.
119. Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, Biancotto A, Weinstein B, Chen C, Hardy N, Mihalek AD, Lingala S, Kim YJ, Yao J, Jones E, Gochuico BR, Heller T, Wu CO, Calado RT, Scheinberg P, Young NS. Danazol Treatment for Telomere Diseases. *N Engl J Med* 2016; 374: 1922–1931.
120. Bersani FS, Lindqvist D, Mellon SH, Penninx BW, Verhoeven JE, Revesz D, Reus VI, Wolkowitz OM. Telomerase activation as a possible mechanism of action for psychopharmacological interventions. *Drug Discov Today* 2015; 20: 1305–1309.
121. Nagpal N, Wang J, Zeng J, Lo E, Moon DH, Luk K, Braun RO, Burroughs LM, Keel SB, Reilly C, Lindsley RC, Wolfe SA, Tai AK, Cahan P, Bauer DE, Fong YW, Agarwal S. Small-Molecule PAPD5 Inhibitors Restore Telomerase Activity in Patient Stem Cells. *Cell Stem Cell* 2020; .
122. Alder JK, Sutton RM, Iasella CJ, Nouraie M, Koshy R, Hannan SJ, Chan EG, Chen X, Zhang Y, Brown M, Popescu I, Veatch M, Saul M, Berndt A, Methé BA, Morris A, Pilewski JM, Sanchez PG, Morrell MR, Shapiro SD, Lindell KO, Gibson KF, Kass DJ, McDyer JF. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis enriches for individuals with telomere-mediated disease. *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.* 2021; : S1053-2498(21)02584-5.
123. Petrovski S, Todd JL, Durham MT, Wang Q, Chien JW, Kelly FL, Frankel C, Mebane CM, Ren Z, Bridgers J, Urban TJ, Malone CD, Finlen Copeland A, Brinkley C, Allen AS, O’Riordan T, McHutchison JG, Palmer SM, Goldstein DB. An Exome Sequencing Study to Assess the Role of Rare Genetic Variation in Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 82–93.
124. Borie R, Kannengiesser C, Hirschi S, Le Pavec J, Mal H, Bergot E, Jouneau S, Naccache JM, Revy P, Boutboul D, Peffault de la Tour R, Wemeau-Stervinou L, Philit F, Cordier JF, Thabut G, Crestani B, Cottin V, Groupe d’Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines P. Severe hematologic complications after lung transplantation in patients with telomerase complex mutations. *J Heart Lung Transpl.* 2015; 34: 538–546.
125. Silhan LL, Shah PD, Chambers DC, Snyder LD, Riise GC, Wagner CL, Hellstrom-Lindberg E, Orens JB, Mewton JF, Danoff SK, Arcasoy MO, Armanios M. Lung transplantation in telomerase mutation carriers with pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2014; 44: 178–187.

126. Tokman S, Singer JP, Devine MS, Westall GP, Aubert JD, Tamm M, Snell GI, Lee JS, Goldberg HJ, Kukreja J, Golden JA, Leard LE, Garcia CK, Hays SR. Clinical outcomes of lung transplant recipients with telomerase mutations. *J Heart Lung Transpl.* 2015; 34: 1318–1324.
127. Swaminathan AC, Neely ML, Frankel CW, Kelly FL, Petrovski S, Durheim MT, Bush E, Snyder L, Goldstein DB, Todd JL, Palmer SM. Lung Transplant Outcomes in Pulmonary Fibrosis Patients with Telomere-Related Gene Variants. *Chest* 2019; 156: 477–485.
128. Popescu I, Mannem H, Winters SA, Hoji A, Silveira F, McNally E, Pipeling MR, Lendermon EA, Morrell MR, Pilewski JM, Hanumanthu VS, Zhang Y, Gulati S, Shah PD, Isabella CJ, Ensor CR, Armanios M, McDyer JF. Impaired CMV Immunity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Lung Transplant Recipients with Short Telomeres. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 199: 362–376.
129. Phillips-Houlbracq M, Mal H, Cottin V, Gauvain C, Beier F, Sicre de Fontbrune F, Sidali S, Mornex JF, Hirschi S, Roux A, Weisenburger G, Roussel A, Wémeau-Stervinou L, Le Pavec J, Pison C, Marchand Adam S, Froidure A, Lazor R, Naccache J-M, Jouneau S, Nunes H, Reynaud-Gaubert M, Le Borgne A, Boutboul D, Ba I, Boileau C, Crestani B, Kannengiesser C, Borie R, OrphaLung Network. Determinants of survival after lung transplantation in telomerase-related gene mutation carriers: A retrospective cohort. *Am. J. Transplant.* 2021; 22: 1236–1244.
130. Newton CA, Kozlitina J, Lines JR, Kaza V, Torres F, Garcia CK. Telomere length in patients with pulmonary fibrosis associated with chronic lung allograft dysfunction and post-lung transplantation survival. *J. Heart Lung Transplant.* Elsevier Inc.; 2017; 36: 845–853.
131. Whitsett JA, Wert SE, Weaver TE. Alveolar surfactant homeostasis and the pathogenesis of pulmonary disease. *Annu Rev Med* 2010; 61: 105–119.
132. Flamein F, Riffault L, Muselet-Charlier C, Pernelle J, Feldmann D, Jonard L, Durand-Schneider AM, Coulomb A, Maurice M, Nogee LM, Inagaki N, Amselem S, Dubus JC, Rigourd V, Bremont F, Marguet C, Brouard J, de Blic J, Clement A, Epaud R, Guillot L. Molecular and cellular characteristics of ABCA3 mutations associated with diffuse parenchymal lung diseases in children. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 765–775.
133. Guillot L, Carre A, Szinnai G, Castanet M, Tron E, Jaubert F, Broutin I, Counil F, Feldmann D, Clement A, Polak M, Epaud R. NKX2-1 mutations leading to surfactant protein promoter dysregulation cause interstitial lung disease in “Brain-Lung-Thyroid Syndrome.” *Hum Mutat* 2010; 31: E1146-62.
134. Brasch F, Griese M, Tredano M, Johnen G, Ochs M, Rieger C, Mulugeta S, Muller KM, Bahuau M, Beers MF. Interstitial lung disease in a baby with a de novo mutation in the SFTPC gene. *Eur Respir J* 2004; 24: 30–39.
135. Manali ED, Legendre M, Nathan N, Kannengiesser C, Coulomb-L’Hermine A, Tsiligiannis T, Tomos P, Griese M, Borie R, Clement A, Amselem S, Crestani B, Papis SA. Bi-allelic missense ABCA3 mutations in a patient with childhood ILD who reached adulthood. *ERJ Open Res.* 2019; 5.
136. van Moorsel CH, van Oosterhout MF, Barlo NP, de Jong PA, van der Vis JJ, Ruven HJ, van Es HW, van den Bosch JM, Grutters JC. 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: 1419–1425.
137. Cottin V, Reix P, Khouatra C, Thivolet-Bejui F, Feldmann D, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome associated with familial SFTPC mutation. *Thorax* 2011; 66: 918–919.

138. Mechri M, Epaud R, Emond S, Coulomb A, Jaubert F, Tarrant A, Feldmann D, Flamein F, Clement A, de Blic J, Taam RA, Brunelle F, le Pointe HD. 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: 1021–1029.
139. Thouvenin G, Abou Taam R, Flamein F, Guillot L, Le Bourgeois M, Reix P, Fayon M, Counil F, Depontbriand U, Feldmann D, Pointe HD, de Blic J, Clement A, Epaud R. Characteristics of disorders associated with genetic mutations of surfactant protein C. *Arch Child* 2010; 95: 449–454.
140. Kröner C, Wittmann T, Reu S, Teusch V, Klemme M, Rauch D, Hengst M, Kappler M, Cobanoglu N, Sismanlar T, Aslan AT, Campo I, Proesmans M, Schaible T, Terheggen-Lagro S, Regamey N, Eber E, Seidenberg J, Schwerk N, Aslanidis C, Lohse P, Brasch F, Zarbock R, Griese M. Lung disease caused by ABCA3 mutations. *Thorax* 2017; 72: 213–220.
141. Park JS, Choi YJ, Kim YT, Park S, Chae J-H, Park JD, Cho YJ, Kim W-S, Seong M-W, Park S-H, Kwon D, Chung DH, Suh DI. Pediatric Case Report on an Interstitial Lung Disease with a Novel Mutation of SFTPC Successfully Treated with Lung Transplantation. *J. Korean Med. Sci.* 2018; 33: e159.
142. Eldridge WB, Zhang Q, Faro A, Sweet SC, Eghtesady P, Hamvas A, Cole FS, Wambach JA. Outcomes of Lung Transplantation for Infants and Children with Genetic Disorders of Surfactant Metabolism. *J. Pediatr.* 2017; 184: 157-164.e2.
143. Kinting S, Li Y, Forstner M, Delhommel F, Sattler M, Griese M. Potentiation of ABCA3 lipid transport function by ivacaftor and genistein. *J. Cell. Mol. Med.* 2019; 23: 5225–5234.
144. Forstner M, Lin S, Yang X, Kinting S, Rothenaigner I, Schorpp K, Li Y, Hadian K, Griese M. High-content Screen Identifies Cyclosporin A as a Novel ABCA3-specific Molecular Corrector. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2021; .
145. Nathan N, Borie R, Kannengiesser C, Dastot Le Moal F, Nunes H, Valeyre D, Reynaud-Gaubert M, Marchand-Adam S, Naccache JM, Prevot G, Delacourt C, Marguet C, Israel Biet D, Thumerelle C, Deschildre A, Reix P, Cottin V, Dalphin ML, Gondouin A, Picard C\*, Girault V, Legendre M, Gouya L, Crestani B, Amselem S, Clement A. Contribution of Mutations in Genes Encoding Proteins of the Surfactant Metabolism to Idiopathic Interstitial Pneumonia and Idiopathic Pulmonary Fibrosis in a Cohort of 265 Families. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016; 193: A2605.
146. Borie R, Funalot B, Epaud R, Delestrain C, Cazes A, Gounant V, Frija J, Debray M-P, Zalcman G, Crestani B. NKX2.1 (TTF1) germline mutation associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *ERJ Open Res.* 2021; 7: 00356–02021.
147. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, Yang D, Ramsey SE, Montealegre Sanchez GA, Tenbrock K, Wittkowski H, Jones OY, Kuehn HS, Lee CC, DiMattia MA, Cowen EW, Gonzalez B, Palmer I, DiGiovanna JJ, Biancotto A, Kim H, Tsai WL, Trier AM, Huang Y, Stone DL, Hill S, Kim HJ, St Hilaire C, Gurprasad S, Plass N, Chapelle D, Horkayne-Szakaly I, Foell D, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371: 507–518.
148. Pierson DM, Ionescu D, Qing G, Yonan AM, Parkinson K, Colby TC, Leslie K. Pulmonary fibrosis in hermansky-pudlak syndrome. a case report and review. *Respiration* 2006; 73: 382–395.
149. Jeremiah N, Neven B, Gentili M, Callebaut I, Maschalidi S, Stolzenberg MC, Goudin N, Fremond ML, Nitschke P, Molina TJ, Blanche S, Picard C, Rice GI, Crow YJ, Manel N, Fischer A, Bader-Meunier B, Rieux-Laucat F. Inherited STING-activating mutation underlies a familial inflammatory syndrome with lupus-like manifestations. *J Clin Invest* 2014; 124: 5516–5520.

150. El-Chemaly S, Young LR. Hermansky-Pudlak Syndrome. *Clin. Chest Med.* 2016; 37: 505–511.
151. Mistry PK, Lopez G, Schiffmann R, Barton NW, Weinreb NJ, Sidransky E. Gaucher Disease: Progress and Ongoing Challenges. *Mol. Genet. Metab.* 2017; 120: 8–21.
152. Schuchman EH. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007; 30: 654–663.
153. Svensson CK, Feldt-Rasmussen U, Backer V. Fabry disease, respiratory symptoms, and airway limitation – a systematic review. *Eur. Clin. Respir. J.* 2015; 2.
154. Suzuki T, Sakagami T, Rubin BK, Nogee LM, Wood RE, Zimmerman SL, Smolarek T, Dishop MK, Wert SE, Whitsett JA, Grabowski G, Carey BC, Stevens C, van der Loo JC, Trapnell BC. Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA. *J Exp Med* 2008; 205: 2703–2710.
155. Griese M, Zarbock R, Costabel U, Hildebrandt J, Theegarten D, Albert M, Thiel A, Schams A, Lange J, Krenke K, Wesselak T, Schön C, Kappler M, Blum H, Krebs S, Jung A, Kröner C, Klein C, Campo I, Luisetti M, Bonella F. GATA2 deficiency in children and adults with severe pulmonary alveolar proteinosis and hematologic disorders. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15: 87.
156. Krenke K, Szczałuba K, Bielecka T, Rydzanicz M, Lange J, Koppolu A, Płoski R. FARSA mutations mimic phenylalanyl-tRNA synthetase deficiency caused by FARSB defects. *Clin. Genet.* 2019; 96: 468–472.
157. Antonellis A, Oprescu SN, Griffin LB, Heider A, Amalfitano A, Innis JW. Compound heterozygosity for loss-of-function FARSB variants in a patient with classic features of recessive aminoacyl-tRNA synthetase-related disease. *Hum. Mutat.* 2018; 39: 834–840.
158. Charbit-Henrion F, Goguyer-Deschaumes R, Borensztajn K, Mirande M, Berthelet J, Rodrigues-Lima F, Khiat A, Frémond M-L, Bader-Meunier B, Rodari MM, Seabra L, Rice GI, Legendre M, Drummond D, Berteloot L, Roux C-J, Boddaert N, Drabent P, Molina TJ, Lacaille F, Kossorotoff M, Cerf-Bensussan N, Parlato M, Hadchouel A. Systemic inflammatory syndrome in children with FARSA deficiency. *Clin. Genet.* 2022; 101: 552–558.
159. Hartmannova H, Piherova L, Tauchmannova K, Kidd K, Acott PD, Crocker JF, Oussedik Y, Mallet M, Hodanova K, Stranecky V, Pristoupilova A, Baresova V, Jedlickova I, Zivna M, Sovova J, Hulkova H, Robins V, Vrbacky M, Pecina P, Kaplanova V, Houstek J, Mracek T, Thibeault Y, Bleyer AJ, Kmoch S. Acadian variant of Fanconi syndrome is caused by mitochondrial respiratory chain complex I deficiency due to a non-coding mutation in complex I assembly factor NDUFAF6. *Hum Mol Genet* 2016; 25: 4062–4079.
160. Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, Peljto AL, Brown KK, Steele MP, Loyd JE, Cosgrove GP, Lynch D, Groshong S, Collard HR, Wolters PJ, Bradford WZ, Kossen K, Seiwert SD, du Bois RM, Garcia CK, Devine MS, Gudmundsson G, Isaksson HJ, Kaminski N, Zhang Y, Gibson KF, Lancaster LH, Cogan JD, Mason WR, Maher TM, Molyneaux PL, Wells AU, Moffatt MF, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet* 2013; 45: 613–620.
161. Noth I, Zhang Y, Ma SF, Flores C, Barber M, Huang Y, Broderick SM, Wade MS, Hysi P, Scurba J, Richards TJ, Juan-Guardela BM, Vij R, Han MK, Martinez FJ, Kossen K, Seiwert SD, Christie JD, Nicolae D, Kaminski N, Garcia JG. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 309–317.
162. Moore C, Blumhagen RZ, Yang IV, Walts A, Powers J, Walker T, Bishop M, Russell P, Vestal B, Cardwell J, Markin CR, Mathai SK, Schwarz MI, Steele MP, Lee J, Brown KK, Loyd JE, Crapo JD, Silverman EK, Cho MH, James JA, Guthridge JM, Cogan JD, Kropski JA, Swigris

- JJ, Bair C, Soon Kim D, Ji W, Kim H, Song JW, et al. Resequencing Study Confirms Host Defense and Cell Senescence Gene Variants Contribute to the Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200: 199–208.
163. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, Fingerlin TE, Zhang W, Gudmundsson G, Groshong SD, Evans CM, Garantziotis S, Adler KB, Dickey BF, du Bois RM, Yang IV, Herron A, Kervitsky D, Talbert JL, Markin C, Park J, Crews AL, Slifer SH, Auerbach S, Roy MG, Lin J, Hennessy CE, Schwarz MI, Schwartz DA. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 1503–1512.
164. Horimasu Y, Ohshimo S, Bonella F, Tanaka S, Ishikawa N, Hattori N, Kohno N, Guzman J, Costabel U. MUC5B promoter polymorphism in Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2015; 20: 439–444.
165. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bouros D, Brown KK, Colby TV, Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Crestani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Myers J, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733–748.
166. Cottin V, Crestani B, Valeyre D, Wallaert B, Cadranel J, Dalphin JC, Delaval P, Israel-Biet D, Kessler R, Reynaud-Gaubert M, Aguilaniu B, Bouquillon B, Carre P, Danel C, Faivre JB, Ferretti G, Just N, Kouzan S, Lebargy F, Marchand-Adam S, Philippe B, Prevot G, Stach B, Thivolet-Bejui F, Cordier JF. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 193–214.
167. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/regles\\_de\\_bonne\\_pratique\\_en\\_genetique\\_constitutionnelle\\_a\\_des\\_fins\\_medicales.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/regles_de_bonne_pratique_en_genetique_constitutionnelle_a_des_fins_medicales.pdf) .
168. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL, Committee ALQA. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17: 405–424.
169. Claustres M, Kozich V, Dequeker E, Fowler B, Hehir-Kwa JY, Miller K, Oosterwijk C, Peterlin B, van Ravenswaaij-Arts C, Zimmermann U, Zuffardi O, Hastings RJ, Barton DE, European Society of Human G. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 160–170.
170. Kropski JA, Young LR, Cogan JD, Mitchell DB, Lancaster LH, Worrell JA, Markin C, Liu N, Mason WR, Fingerlin TE, Schwartz DA, Lawson WE, Blackwell TS, Phillips Iii JA, Loyd JE. Genetic Evaluation and Testing of Patients and Families with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 195: 1423–1428.
171. Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R, Hengst M, Kiper N, Nicholson AG, Wetzke M, Snijders D, Schwerk N, Griese M, chILD-EU Collaboration. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax* 2015; 70: 1078–1084.
172. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, Dell S, Fan LL, Hamvas A, Hilman BC, Langston C, Nogee LM, Redding GJ. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 376–394.
173. Carmichael N, Martinez Manzano JM, Quesada-Arias LD, Poli S de F, Baumgartner MA,

Planchart Ferretto MA, DiGianni L, Gampala-Sagar S, Leone DA, Gulati S, El-Chemaly SY, Goldberg HJ, Putman R, Hatabu H, Rosas IO, Hunninghake GM, Raby BA. Psychological impact of genetic and clinical screening for pulmonary fibrosis on asymptomatic first-degree relatives of affected individuals. *Thorax* 2021; .

174. Borie R, Kannengiesser C, Gouya L, Dupin C, Amselem S, Ba I, Bunel V, Bonniaud P, Bouvry D, Cazes A, Clement A, Debray MP, Dieude P, Epaud R, Fanen P, Lainey E, Legendre M, Plessier A, Sicre de Fontbrune F, Wemeau-Stervinou L, Cottin V, Nathan N, Crestani B. Pilot experience of multidisciplinary team discussion dedicated to inherited pulmonary fibrosis. *Orphanet J. Rare Dis.* 2019; 14: 280.