

SYNTHÈSE À DESTINATION DU MÉDECIN TRAITANT

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

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

1	Synthèse à destination du médecin traitant.....	3
2	Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients	5
2.1	Centres de référence des maladies pulmonaires rares de l'adulte (OrphaLung)	5
2.2	Centres de référence des maladies respiratoires rares de l'enfant (RespiRare)	7
2.3	Associations de patients	10
2.4	Liens utiles pour les professionnels de santé et les patients	11
3	Liste des participants	12

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.

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.

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

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

<i>Centre</i>	<i>Adresse</i>	<i>Médecin coordonnateur</i>	<i>Téléphone secrétariat</i>
Centres de compétence	Grenoble Hôpital Michallon – Site Nord Boulevard de la Chantourne 38043 LA TRONCHE Cedex 9	Dr Sébastien QUETANT	04 76 76 54 67
	Le Kremlin-Bicêtre Hôpital Bicêtre (AP-HP) 78, rue du Général Leclerc 94275 LE KREMLIN BICETRE	Pr David MONTANI	01 45 21 79 76
	Marseille Hôpital Nord (AP-HM) Chemin des Bourelly 13915 MARSEILLE Cedex 20	Pr Martine REYNAUD- GAUBERT	04 91 96 61 45 /46 /47
	Montpellier Hôpital Arnaud de Villeneuve 371 avenue Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER Cedex 5	Pr Arnaud BOURDIN	04 67 33 60 91
	Nancy Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY	Dr Emmanuel GOMEZ	03 83 15 40 21
	Nice Hôpital Pasteur 30 voie Romaine 06001 NICE Cedex 1	Pr Charles-Hugo MARQUETTE	04 92 03 88 83
	Paris (AP-HP) Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) 20 Rue Leblanc 75015 PARIS	Pr Olivier SANCHEZ	01 56 09 20 00
	Reims Hôpital Maison Blanche 45 rue Cognacq-Jay 51092 REIMS Cedex	Pr François LEBARGY	03 26 78 76 14
	Rennes Hôpital Pontchaillou 2 rue Henri Le Guilloux 35033 RENNES Cedex 09	Pr Stéphane JOUNEAU	02 99 28 24 78
	Rouen Hôpital Charles Nicolle 1 rue Germont 76031 ROUEN Cedex	Dr Mathieu SALAUN	02 32 88 82 47
	Strasbourg Nouvel Hôpital civil 1 place de l'hôpital – BP 426 67091 STRASBOURG Cedex	Dr Sandrine HIRSCHI	03 69 55 06 46
	Toulouse Hôpital Larrey 24 chemin de Pouvourville TSA 30030 31059 TOULOUSE Cedex 9	Dr Grégoire PREVOT	05 67 77 17 09
	Tours Hôpital Bretonneau 2 boulevard Tonnellé 37044 TOURS Cedex 9	Pr Sylvain MARCHAND-ADAM	02 47 47 37 87

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

<i>Centre</i>	<i>Adresse</i>	<i>Médecin coordonnateur</i>	<i>Téléphone secrétariat</i>
Centre de référence coordonnateur	Hôpital Armand Trousseau (AP-HP) 26, Avenue du Docteur Netter 75012 Paris	Pr Annick CLEMENT	01 44 73 66 18
Centres de référence constitutifs	Créteil Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil 40 Avenue de Verdun 94010 CRÉTEIL CEDEX	Pr Ralph EPAUD	01 57 02 20 71
	Paris (AP-HP) Hôpital Necker-Enfants Malades (AP-HP) 149 rue de Sèvres 75743 PARIS	Pr Christophe DELACOURT	01 44 49 57 44
Centres de compétence	Anger CHU d'Angers Site Larrey 4 rue Larrey 49100 Angers	Dr Françoise Troussier	02 41 35 36 37
	Besançon Hôpital Jean Minjoz 3 boulevard Fleming 25030 BESANÇON CEDEX	Dr Marie-Laure Dalphin	03 81 66 82 02
	Bordeaux GH Pellegrin Place Amélie Raba-Léon 33076 BORDEAUX CEDEX	Dr Stéphane Debelleix	05 56 79 87 37
	Brest Hôpital Morvan 2 Avenue Foch 29200 BREST	Dr Pierrick Cros	02 98 22 33 33
Centres de compétence	Caen Hôpital Clémenceau Avenue Georges Clémenceau 14033 CAEN Cedex	Pr Jacques Brouard	02 31 27 25 94
	Clermont-Ferrand Hôpital d'Estaing 1, Place Lucie Aubrac 63003 CLERMONT-FERRAND CEDEX 1	Dr Carole Egron	04 73 75 00 50
	Dijon Hôpital Bocage Central 14 Rue Paul Gaffarel 21079 DIJON Cedex	Dr Stéphanie Perez Martin	03 80 29 37 72
	Grenoble Hôpital Couple Enfant Boulevard de la Chantourne - CS10217 38043 GRENOBLE CEDEX 9	Dr Églantine Hullo	04 76 76 93 83
	La Réunion CHU site Félix Guyon 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>
Centres de compétence	La Réunion CHU site Sud (Saint Pierre) 97 avenue François Mitterrand 97410 La Réunion	Dr Caroline Perisson	02 62 35 90 04
	Lille Hôpital Jeanne de Flandre Avenue Eugène Avinée 59037 LILLE CEDEX	Dr Caroline Thumerelle	03 20 44 46 67
	Limoges Hôpital de la mère et de l'enfant 8 avenue Dominique Larrey 87000 Limoges	Dr Céline Menetrey	05 55 05 66 66
	Lyon CHU de Lyon GH Est Hôpital Femme Mère Enfant 59 Boulevard Pinel 69677 BRON CEDEX	Pr Philippe Reix	04 27 85 62 11
	Marseille Hôpital de la Timone 264 rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE CEDEX 5	Pr Jean-Christophe Dubus	04 91 38 67 39
	Montpellier Hôpital Arnaud de Villeneuve 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER cedex 5	Dr Marie-Catherine Renoux	04 67 33 67 33
	Nancy Hôpital de Brabois Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-LÈS- NANCY CEDEX	Dr Cyril Schweitzer	03 83 15 48 70
	Nantes Hôpital Mère-Enfant 7, quai Moncousu 44093 NANTES cedex	Dr Tiphaine Bihouée	02 40 08 35 30
	Nice CHU-LENVAL 57 Avenue de la Californie 6002 NICE Cedex 03	Dr Lisa Giovannini- Chami	04 92 03 05 67
	Paris (AP-HP) Hôpital Robert Debré 48 boulevard Sérurier 75019 PARIS	Dr Véronique Houdouin	01 40 03 22 34
	Poitiers CHU de Poitiers - la Milettrie 2 rue de la Milettrie 86000 Poitiers	Dr Diana Potop	05 49 44 44 44
	Reims American Memorial Hospital CHU de Reims 47 Rue Cognacq Jay 51092 REIMS CEDEX	Dr Katia Bessasi Kabouya	03 26 78 91 56
	Rennes Hôpital Sud 16 Boulevard de Bulgarie 35203 RENNES Cedex 2	Dr Clémentine Vigier	02 99 26 67 45

<i>Centre</i>	<i>Adresse</i>	<i>Médecin coordonnateur</i>	<i>Téléphone secrétariat</i>
	Rouen Hôpital Charles Nicolle 1 Rue de Germont 76031 ROUEN CEDEX	Pr Christophe Marguet	02 32 88 84 58
	Strasbourg Hôpital de Hautepierre 1 Avenue Molière 67200 STRASBOURG	Dr Laurence Weiss	03 88 12 77 85
	Toulouse 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
	Tours Hôpital de Clocheville 49 Boulevard Béranger - Boîte 28 37044 TOURS Cedex 9	Dr Isabelle Gibertini	02 47 47 38 19

2.3 Associations de patients

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

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 ?

2.4 Liens utiles pour les professionnels de santé et les patients

 <p>OrphaLung Centre de Référence Maladies Pulmonaires Rares</p>	Centre de référence des maladies pulmonaires rares www.maladies-pulmonaires-rares.fr
 <p>RespiFIL Filière Maladies Respiratoires Rares</p>	Filière de santé des maladies respiratoires rares https://respifil.fr/
 <p>orphanet</p>	Portail Européen d'informations sur les maladies rares et les médicaments orphelins en accès libre https://www.orpha.net/ Document d'information sur la FPI

3 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.