



HAL
open science

Suivi post transplantation pulmonaire des patients porteurs d'une mutation d'un gène lié aux télomères

Mathilde Phillips-Houlbracq

► **To cite this version:**

Mathilde Phillips-Houlbracq. Suivi post transplantation pulmonaire des patients porteurs d'une mutation d'un gène lié aux télomères. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02153469

HAL Id: dumas-02153469

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02153469v1>

Submitted on 12 Jun 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année : 2018

SUIVI POST TRANSPLANTATION PULMONAIRE DES PATIENTS
PORTEURS D'UNE MUTATION D'UN GÈNE LIÉ AUX TELOMÈRES

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Mathilde Phillips Houlbracq

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À L'UNIVERSITE PARIS-DIDEROT PARIS 7 FACULTÉ DE
MEDECINE

Le : 27/06/2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Professeur Christophe Pison

Membres :

Docteur Antoine Roux

Professeur Denis Moro-Sibilot

Professeur Hervé Mal

Docteur Charles Cerf

Docteur Raphaël Borie co-directeur

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2017-2018

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie

PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale

MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

Remerciements

Je remercie le Professeur Christophe Pison de me faire l'honneur de présider cette soutenance de thèse, pour son enseignement au lit du malade et de m'avoir fait partager son expertise de la transplantation pulmonaire.

Je remercie le Professeur Denis Moro-Sibilot, d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse, de m'avoir transmis ses connaissances en oncologie thoracique, et pour son accompagnement tout au long de mon internat.

Je remercie le Professeur Hervé Mal, d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse.

Je remercie le Docteur Charles Cerf, d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse, et pour la confiance qu'il m'a accordée en me proposant un poste dans son service.

Je remercie le Docteur Antoine Roux, d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse, et pour son partage de connaissances autour de la transplantation pulmonaire.

Je remercie le Docteur Raphaël Borie de m'avoir confié ce sujet passionnant, pour son encadrement, sa disponibilité, et ses conseils.

Je remercie le Docteur Caroline Kannengiesser, pour son aide précieuse dans l'analyse génétique.

Je remercie les médecins, infirmières, secrétaires qui m'ont aidé à colliger les données dans les différents centres pour leur gentillesse et leur disponibilité.

Je remercie les médecins qui ont contribué à ma formation pneumologique : Sébastien Quétant, Boubou Camara, Christel Saint Raymond, Marie Destors, Cécile Bosc, Anne-Claire Toffart, Clément Picard, Abdul Hamid, Benoit Douvry, et Nicolas Carlier. Également aux médecins qui m'ont accompagnée dans ma formation de réanimateur : Jean-Damien Ricard, Géraldine Dessertaine, Michel Durand, Daniel Protar, Lucie et Marine qui sont depuis devenues des amies.

Je remercie mes collègues de la réanimation de l'hôpital Foch, pour leur soutien au quotidien ces derniers mois : Jérôme Devaquet, David Cortier, Guillaume Tachon, Richard Galliot, Antony Lanceleur, Anne-Gaëlle Si Larbi, Elise Cuquemelle, François Parquin.

Je remercie mes amies pour leur présence au fil des années : Aurélie, Camille, Johanna, Julie de Grenoble, Ariane, Jade, Lucille, Julie de Paris.

À Athénaïs, et notre belle amitié

À Barnabé, pour ta patience, ton accompagnement, ces moments volés

À la tribu Houlbracq : Nanou, Didine, Frédo, Luc, Marie-Ange et les cousines cousins, pour vos encouragements, votre réconfort

À Meggie, ma plus belle rencontre, à notre complicité

À Mémé et Papou...

À Maman, pour ton soutien inconditionnel, ton amour

Tables des matières

Remerciements	6
1. Introduction.....	10
1.1 Généralités sur les pneumopathies interstitielles fibrosantes	10
1.2 Formes familiales des fibroses pulmonaires.....	12
1.3 Mutations du complexe télomérase	13
1.3.1 Bases moléculaires du complexe télomérase et longueur des télomères	13
1.3.2 Atteintes pulmonaires.....	15
1.3.3 Atteintes extra respiratoires	18
• Atteinte cutanée.....	18
• Atteinte hématologique	18
• Atteinte hépatique	19
• Autres manifestations	20
1.3.4 Génétique.....	20
1.3.5 Traitement des fibroses associées aux téloméropathies.....	21
• Thérapeutique médicamenteuse	21
• La transplantation pulmonaire.....	22
Objectifs de l'étude	24
2. Patients et méthodes	25
2.1 Population étudiée.....	25
2.2 Données analysées.....	25
2.3 Étude génétique	27
2.4 Analyse statistique	28
3. Résultats.....	29
3.1 Caractéristiques des patients au diagnostic de fibrose	29
3.1.1 Caractéristiques générales.....	30
3.1.2 Atteinte pulmonaire.....	31
3.1.3 Atteinte extra respiratoires.....	32
• Atteinte cutanée.....	32
• Atteinte hématologique	32

• Atteinte hépatique	35
• Atteinte rénale	36
3.2 Analyse génétique	36
3.3 Transplantation pulmonaire.....	38
3.4 Évolution après la transplantation	39
3.4.1 Traitement après transplantation	39
3.4.2 Complications hématologiques.....	41
3.4.3 Complications hépatiques.....	43
3.4.4 Complications rénales	44
• Infections fongiques	45
• Infections parasitaires	45
• Infections virales.....	45
• Infections bactériennes	46
3.4.6 Épisodes de rejets humoraux et cellulaires	46
• Rejet humoral	46
• Rejet cellulaire	47
3.4.7 CLAD	48
3.4.8 Survie globale	49
3.5 Facteurs prédictifs de survie après transplantation pulmonaire.....	50
4. Discussion	53
Bibliographie	61
Permis d'imprimer.....	73
Résumé et mots clés	74

1. Introduction

1.1 Généralités sur les pneumopathies interstitielles fibrosantes

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) sont définies par un processus inflammatoire fibrosant se traduisant par des opacités infiltrantes diffuses à l'imagerie thoracique. Les PID rassemblent un groupe hétérogène d'affections au sein duquel on distingue les PID d'origine connue comme les pneumopathies d'hypersensibilité (PHS), de celles de cause inconnue comme la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) [1].

Les PID idiopathiques sont classées selon leur aspect scannographique et anatomopathologique, ainsi à chaque cadre nosologique correspond une symptomatologie, un aspect (pattern) anatomoradiologique, un pronostic et une réponse thérapeutique. La FPI est définie, en l'absence de cause retrouvée, par un aspect scannographique et/ou histopathologique de pneumopathie interstitielle commune. Les principales PID idiopathiques sont la FPI, la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS), la bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle, la pneumonie interstitielle desquamative, la pneumonie organisée cryptogénique (POC), la pneumonie interstitielle aiguë (aspect de dommage alvéolaire diffus en anatomopathologie). Les PID rares sont la pneumopathie interstitielle lymphocytaire, la fibroélastose pleuro parenchymateuse (FEPP), et enfin la PID inclassable [2]. La correspondance entre le scanner thoracique haute résolution et l'analyse histologique des biopsies pulmonaires permet d'éviter le recours et les complications d'une chirurgie thoracique chez les patients atteints de FPI [3]. Néanmoins, le développement des techniques chirurgicales vidéo assistées, et des cryobiopsies transbronchiques dont la place dans la stratégie diagnostique reste à définir, tend à diminuer la morbidité [4].

La FPI est la forme clinique la plus fréquente des PID idiopathiques, représentant 60% des cas. Affection rare, la prévalence est estimée entre 14 et 42 cas pour 100 000 habitants selon des études américaines, anglaises et finlandaises [5] [6] [7]. La FPI est exceptionnelle avant 50 ans, et la moitié des patients ont plus de 65 ans au diagnostic, avec une discrète prédominance masculine. Elle se présente sous la forme d'une atteinte interstitielle fibrosante progressive, limitée aux poumons, touchant exclusivement les adultes [1]. Il existe un consensus proposé par l'American Thoracic Society et l'European Respiratory Society concernant le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la FPI publié en 2000, actualisé en 2011 et 2015 [8]. La symptomatologie clinique la plus fréquente associe une dyspnée d'effort d'aggravation progressive, une toux non productive, des râles crépitants des bases, un hippocratisme digital chez 50% des patients et une altération fonctionnelle respiratoire.

Le diagnostic de FPI repose, après exclusion de toutes les autres causes connues de PID, sur la présence au scanner thoracique haute résolution d'un aspect typique de PIC en l'absence de biopsies pulmonaires (réticulations sous pleurales associées à des bronchectasies, images en rayon de miel, de distribution basale et périphérique) ou sur une combinaison de données anatomo radiologiques si une histologie est disponible.

Le pronostic est sombre avec une médiane de survie de 2,5 à 3,5 ans après le diagnostic et une survie à 10 ans de l'ordre de 10% [1]. L'histoire naturelle de la maladie est variable et imprévisible, marquée par un déclin lent et progressif de la fonction respiratoire dans la majorité des cas, certains patients demeurant stables, d'autres présentant des exacerbations aiguës potentiellement fatales.

Les mécanismes physiopathologiques sont partiellement compris et complexes, associant un facteur temps, ces affections se développant chez l'adulte âgé, des facteurs environnementaux et une prédisposition génétique. Parmi les principaux facteurs de risque

identifiés, figurent le tabagisme, les expositions environnementales aux poussières de métaux, de bois, ... [9] [10]. Le principal facteur de risque est la présence d'un apparenté au premier degré atteint de fibrose pulmonaire, soutenant fortement l'existence d'une composante génétique dans la physiopathologie de la maladie (OR 6,1, $p=0,0001$) [10].

1.2 Formes familiales des fibroses pulmonaires

Les fibroses pulmonaires familiales sont définies par la présence d'au moins deux cas de PID dans la même famille [11]. Il est possible d'observer dans une même famille des sujets présentant des atteintes respiratoire et extra respiratoire différentes [11]. Un aspect de PIC est le plus fréquemment retrouvé, ni la présentation radio clinique ni les aspects anatomopathologiques ne permettent de les distinguer des PID sporadiques [9]. Ainsi, toute PID de cause connue ou inconnue, peut s'inscrire dans une forme familiale: c'est l'interrogatoire des antécédents familiaux qui permettra d'identifier le caractère génétique. Il semble néanmoins que les FPI familiales se développent plus prématurément que les FPI sporadiques avec un âge au diagnostic de 54-61 ans versus 65-70 ans [6] [12] [13].

Dans la littérature, 2 à 20% des patients atteints de PID ont un ascendant au premier degré atteint [12] [6] [10]. L'arbre généalogique évoque une transmission autosomique dominante dans 80% des cas, avec la présence de cas sur plusieurs générations successives (transmission verticale), le plus souvent sans consanguinité connue [14].

En 2005, Steele publie une cohorte de 111 familles chez qui un diagnostic de PID était posé chez au moins deux membres au 3^{ème} degré soit 309 patients atteints de PID et 360 patients sains. De façon intéressante, des phénotypes radio anatomiques de différentes PID étaient retrouvés chez des patients issus de mêmes familles (PIC, PINS, POC, inclassable) suggérant la transmission d'une prédisposition génétique à la fibrose et non à un sous type particulier de PID [11].

Les mutations génétiques identifiées dans les fibroses pulmonaires familiales intéressent essentiellement deux voies de signalisation : les gènes du complexe télomérase et les gènes du surfactant [15]. Les mutations des protéines du surfactant concernent les protéines A1, A2, B et C du surfactant (gènes *SFTPA1*, *SFTPA2*, *SFTPB*, *SFTPC*) et le transporteur intra-cellulaire *ABCA3* occasionnant un dysfonctionnement du reticulum endoplasmique des pneumocytes de type 2. Les mutations identifiées du complexe télomérase portent sur les gènes *TERT* (telomerase reverse transcriptase), *TERC* (telomerase RNA component), *RTEL1* (regulator of telomerase elongation helicase 1), *PARN* (Poly(A)-specific ribonuclease), *TINF2* (TERF1 interacting nuclear factor 2), *DKC1* (dyskerin pseudouridine synthase 1), *NAF1* (nuclear assembly factor 1) et entraînent dans les cellules pulmonaires un raccourcissement prématuré de la taille des télomères mais la physiopathologie du développement de la FPI reste inconnue.

1.3 Mutations du complexe télomérase

1.3.1 Bases moléculaires du complexe télomérase et longueur des télomères

Les télomères sont composés de 100 à 1000 séquences répétées conservées de 6 nucléotides TTAGGG localisés à l'extrémité des chromosomes. Leur rôle est de garantir l'intégrité des chromosomes qui ont tendance à raccourcir lors des mitoses jusqu'à une taille critique, aboutissant à un arrêt de la division cellulaire, traduisant le phénomène de sénescence répllicative [16]. La télomérase est un complexe protéique composé de différentes sous unités, qui catalyse l'ajout de séquences répétées à l'extrémité des chromosomes. Il est composé : d'une ADN polymérase ARN dépendante, TERT qui contient le domaine transcriptase inverse, de TERC molécule d'ARN, qui se complexe avec TERT et sert de brin matrice lors de la synthèse des télomères, et de la dyskérine stabilisant le

peut être mesurée dans les monocytes circulants [22] [23]. Il n'y a cependant pas de technique standardisée de mesure de longueur des télomères, les résultats n'étant pas reproductibles entre les différents laboratoires et les différentes méthodes de mesure.

Entre 20 et 80 ans, la taille des télomères va physiologiquement diminuer de 20% et impose la comparaison à une population contrôle ajustée sur l'âge [23].

Cependant, la longueur des télomères ne peut être utilisée seule pour dépister ces mutations. En effet, dans une cohorte de 134 patients avec une mutation *TERT*, 15% des patients mutés avaient des tailles de télomères normales, tandis que 85% d'entre eux présentaient des télomères d'une longueur inférieure au 10^{ème} percentile [22]. D'autre part, 23% des patients présentant une FPI sporadique présentent des télomères courts sans mutation de *TERT* ou *TERC* identifiée [23]. De plus dans une cohorte de 100 porteurs de mutation d'un TRG, seule la moitié présentait une longueur des télomères inférieures au 10^{ème} percentile en mesurée en Flow-FISH [24].

Dans les familles mutées, il existe une diminution de longueur des télomères transmise de génération en génération, ceci expliquant le phénomène d'anticipation avec un début plus précoce de la maladie chez les descendants [22]. Même en l'absence de transmission de la mutation de *TERT*, les enfants de sujets porteurs d'une mutation de *TERT* présentent des télomères plus courts, ce qui pourrait favoriser le développement d'une fibrose pulmonaire par la simple transmission des télomères courts [25] [26] [27].

1.3.2 Atteintes pulmonaires

La première maladie mendélienne associée à une mutation du complexe télomérase décrite est la dyskératose congénitale en 1998 [28]. Ce syndrome associe une aplasie médullaire survenant dans 86% des cas, des anomalies cutanées (hyperpigmentation, dystrophie unguéale, leucoplasie), une cirrhose hépatique et une fibrose pulmonaire dans

20% des cas [29]. La première mutation décrite touche *DKC1* puis des mutations d'autres gènes liés au complexe télomérase (*TINF2*, *TERT*, *TERC*) ont été identifiées [30]. En 2007 sont publiées les premières descriptions de fibroses pulmonaires associées à des mutations de *TERT* et *TERC* [26] [31]. Des mutations hétérozygotes de *TERT* sont mises en évidence dans environ 18% des cas des formes familiales de fibrose, alors qu'elles ne sont retrouvées que dans 3% des formes sporadiques [22]. La transmission est autosomique dominante. L'analyse des familles suggère une pénétrance incomplète avec une expression variable ; elle est d'environ 40% pour la PID à 50 ans et augmente avec l'âge et les expositions environnementales, et est plus importante chez les hommes [32].

Dans une cohorte de 134 patients porteurs d'une mutation hétérozygote de *TERT*, issus de 21 familles, la présence d'une PID était corrélée à l'âge, avec une moyenne d'âge au diagnostic de 54 ans pour les hommes et 63 ans pour les femmes [22]. Aucun cas de fibrose n'était diagnostiqué avant 40 ans. La pénétrance après 60 ans était de 60% pour les hommes et de 50% pour les femmes. L'âge moyen au diagnostic de PID des patients mutés était significativement plus jeune. Plus de 95% des sujets rapportaient une exposition au tabac ou environnementale. L'exposition au tabac ou à des fibrogéniques favorisait la survenue d'une fibrose pulmonaire avec un OR à 13,6 (IC_{95%} 1.7, 636.8). Un syndrome restrictif était présent dans 87% des cas, et la DL_{CO} était constamment abaissée. Concernant l'aspect scannographique, une PIC typique était retrouvée dans 74% des cas, ou compatible avec une PIC dans 13% des cas. Le scanner était considéré comme atypique devant la présence des fibroses avec rayon de miel des sommets ou centrolobulaire dans 13% des cas. Des adénopathies médiastinales étaient visibles sur 38% des scanners. 29 analyses anatomopathologiques étaient disponibles (8 explants et 22 biopsies pulmonaires), et retrouvaient un aspect typique de PIC dans 86% des cas. Dans 10% des cas, la fibrose était inclassable. Par ailleurs, des atypies pouvaient être présentes comme la présence de

granulomes (17%), des lésions d'inflammation dans les zones de fibrose (35%). Des lésions évocatrices d'exacerbation telles que la pneumonie organisée ou le dommage alvéolaire diffus étaient présentes dans 4 cas, gênant alors le diagnostic histologique.

De façon plus anecdotique, des mutations de *TERT* ont été identifiées chez des patients emphysémateux [33], avec une prédominance de femmes, et une exposition au tabac rapportée systématiquement. Dans la cohorte des 134 patients, 20% des scanners retrouvaient des lésions d'emphysème associées aux lésions de fibroses. Plusieurs observations de syndrome emphysème-fibrose sont également décrites chez des patients porteurs de mutations du complexe télomérase [34].

L'évolution est marquée par un déclin progressif de la fonction respiratoire avec en moyenne une diminution de la capacité vitale forcée (CVF) de 300mL par an avec la survenue d'épisodes aigus d'exacerbation dans 24% des cas [35] [36] [37]. La durée moyenne de survie jusqu'au décès ou jusqu'à la transplantation est de 2,8 à 4,2 ans [35] [36]. Les causes de décès sont variables, attribuées dans 50% des cas à l'évolution de la fibrose (exacerbation, évolution terminale de l'insuffisance respiratoire chronique, hypertension pulmonaire), et dans une moindre mesure aux atteintes associées (pancytopénie, cirrhose) sans prévalence connue. Dans une cohorte française, le pronostic était plus péjoratif chez les sujets mutés avec une survie sans transplantation de 4,2 (2,9 ; infini) ans versus 7,2 (6 -9,4) ans chez les sujets non mutés ($p=0,046$) [36]. La présence d'une mutation d'un TRG était un facteur indépendant d'une baisse de la survie sans transplantation en analyse multivariée ($p=0,046$) [36].

1.3.3 Atteintes extra respiratoires

- Atteinte cutanée

La première téloméropathie décrite était la dyskératose congénitale associant la triade classique de dystrophie unguéale, hyperpigmentation localisée, et leucoplasie orale. Ces sujets développent précocement une insuffisance médullaire entre 10 et 30 ans dans 86% des cas, nécessitant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [38]. Ces patients vont pouvoir présenter une fibrose pulmonaire après allogreffe de moelle, ou en l'absence de greffe de cellules souches hématopoïétiques impactant significativement la survie [39].

Dans la cohorte française rapportée en 2016, 32,2% des patients mutés *TERT-TERC* présentaient des anomalies cutanées (hyperpigmentation, canitie précoce définie avant 30 ans, leucoplasie, dystrophie unguéale) [36].

Dans une cohorte de patients asymptomatiques mutés et non mutés, 40% des sujets porteurs de la mutation présentaient une canitie précoce versus 5% chez les non porteurs [40].

- Atteinte hématologique

Des mutations de *TERT* et de *TERC* ont été décrites chez des patients atteints d'aplasie médullaire, de myélodysplasie, ou de leucémie aigüe en l'absence de signe de dyskératose congénitale [41][42][43]. La prévalence de ces mutations est inférieure à 2% dans une population de patients atteints d'aplasie médullaire ou de myélodysplasie non sélectionnée [30]. Cependant la coexistence chez un individu donné ou dans une famille d'une fibrose pulmonaire et d'une insuffisance médullaire avec une transmission autosomique dominante est très évocatrice de mutation du complexe télomérase. Ainsi

dans une cohorte de 10 familles consécutives avec une telle association, toutes présentaient une mutation de *TERT* ou *TERC* [44].

Dans la cohorte de 134 patients mutés *TERT*, une anémie sans autre précision est décrite dans 13% des cas [22]. Par ailleurs, dans la cohorte de parents asymptomatiques issus de familles de patients présentant une mutation de *TERT*, par rapport aux parents non porteurs de mutations, la présence d'une mutation de *TERT* était associée à un volume globulaire moyen (VGM) augmenté (97 ± 4 fL vs 90 ± 5 fL) et à un nombre de plaquettes légèrement plus faible (209 ± 56 G/L vs 237 ± 57 G/L) [40]. Selon les différentes études, la prévalence des thrombopénies variait entre 8,7% et 50%, une macrocytose est retrouvée dans 24 à 37,5% des cas, et une anémie chez 28% des patients [36] [35]. Dans une étude portant sur 115 patients, les porteurs d'une mutation de *TERC* (n=7) étaient plus susceptibles de présenter une leucopénie (p=0,015), une thrombopénie (p=0,013), ou une myélodysplasie (p =0,040) que les patients porteurs de mutation d'un autre TRG [35].

- Atteinte hépatique

Entre 4 et 12,5% des patients porteurs de mutation d'un TRG présentent une cytolysse hépatique [22] [36] [35]. Dans la cohorte française de 40 patients, 32,5% des patients présentaient une atteinte hépatique de phénotype variable : quatre patients présentaient une stéato hépatite non alcoolique (NASH), trois une cirrhose hépatique idiopathique, un cas d'hyperplasie nodulaire focale, et cinq patients une cytolysse hépatique récidivante [36]. Le risque de développer une cirrhose est accru en cas d'infection par le virus de l'hépatite C et à consommation égale d'alcool [45]. Dans une série de 13 patients mutés *TERT* ou *TERC* en cours de bilan de faisabilité de transplantation pulmonaire asymptomatique sur le plan hépatique, 6/7 présentaient des anomalies histologiques à la ponction biopsie hépatique (stéato hépatite, nodules de régénération, inflammation portale) [46]. D'autres anomalies

sont retrouvées : une surcharge en fer sans mutation du gène *HFE* et en l'absence de transfusions sanguines itératives, ou des lésions d'hyperplasie nodulaire focale [47].

- Autres manifestations

D'autres manifestations ont été décrites dans le cadre des téloméropathies : un risque accru de cancer [16], déficit immunitaire humoral et cellulaire [48]. Le syndrome de Hoyeraal-Hreidarsson, forme rare de dyskératose, associe 4 des 6 manifestations suivantes un retard de croissance intra utérin, une aplasie médullaire, une microcéphalie, une hypoplasie cérébelleuse, une immunodépression, un retard de développement [49]. Le syndrome de Revesz associe une rétinopathie exsudative bilatérale et une aplasie médullaire [50].

1.3.4 Génétique

En France, la recherche de mutation de *TERT* et *TERC* est réalisée essentiellement dans le laboratoire de génétique de l'hôpital Bichat chez les patients présentant une fibrose pulmonaire suspecte d'être associée à une téloméropathie : atteintes extra respiratoires spécifiques personnelles ou familiales, forme familiale de fibrose [36]. La prévalence des mutations de *TERT* est d'environ 15% dans les formes familiales de fibrose pulmonaire, et celle de *TERC* est plus rare. Dans les formes sporadiques, la prévalence de ces mutations est de l'ordre de 1 à 3%, ne justifiant pas leur recherche en routine [23].

Différents gènes du complexe télomérase sont associées au fibrose pulmonaire : *RTEL1*, *PARN*, *NAF1*, *DKC1*, ... et sont analysés en deuxième intention. Une cinquantaine de mutations de *TERT* associées à une fibrose pulmonaire ont été décrites [51]. Le plus fréquemment, des mutations faux sens sont retrouvées et considérées comme pathogènes sur différents arguments : absence ou très faible fréquence dans les bases de données de variants, conservation de l'acide aminé touché, coségrégation du génotype et du phénotype,

description préalable du variant [52]. Cependant, il est parfois difficile de conclure, en l'absence de tests fonctionnels, à la pathogénicité de certains variants faux sens.

1.3.5 Traitement des fibroses associées aux téloméropathies

- Thérapeutique médicamenteuse

Il n'existe pas de traitement spécifique des fibroses associées aux mutations d'un TRG. Les patients sont donc traités selon les recommandations en vigueur : antifibrosant (Pirfénidone ou Nintédanib) et transplantation pulmonaire [2].

Dans une cohorte rétrospective portant sur 33 patients présentant une fibrose pulmonaire associée à une mutation d'un TRG ayant été traités par de la pirfenidone, il n'avait été possible de démontrer un bénéfice sur le ralentissement du déclin de la CVF ou de baisse de la DL_{CO}. Les effets secondaires étaient similaires à ceux rapportés dans les cohortes de fibrose non mutée [37].

Un traitement spécifique des PID associées aux mutations des TRG pourrait être envisagé alors que les androgènes sont utilisés en pratique pour le traitement des insuffisances médullaires associées aux dyskératoses congénitales [53]. Un cas clinique rapporte une amélioration des volumes pulmonaires sous Danazol d'une patiente présentant une fibrose pulmonaire associée à une dyskératose congénitale [54]. Plus récemment, dans un essai de phase 1-2 portant sur 27 patients, après 2 ans de traitement par Danazol, 92% avaient une élongation des télomères. Parmi ces patients, 10 présentaient une fibrose pulmonaire et 15 une atteinte parenchymateuse subclinique, aucune baisse de DL_{CO} n'a été constatée pendant le suivi [55].

- La transplantation pulmonaire

La transplantation pulmonaire peut améliorer la survie et la qualité de vie des patients atteints de FPI. Très peu de données sont publiées chez les patients transplantés porteurs d'une mutation d'un TRG.

Une première série de huit patients transplantés a été publiée en 2014. L'âge médian au diagnostic était de 47 ans et à la transplantation de 52 ans [56]. Cinq patients étaient mutés *TERT*, deux *TERC* et un présentait un phénotype de téloméropathie sans mutation identifiée. En pré transplantation, 63% des patients présentaient au moins une cytopénie, et un avait une myélodysplasie. Aucun patient ne présentait d'insuffisance rénale. La médiane de suivi après la transplantation était de 1,9 ans. Les principales complications rencontrées après la transplantation étaient hématologiques et néphrologiques. Sur le plan hématologique, tous ont nécessité un ajustement des traitements immuno suppresseurs, et 88% ont reçu des transfusions de produits sanguins en lien avec une thrombopénie, un patient a présenté une anémie hémolytique. Le taux de plaquettes en post transplantation était plus faible qu'avant la greffe. Sur le plan néphrologique, 50% ont nécessité une épuration extra rénale dans les 2 semaines suivant la greffe, versus 5,5% dans la littérature [57], et ont conservé une insuffisance rénale chronique dans les suites.

Une deuxième série française publiée en 2015, rapportait neuf patients transplantés pulmonaires, six mutés *TERT* et trois *TERC* [58]. En pré transplantation, sept patients présentaient une thrombopénie, six une macrocytose, et un était anémique. Quatre myélogrammes ont été réalisés avant la greffe, et trois retrouvaient une cytopénie réfractaire avec dysplasie mono lignée, sans anomalie caryotypique. Un patient présentait une cytolysse hépatique et 33% des sujets des anomalies cutanéomuqueuses. L'âge médian au diagnostic était de 50 ans. La médiane de survie post transplantation était de 214 jours.

Au cours du suivi post transplantation, tous les patients présentaient au moins une cytopénie. Six myélogrammes ont été réalisés authentifiant une anémie réfractaire avec excès de blastes de type 1, deux cas d'anémie réfractaire avec dysplasie multi lignée, et une cytopénie réfractaire avec dysplasie uni lignée. Par ailleurs, deux cas de micro angiopathie thrombotique (MAT) étaient décrits. Sur les 3 patients survivants au terme du suivi, deux présentaient une myélodysplasie. Les complications hématologiques étaient très fréquentes et trois décès étaient directement liés à l'atteinte hématologique. Aucun patient ne présentait d'insuffisance rénale en dehors des épisodes de MAT. Concernant les épisodes de rejets, quatre rejets aigus possibles de stade A1B0 d'après la classification de l'ISHLT étaient décrits. Aucun patient ne présentait une dysfonction chronique du greffon au cours du suivi.

La dernière série publiée rapportait quatorze patients transplantés pulmonaires avec un âge médian à la transplantation de 60,5 ans, dont 64,3% était des hommes [59]. Onze patients présentaient une mutation *TERT*, un patient une mutation de *TERC*, trois présentaient un phénotype de téloméropathie sans mutation identifiée en pré transplantation. Au diagnostic de la PID, les patients étaient peu symptomatiques sur le plan hématologique : quatre patients présentaient une anémie, et un patient une thrombopénie. Douze patients ont bénéficié d'une transplantation bi pulmonaire, avec une durée moyenne de suivi de 3,2 ans. En post transplantation, tous les patients présentaient une anémie, 83,3% une neutropénie, et cinq patients étaient thrombopéniques. Aucun patient n'a nécessité de support transfusionnel itératif. 54,5% des patients présentaient des infections respiratoires basses récurrentes. Douze épisodes de rejets aigus étaient décrits chez sept patients, de grade A1 d'après la classification de l'ISHLT. Une dysfonction chronique du greffon était observée chez 33,3% des patients, dans un délai médian de 3,1 ans, sous la forme d'une bronchiolite oblitérante. Concernant les complications néphrologiques, 57,1%

des patients ont développé un épisode d'insuffisance rénale aigue, et 83,3% avaient une insuffisance rénale chronique, sans nécessité d'hémodialyse.

Enfin, deux cas sont rapportés dans la littérature de transplantation combinée foie poumons chez des patients présentant une téloméropathie, avec des patients vivants à 20 et 24 mois post transplantation [60].

Objectifs de l'étude

Dans ce contexte, l'objectif de l'étude était de déterminer l'évolution après transplantation pulmonaire des patients porteurs d'une mutation d'un TRG et de rechercher des facteurs prédictifs de survie après transplantation dans cette population.

2. Patients et méthodes

2.1 Population étudiée

Dans cette étude rétrospective, multicentrique, observationnelle, les 10 centres de transplantation pulmonaires français et les centres du réseau OrphaLung ont été contactés afin d'identifier les patients présentant une mutation de *TERT*, *TERC*, *PARN* ou *RTEL1* ayant été transplantés entre 2009 et 2017. En parallèle, les cas étaient confirmés avec le laboratoire de génétique de l'hôpital Bichat-Claude Bernard centralisant au niveau national la recherche de mutations du complexe télomérase.

Les critères d'inclusion étaient :

- La présence d'une pneumopathie interstitielle diffuse
- L'identification d'une mutation pathogène des gènes *TERT*, *TERC*, *RTEL1* ou *PARN*
- Avoir bénéficié d'une transplantation mono ou bi pulmonaire ou combinée foie poumon

Ont été exclus de l'analyse :

- Les patients chez qui aucune mutation d'un TRG n'a été retrouvée malgré un phénotype de téloméropathie

2.2 Données analysées

Les données étaient recueillies rétrospectivement dans les centres français de transplantation pulmonaire à partir des dossiers des patients. Les données colligées concernant la période pré transplantation étaient : le statut tabagique en paquet années, les

expositions fibrogéniques, l'âge au diagnostic de PID, la numération formule sanguine (NFS) au diagnostic de PID (les atteintes hématologiques étaient définies selon les critères OMS : anémie Hb < 13g/dL chez les hommes, Hb < 12g/dL chez les femmes ; macrocytose VGM > 100fL ; thrombopénie thrombocytes < 150 G/L ; neutropénie PNN < 1G/L, monocytose monocytes > 1G/L, le bilan hépatique au diagnostic de PID (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines, gamma glutamyl-transferase, albumine, TP, Facteur V, imagerie hépatique), le dosage de la créatinémie, les antécédents personnels et familiaux de PID, de maladie hématologique, de maladie hépatique, d'atteinte cutanée (canitie précoce, atteinte cutanéomuqueuse), l'aspect scannographique, les traitements reçus avant la transplantation, l'oxygénorequérance, les résultats de l'analyse anatomopathologique des biopsies pulmonaires, le délai entre le diagnostic et la transplantation.

Concernant la période per transplantation, les données recueillies étaient : le caractère d'urgence (inscription sur liste nationale d'attente en super urgence), la transplantation mono ou bi pulmonaire, la mise en place d'une ECMO (membrane d'oxygénation extra corporelle) per opératoire, le traitement immunosuppresseur d'induction, l'allo immunisation pré transplantation (présence d'anticorps anti HLA), le statut d'immunisation envers le Cytomégalovirus (CMV) et l'Epstein Barr Virus (EBV), les résultats de l'analyse histologique de l'explant réalisée dans chaque centre.

Les données colligées en post transplantation concernaient : les complications hématologiques (cytopénie, le recours à des facteurs de croissance, besoin transfusionnel), les complications rénales (insuffisance rénale aigüe et insuffisance rénale chronique définie par une clairance de la créatinémie inférieure à 60 mL.min.1,73m² estimée par la formule CKD EPI pendant plus de 3 mois), les complications hépatiques (cytolyse, cholestase, cirrhose, hypertension portale), les épisodes de rejets aigus humoraux et cellulaires selon la classification ISHLT [61] , la baisse de fonction respiratoire définie par une diminution de plus

de 5% du VEMS ; l'apparition de dysfonction chronique du greffon un an après la transplantation (Chronic Lung Allograft Dysfunction CLAD) selon la classification ISHLT [62], le dosage de Donor Specific Antigen (DSA) (allo immunisation), les infections fongiques, virales, parasitaires et bactériennes, les modifications thérapeutiques, les causes de décès. Une infection bactérienne respiratoire récidivante était définie par deux épisodes infectieux documentés par des prélèvements profonds en moins de deux mois.

2.3 Étude génétique

Tous les patients ont bénéficié d'un séquençage des exons, des jonctions intron-exon et des régions promotrices des gènes *TERT*, *RTEL1*, *PARN*, *DKC1* et *TERC*, qui ont été comparés à la séquence de référence. Tous les patients ont signé un consentement écrit pour la recherche de ces mutations et la recherche éventuelle de nouvelles mutations. Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique local (CPP Ile de France 1, no. 0811760). Le diagnostic de la maladie génétique était la date de prélèvement sanguin adressé au laboratoire de génétique, date à laquelle le clinicien suspectait une maladie génétique.

Tous les séquençages ont été réalisés dans le laboratoire de génétique de l'hôpital Bichat et analysés par le Dr Caroline Kannengiesser. Le caractère pathogène des variants reposait sur les éléments suivants [52] :

- description antérieure de la mutation
- en l'absence de description antérieure de la mutation:
 - absence du variant dans les bases de données de contrôles (1000 genome project, EVS)
 - type de changement:
 - mutation entraînant un codon stop prématuré

- substitution d'un acide aminé conservé ou altération d'un site d'épissage
- prédiction du caractère pathogène *in silico* (prédiction par des outils informatiques)

2.4 Analyse statistique

Les données continues sont exprimées en moyenne \pm écart type et comparées par le test de Mann Whitney. Les données continues avec un faible effectif de patients ($n < 5$), sont exprimées en médiane avec les valeurs minimales et maximales [min-max]. Les données catégorielles sont exprimées en nombre (%) et sont comparées par le test de χ^2 ou par le test de Fisher quand les valeurs attendues étaient inférieures à 5. Lorsque des données n'étaient pas disponibles (tabagisme, exposition fibrogénique environnementale, EFR, données biologiques) les pourcentages étaient calculés sur l'ensemble des données disponibles. La survie a été étudiée par la méthode Kaplan-Meier. Une analyse univariée par modèle de Cox a été utilisée pour mesurer l'impact des covariables sur la survie globale après transplantation. Tous les tests sont bilatéraux, avec un $p < 0,05$ considéré comme significatif. Toutes les analyses ont utilisé le logiciel R (version 3.4, <https://www.r-project.org/>).

3. Résultats

3.1 Caractéristiques des patients au diagnostic de fibrose

Quatre-vingt treize patients ont été adressés pour transplantation pulmonaire et suspicion de mutation de TRG (Figure 2). Une mutation a été confirmée pour soixante-quatorze (80%) d'entre eux et trente-neuf (42%) ont été finalement transplantés. Les données ont pu être colligées pour vingt-sept des patients porteurs d'une mutation de TRG, transplantés pulmonaires entre janvier 2009 et octobre 2017 en France, dont un patient a bénéficié d'une transplantation combinée poumon-foie. Pour douze patients, les critères d'inclusion n'ont pu être confirmés que très récemment et les patients n'ont pu être inclus dans le présent travail.

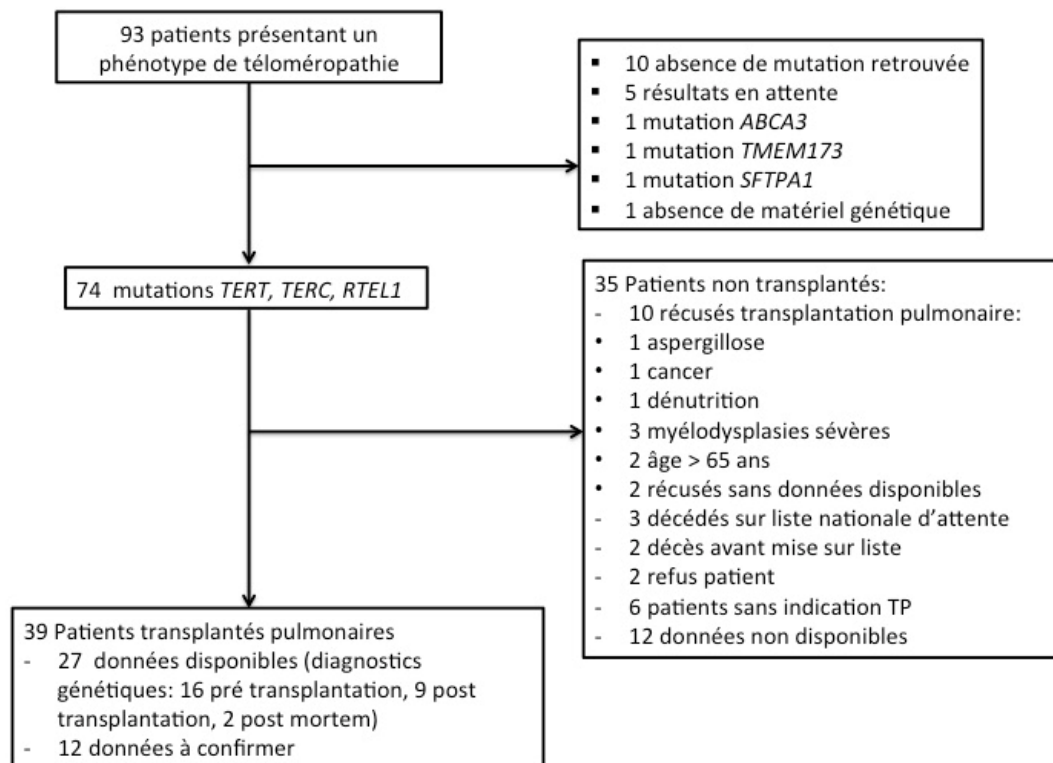


Figure 2 : Organigramme des patients adressés pour transplantation pulmonaire et suspicion de mutation de TRG.

3.1.1 Caractéristiques générales

L'âge moyen au diagnostic de PID était de 51 ans, 67% étaient des hommes. Concernant les expositions, vingt-et-un (78%) patients rapportaient au moins une exposition respiratoire : 63% une exposition au tabac et 56% une exposition à des fibrogéniques (amiante, agents organiques, menuiserie, empoussiérage, cocaïne, antigènes de pintade). Parmi les vingt-sept patients, vingt-cinq présentaient au moins une atteinte extra respiratoire évocatrice d'une téloméropathie au diagnostic de PID: 70% avaient une atteinte hématologique, 52% une atteinte hépatique et 33% une atteinte cutanée (Table 1).

	Patients N=27
Homme	18 (67)
Âge médian au diagnostic (ans)	51 (28-63)
Tabagisme	17 (63)
Expositions fibrogéniques	15 (56)
Atteinte Pulmonaire	
FPI	20 (74)
FEPP	3 (11)
PHS	2 (7)
Pneumoconiose	1 (4)
PINS	1 (4)
Atteintes extra respiratoires:	25 (93)
Atteinte hématologique	19 (70)
Atteinte hépatique	14 (52)
Atteinte cutanée	9 (33)
Mutation	
<i>TERT</i>	17 (63)
<i>TERC</i>	6 (15)
<i>RTEL1</i>	4 (12)

Table 1 : Caractéristiques générales au diagnostic de PID N (%)

3.1.2 Atteinte pulmonaire

L'âge médian au diagnostic était de 51 (28-63) ans. Les patients étaient symptomatiques en moyenne 6 (0-59) mois avant le diagnostic de PID. Parmi les signes cliniques les plus fréquents, 81% étaient dyspnéiques, 81% présentaient une toux sèche, des crépitations étaient retrouvés chez 89% des patients, et 59% présentaient un hippocratisme digital. Trois patients (11%) ont présenté une hémoptysie de faible abondance.

Sur le plan fonctionnel, ils présentaient un syndrome restrictif avec une CV à 62 ± 35 % de la valeur prédite, une diminution de la diffusion du monoxyde de carbone avec une DL_{CO} à 45 ± 24 % de la valeur prédite. L'analyse scannographique retrouvait un aspect de PIC certaine dans treize cas (48%), de PIC possible dans dix cas (37%), de FEPP dans un cas (3,7%), de PHS fibrosante dans un cas (3,7%), de PINS fibrosante dans un cas (3,7%), et un cas de fibrose atypique. (3,7%).

Une biopsie pulmonaire a été réalisée chez 55% des patients (3 biopsies chirurgicales, 12 vidéo assistées); neuf prélèvements étaient classés en PIC certaine (33%), quatre prélèvements en PIC probable (15%), un prélèvement en fibrose inclassable (3,7%), et un en PHS (3,7%). Les explants ont été classés, en l'absence de relecture centralisée, en PIC certaine pour quatorze cas (52%), PIC probable pour cinq cas (18,5%), PIC possible pour un cas (3,7%), FEPP pour trois cas (11%), PHS pour deux cas (7,4%), pneumoconiose pour un cas (3,7%), et PINS pour un cas (3,7%).

Le diagnostic pulmonaire retenu était FPI pour vingt patients (74%), PHS pour deux patients (7%), FEPP pour trois patients (11%), pneumoconiose (4%) pour un patient et PINS pour un patient (4%).

Le délai moyen entre le diagnostic de PID et la transplantation pulmonaire était de 34 ± 26 mois. Avant la transplantation, vingt-quatre patients (89%) ont reçu une corticothérapie,

48% ont reçu un traitement immunosuppresseur (Azathioprine n=7 avec une durée médiane de traitement de 575 jours, Cyclophosphamide n=7), 26% (n=7) ont reçu de la pirfenidone, 15% (n=4) ont reçu du nintedanib, 33% (n=7) ont reçu du N-acetyl-cystéine. Aucun de ces traitements n'a permis une amélioration ni fonctionnelle ni scannographique. Vingt-cinq patients ont bénéficié d'une oxygénothérapie de longue durée.

Lors de la dernière évaluation avant la transplantation, la CV était de 47 ± 26 % de la valeur prédite, et la DL_{CO} de 25 ± 16 % de la valeur prédite. Entre le diagnostic de PID et la transplantation pulmonaire, le déclin moyen de la CV était de 322 ± 140 mL par an ($14 \pm 9\%$ par an).

3.1.3 Atteinte extra respiratoires

- Atteinte cutanée

Neuf patients (36%) présentaient une atteinte cutanée objectivée dans 89% des cas par un dermatologue ; quatre présentaient une atteinte unguéale (dystrophie, paronychie), deux une atteinte cutanée (une poïkilodermie, une lésion dyschromique), trois une atteinte muqueuse (une perlèche, une leucokératose, des lésions érythémato squameuses, trois une canitie précoce.

- Atteinte hématologique

Dix-neuf (70 %) patients présentaient une atteinte hématologique au diagnostic de PID : sept (26%) patients présentaient une anémie; dix (37%) présentaient une macrocytose. Douze (44%) patients présentaient une thrombopénie. Deux patients présentaient une monocytose à 1G/L et 1,28G/L.

Après le diagnostic de la PID, six patients ont présenté l'apparition d'anomalies hématologiques: trois ont présenté une anémie, deux une thrombopénie et un patient une macrocytose. Un patient a présenté une neutropénie sous Azathioprine (n=7).

Avant la transplantation, au total vingt-trois (81%) patients présentaient une atteinte hématologique : dix (37%) patients étaient anémiques, onze (40%) patients étaient macrocytaires, quatorze (52%) étaient thrombopéniques. Le taux de plaquettes au moment de la transplantation n'était pas significativement différent de celui au diagnostic de PID (Figure 3). En revanche, entre le diagnostic de PID et la transplantation, le VGM augmentait de façon significative ($p < 0,05$) (Figure 4).

Avant la transplantation dix myélogrammes et deux biopsies ostéomédullaires ont été réalisés chez douze patients. Les caryotypes étaient tous normaux.

Les myélogrammes montraient :

- Trois présentaient une cytopénie réfractaire avec dysplasie mono lignée des mégacaryocytes
- Un retrouvait une cytopénie réfractaire sans excès de blastes
- Un retrouvait une moelle de richesse diminuée sans excès de blastes
- Un retrouvait des signes de dysmégacaryopoïèse non significatifs
- Quatre étaient normaux

Les biopsies ostéomédullaires montraient :

- Une dysmyelopoïèse sur la lignée granuleuse et érythroblastique
- Une hypoplasie médullaire prédominant sur les mégacaryocytes

	Patients N=27	Taux médian au diagnostic de PID	Taux médian à la transplantation
Atteinte hématologique	22(81)	-	
Anémie (Hb en g/dL)	10 (37)	13,3 [11,3-15,6]	12,5 [11,3-15,6]
Macrocytose (VGM en fL)	11 (40)	96,6 [65,2-118]	97,25 [66,1-118]
Thrombopénie /mm ³	14 (52)	151000 [50000-314000]	16800 [54000-314000]
Neutropénie < 1,3 G/L	0 (0)	-	-
Monocytose > 1G/L	3 (11)	1,14 [1-1,28]	1,18 [1-1,47]
Myélodysplasie	6 (22)	-	6 (22)

Table 2: Atteinte hématologique avant la transplantation N (%), N [min-max]

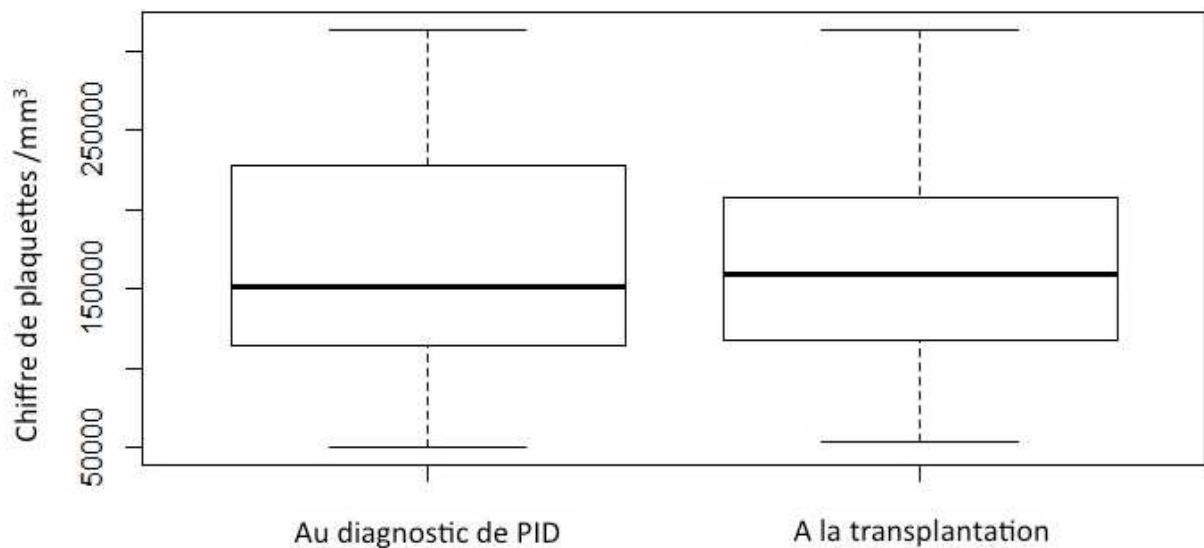


Figure 3 : Taux de plaquettes /mm³ au diagnostic de PID et à la transplantation p> 0,05

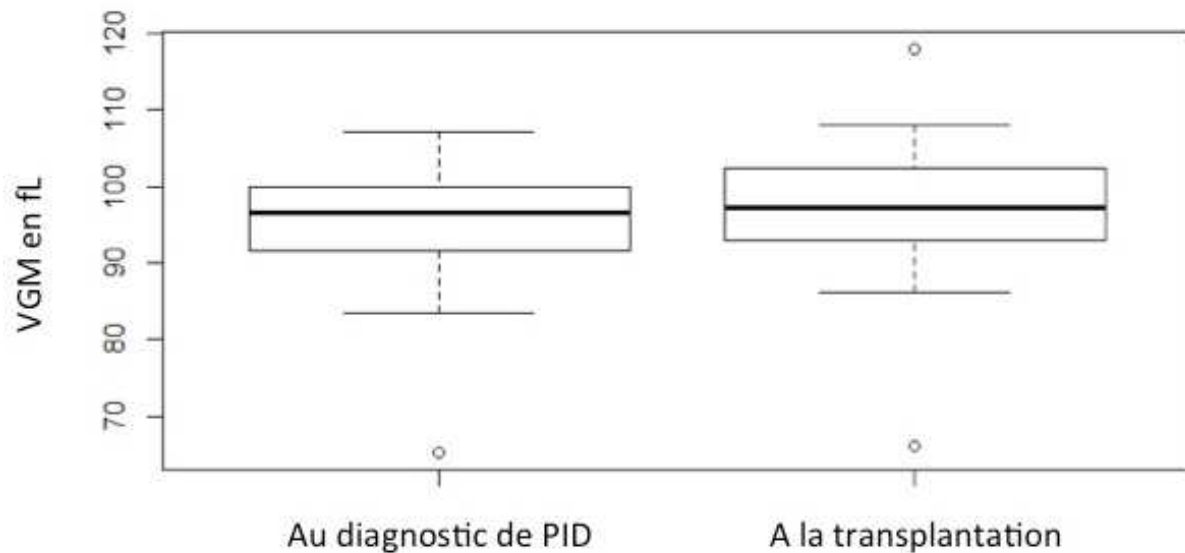


Figure 4 : VGM au diagnostic de PID et à la transplantation $p < 0,05$

- Atteinte hépatique

Quatorze (52%) patients présentaient une atteinte hépatique au diagnostic de PID. Aucun patient ne présentait d'insuffisance hépato cellulaire. Aucun patient n'avait d'antécédent de co infection virale. Un patient présentait un cavernome avec hypertension portale. Quatre (15%) présentaient une cytolysé hépatique (entre 1,5 et 2N) et trois (11%) une cholestase non expliquée. Neuf patients (33%) présentaient un foie stéatosique en échographie. Un patient présentait une hémochromatose hétérozygote avec une surcharge en fer à l'IRM. Un patient présentait une dysmorphie hépatique avec des calcifications de la veine splénique.

Trois patients ont bénéficié d'une ponction biopsie hépatique :

- Une était normale, réalisée à titre systématique (absence d'inflammation, de remaniement fibreux et d'hépatosidérose)
- Une identifiait des anomalies architecturales avec des dilatations sinusoidales, et un aspect de veinopathie. Ce patient a bénéficié d'une transplantation combinée poumon-foie.

- Une retrouvait des espaces portes faiblement élargis avec un discret infiltrat inflammatoire
- Atteinte rénale

Un seul patient présentait une insuffisance rénale chronique avant la transplantation (clairance de la créatinémie estimée CKD EPI 48,5 mL.min.m²).

3.2 Analyse génétique

Dix-sept (63%) patients présentaient une mutation de *TERT*, six (22%) une mutation de *TERC* et quatre (15%) une mutation de *RTEL1*. Seize mutations ont été identifiées en pré transplantation, neuf en post transplantation et deux en post mortem (Table 3). Les indications de recherche de mutation de TRG reposaient sur des antécédents familiaux de PID (n=6), des anomalies hématologiques (n=9), ou les deux (n= 11), un âge au diagnostic de PID inférieur à 50 ans avec des antécédents familiaux de canitie précoce (n=1).

Patient	Âge au diagnostic génétique	Sexe	Gène	Mutation	Préalablement décrite
1	64	F	<i>TERT</i>	c.2266C>T,p.Arg756Cys	Non
2	50	H	<i>TERT</i>	c.3026C>T,p.Ala1009Val	Non
3	51	H	<i>TERT</i>	c.2639C>T,p.Ala880Val	Non
4	71	H	<i>TERT</i>	c.1336dupC,p.Arg446Profs*93	Oui
5	63	H	<i>TERC</i>	n.135G>C	Non
6	60	H	<i>TERT</i>	c.1864C>T,p.Arg622Cys	Non
7	42	H	<i>TERT</i>	c.2911C>T,p.Arg971Cys	Non
8	62	H	<i>TERT</i>	c.1630T>C p.Phe544Leu	Non
9	64	F	<i>TERT</i>	c.3216G>A,p.Trp1072*	Non
10	47	H	<i>TERT</i>	c.2287-2A>G	Non
11	52	F	<i>TERT</i>	c.2147C>T,p.Ala716Val	Oui
12	63	F	<i>TERT</i>	c.2516C>T,p.Thr839Met	Non
13	44	F	<i>TERT</i>	c.2159T>C,p.Isoleu720Thr	Non
14	46	F	<i>TERC</i>	r.291U>C	Non
15	51	H	<i>RTEL1</i>	c.637C>T,p.Arg213Trp	Oui
16	30	H	<i>RTEL1</i>	c.2266-1G>C	Non
17	53	H	<i>TERC</i>	r.110_113delGACT	Oui
18	56	H	<i>TERT</i>	c.2678A>T,p.Glu893Val	Non
19	59	H	<i>RTEL1</i>	c.2869C>T, p.Arg957Trp	Oui
20	43	F	<i>TERC</i>	r.110_113delGACT	Oui
21	61	F	<i>RTEL1</i>	c.2956C>T, p.Arg986*	Oui
22	60	H	<i>TERT</i>	c.2911C>T,p.Arg971Cys	Non
23	39	F	<i>TERT</i>	c.2935C>T,p.Arg971Cys	Oui
24	51	H	<i>TERC</i>	r.1-22C>T	Non
25	52	H	<i>TERT</i>	c.2468+6T>G	Non
26	59	H	<i>TERC</i>	c.1710G>C,p.Lys570Asn	Non
27	41	H	<i>TERT</i>	c.2639C>T, p.Ala880Val	Non

Table 3 : Mutations identifiées considérées comme pathogènes

Tous les variants ont été considérés comme pathogènes selon les recommandations internationales [52].

3.3 Transplantation pulmonaire

Le délai moyen entre le diagnostic de PID et la transplantation était de 34 ± 26 mois (Table 4). Le délai moyen sur liste nationale d'attente était de 61 jours. Douze (44%) patients ont bénéficié d'une transplantation bi pulmonaire, dont un patient qui a également bénéficié d'une transplantation hépatique (transplantation foie-poumon). Quinze (56%) patients ont bénéficié d'une transplantation après inscription sur le programme de super urgence. Parmi ces quinze patients, douze ont bénéficié d'une ECMO per opératoire (80%). Chez les patients transplantés sans critères d'urgences (n=12) cinq ont bénéficié d'une ECMO per opératoire (42%).

Le protocole immunosuppresseur d'induction variait selon les centres et neuf (33%) patients ont reçu un traitement d'induction : six (22%) du Basiliximab, et trois (11%) des Thymoglobulines. Aucun patient n'était séro différent du donneur vis-à-vis de l'EBV. Seize (59%) patients étaient séropositifs pour le CMV et six (22%) patients étaient séronégatifs vis-à-vis du CMV alors que le donneur était séropositif.

	Patients N=27 (%)
Délai moyen diagnostic- transplantation (mois)	34 ± 26
Âge médian transplantation (années)	54 (30 ; 65)
Inscription LNA en Super Urgence	15 (56)
Transplantation bi pulmonaire	12 (44)
Transplantation combinée bi pulmonaire-foie	1 (3,7)
Transplantation mono pulmonaire	15 (56)
Gauche	7 (47)
Droite	8 (53)
ECMO pré opératoire	8 (30)
ECMO per opératoire	17 (65)
ECMO post opératoire	8 (30)
Traitement d'induction:	9 (33)
Basiliximab	6 (22)
Thymoglobulines	3(11)
Mismatch EBV	0 (0)
Mismatch CMV	6 (22)

Table 4 : Caractéristiques de la transplantation pulmonaire N (%)

3.4 Évolution après la transplantation

3.4.1 Traitement après transplantation

Malgré les disparités de traitement d'induction entre les différents centres de transplantation, le traitement immunosuppresseur reposait sur l'association de prednisone (n=27, 100%), d'un anti calcineurine (Tacrolimus ou Ciclosporine, n=27, 100%) et d'un anti proliférant (Azathioprine ou Mycophénolate mofétil, n=26, 96%) (Table 5). Certains patients ont reçu un inhibiteur de mTOR (Évérolimus n= 12, 44%).

Vingt-six patients (96%) ont reçu du Mycophénolate mofétil avec une durée médiane d'exposition de 398 (14-2279) jours. Treize (50%) patients, ont arrêté le Mycophénolate mofétil remplacé par de l'Azathioprine dans sept cas sur treize (54%) pour des raisons de cytopénie (n=12), ou de néoplasie (n=1).

Cinq (18,5%) patients ont reçu de la Ciclosporine en première ligne et deux en seconde ligne avec une exposition médiane de 111 (9-615) jours. Vingt-deux patients (81,5%) ont reçu du Tacrolimus en première ligne et cinq en seconde ligne avec une durée médiane d'exposition de 1020 (26 -2982) jours. Douze (44%) patients ont reçu de l'Évérolimus avec une durée médiane d'exposition de 281 (14 -1294) jours. Six patients ont arrêté du fait d'une complication hématologique : trois cas de (MAT) et les trois autres présentaient une myélodysplasie. Quatre patients ont reçu du Rituximab : deux patients pour un rejet humoral, et deux patients pour une réactivation EBV. Douze (44%) patients ont reçu des immunoglobulines, dont les indications étaient les suivantes : rejet humoral (n=5), thrombopénie (n=1), hypogammaglobulinémie (n=5).

Au total, vingt (74%) patients ont nécessité une modification du traitement immunosuppresseur au cours de leur suivi.

La quasi-totalité des patients (n=26 patients, 96%) a reçu une prophylaxie anti pneumocystose, par du Triméthoprime-Sulfaméthoxazole avec une durée médiane d'exposition de 227 jours (26 ; 2982). Dans 42% (n=11) des cas, le Triméthoprime-Sulfaméthoxazole a été remplacé par de l'Atovaquone ou des aérosols de Pentamidine pour des raisons de cytopénie. Vingt-six patients (96%) ont reçu des inhibiteurs de la pompe à protons en post transplantation.

	Patients N= 27	Nombre médian de jours d'exposition
Prednisolone	27 (100)	1089 [26-2983]
Mycophénolate Mofétil	26 (96)	398 [14 -2279]
Arrêt Mycophénolate Mofétil	13 (50)	
Azathioprine	8 (30)	166 [38 -1789]
Tacrolimus	27 (100)	1020 [26-2982]
Ciclosporine	7 (26)	111 [9-615]
Belatacept	1 (3,7)	83
Évérolimus	12 (44)	281 [14-394]
Immunoglobulines	12 (44)	-
Rituximab	4 (15)	-
Bortezomib	1 (3,7)	-

Table 5 : Traitements immunosuppresseurs post transplantation N (%) et N [min-max]

3.4.2 Complications hématologiques

Au cours du suivi après la transplantation, tous les patients ont présenté une anémie avec un taux moyen d'Hb de 10,3 [6-12,9] g/dL, nécessitant dans 48% (n=13) des cas un support par EPO (Table 6). Vingt (74%) patients ont présenté une thrombopénie avec un taux moyen de 78 [3-148] G/L. Quatorze (54%) patients ont présenté une neutropénie, et dix (38%) ont nécessité un support par G-CSF.

Douze (44%) patients ont présenté une myélodysplasie, dont six avaient été diagnostiqués avant la transplantation. Les six autres patients ont développé une myélodysplasie dans un délai médian de 27 (6 -70) mois après la transplantation. Au total huit patients (31%) ont nécessité de support transfusionnel itératif en culots globulaires et concentrés plaquettaires.

Les myélogrammes retrouvaient :

- Une dysplasie multi lignée associée à une mutation del20q

- Une moelle pauvre sans excès de blastes à caryotype normal
- Une dysplasie multi lignée avec 7% de blastes
- Une dysplasie multi lignée i(7q) i(20q)
- Une dysplasie multi lignée associée à une trisomie 1q
- Une dysplasie multi lignée à caryotype normal associée à une transformation gélatineuse de la moelle
- Une dysplasie multi lignée à caryotype normal (n=3)
- Une dysplasie mono lignée sur la lignée mégacaryocytaire

La présence d'une myélodysplasie semblait plus fréquente chez les patients porteurs d'une mutation *TERC* (5/6), que *TERT* (6/17) ou *RTEL1* (1/4) ($p=0,06$).

Quatre (15%) MAT ont été diagnostiquées au cours du suivi, attribuées à l'Everolimus (n=3), ou au Tacrolimus (n=1). Tous les patients ont nécessité des échanges plasmatiques, avec une évolution vers une MAT réfractaire dans 50% des cas (n=2), conduisant au décès. Deux patients présentaient une diminution modérée de l'activité ADAMTS13 (inférieure à 40%), sans Ac anti ADAMTS13 retrouvé.

Deux patients ont reçu du Danazol dans un contexte de myélodysplasie pendant respectivement 115 et 169 jours, sans réponse clinique hématologique.

Quatre (15%) patients sont décédés des conséquences de l'atteinte hématologique : deux dans un contexte de MAT réfractaire aux échanges plasmatiques, deux des complications hémorragiques de leur thrombopénie en lien avec une myélodysplasie.

	Patients N=27	Taux médian
Anémie (Hb g/dL)	27 (100)	10,1 [6-12,9]
EPO	13 (48)	-
Thrombopénie (/mm ³)	20 (74)	143 000 [3000-362000]
Neutropénie (PNN < 1,3 G/L)	14 (54)	-
G-CSF	10 (38)	-
Transfusions itératives	8 (31)	-
Myélodysplasie	12 (44)	-
MAT	4 (15)	-
Décès de cause hématologique	4 (15)	-

Table 6 : Atteinte hématologique post transplantation N (%) et N [min-max]

3.4.3 Complications hépatiques

Un patient a bénéficié d'une transplantation combinée foie poumon et est décédé à un mois de la transplantation d'une aspergillose invasive. Quinze (56%) patients ont présenté une cholestase hépatique (>2N), et quatre (15%) une cytolysse (>2N).

L'explant du patient transplanté hépatique retrouvait un veinopathie portale oblitérante, sans cirrhose, associée à une surcharge en fer.

Quatre patients (15%) ont présenté des complications hépatiques sévères après transplantation :

- Un patient a présenté une hémochromatose post transfusionnelle dans un contexte de myélodysplasie
- Deux (7%) patients ont présenté une hypertension portale respectivement à un an et deux ans post transplantation, non diagnostiquée avant la greffe. Lors du bilan pré transplantation, le premier patient n'avait ni cytolysse ni cholestase, uniquement une stéatose hépatique à l'échographie abdominale. Au décours de la transplantation, il a présenté plusieurs épisodes de cytolysse, de cholestase et d'hémorragies digestives

associées à une myélodysplasie dont il est décédé. Le second patient avait une intoxication alcoolique, ne présentait pas de signe clinique ou biologique d'hépatopathie en pré transplantation et la PBH, retrouvait des espaces portes faiblement élargis avec un discret infiltrat inflammatoire. Deux ans après la transplantation, il a présenté une décompensation oedémato-ascitique avec présence de varices oesophagiennes. L'évolution a été marquée par une ascite réfractaire. Il a bénéficié de la pose d'un TIPS 33 mois après la transplantation, et était encore vivant au moment du recueil 35 mois après la transplantation.

- Un patient a présenté une fibrose hépatique 6 mois après la transplantation avec une très probable maladie vasculaire hépatique. L'évaluation pré transplantation identifiait une dysmorphie hépatique associée à une cholestase. L'IRM hépatique retrouvait une hypotrophie du foie droit, un parenchyme hétérogène, un hypersignal périculaire correspondant à une oedème péri-portal, sans stéatose et un système porte perméable. Le patient est décédé 8 mois après sa transplantation avant d'avoir pu bénéficier d'une PBH.

3.4.4 Complications rénales

Quinze patients (56%) ont développé une insuffisance rénale chronique au cours de leur suivi dans un délai médian de 6 (1-60) mois après la transplantation. Aucun patient ne nécessitait d'hémodialyse chronique. Huit présentaient une mutation de *TERT*, quatre une mutation de *TERC* et trois une mutation de *RTEL1*. Onze (41%) patients ont présenté au moins un épisode d'insuffisance rénale aiguë, dont deux ont nécessité une épuration extra rénale temporaire ; quatre de ces épisodes survenait dans le cadre d'une MAT.

3.4.5 Complications infectieuses

- Infections fongiques

Seize (59%) patients ont reçu un traitement anti fongique. Quatre (15%) patients ont présenté une aspergillose invasive à *Aspergillus fumigatus*. Trois patients ont présenté des bronchites aspergillaires, deux documentées à *Aspergillus fumigatus*, une à *Aspergillus terreus*. *Candida albicans* était le germe le plus fréquemment retrouvé (n=12) dans des prélèvements respiratoires et traité selon l'appréciation du médecin. Trois patients ont présenté une candidose oesophagienne. Un patient a présenté une candidémie à *C. albicans* responsable du décès.

- Infections parasitaires

Deux (7,4%) patients ont présenté une pneumocystose certaine, six mois après la transplantation [63]. Un patient était sous Atovaquone et était lymphopénique à 0,29 G/L ; l'autre était sous Triméthoprime Sulfaméthoxazole et n'était pas lymphopénique. L'évolution était favorable sous Triméthoprime Sulfaméthoxazole à dose curative.

- Infections virales

Cinq (18%) patients ont présenté des infections à VZV, dont trois zones. Treize infections par des virus respiratoires ont été diagnostiquées, les virus les plus fréquemment retrouvés étaient le VRS (n=4), puis le rhinovirus (n=3).

Seize (59%) patients étaient séro positifs pour le CMV, neuf (33%) ont présenté une virémie à CMV traitée par Valganciclovir ou Ganciclovir avec des toxicités hématologiques à type de cytopénies.

Six patients ont été transplantés en mismatch CMV dont les suites ont été marquées par une virémie à CMV (n=2), une colite traitée par Ganciclovir, une atteinte pleurale traitée par

Maribavir et une rétinite chronique traitée par plusieurs lignes de traitement anti viral systémique (Maribavir, Brincidofovir, Foscavir, Valganciclovir) et des injections intra vitréennes de Foscavir. Un patient a reçu du Cytotect. Le traitement a dû être arrêté ou diminué chez dix patients traités par des antiviraux sur les quatorze (70%) qui ont nécessité un traitement antiviral en raison d'effets indésirables hématologiques. Un patient a présenté une encéphalite à HHV6 entraînant le décès.

- Infections bactériennes

Deux infections à mycobactéries atypiques ont été isolées : une infection disséminée avec atteinte ostéo articulaire à *M. avium*, et une atteinte respiratoire sous la forme de nodule excavée à *M. chimaera*. Un patient a présenté une tuberculose pulmonaire. Sept (26%) patients ont présenté des infections bactériennes respiratoires récidivantes. Deux (7%) patients ont présenté une colite à *C. difficile*. Cinq (18%) patients ont présenté des pleurésies à *E. coli*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* (n=2), *E. cloacae*.

3.4.6 Épisodes de rejets humoraux et cellulaires

- Rejet humoral

Au cours du suivi, sept épisodes de rejets aigus humoraux possibles (présence de DSA) et un rejet aigu humoral probable (présence de DSA associé à un marquage C4d diffus) étaient décrits chez quatre des 27 patients (15%), dans un délai moyen de 210 (6 -224) jours. Tous les patients présentaient des DSA au moment de l'épisode de rejet aigu. Les biopsies transbronchiques (BTB) n'étaient pas réalisées systématiquement (n=1). Deux patients ont présenté un épisode isolé, un patient a présenté deux épisodes et un patient a présenté quatre épisodes de rejet aigu humoral. Les protocoles de traitement des rejets aigus humoraux variaient selon les centres associant bolus de Méthylprednisolone et/ou cures

d'immunoglobulines, et/ou échanges plasmatiques, et/ou Rituximab, et/ou Bortezomib.

Trois patients sont décédés des complications d'un épisode de rejet aigu humoral.

- Rejet cellulaire

Au cours du suivi, vingt-cinq épisodes de rejets aigus cellulaires ont été diagnostiqués avec un délai médian de survenue de 6 (1-60) mois, chez quinze patients (56%) (Table 7).

Les épisodes de rejets aigus cellulaires sont majoritairement (n=14) survenus dans la première année suivant la transplantation. Quatre épisodes rejets aigus fonctionnels sont décrits chez quatre patients présentant une baisse de fonction, dont trois ont bénéficié de BTB qui étaient de grade A0B0 d'après la classification de l'ISHLT. Trois ont été traités par des bolus de Méthylprednisolone, un patient n'a pas reçu de traitement spécifique. Dix épisodes de rejets aigus cellulaires sont décrits chez sept patients (26%). Trois de ces rejets n'étaient pas accompagnés d'une baisse de fonction, étaient de grade A1B0, et n'ont donc pas reçu de traitement spécifique. Deux rejets étaient classés A2B0 et ont été traités par des bolus de Méthylprednisolone ; quatre étaient classés A1B0 et traités par des bolus de Méthylprednisolone (n=3) ou des Thymoglobulines (n=1) ; et une biopsie était inclassable et traitée par des bolus . Dans la deuxième année après la transplantation, cinq épisodes de rejets aigus cellulaires sont décrits chez trois patients ; l'analyse des BTB retrouvait des lésions de dommage alvéolaire diffus (n=1), un stade A1RB0 (n=1), et un stade A2B0 (n=2). Quatre de ces épisodes ont été traités par des bolus. A partir de la troisième année après la transplantation, six épisodes de rejets ont été diagnostiqués, chez cinq patients. Les BTB ont été réalisées chez trois patients et objectivaient des lésions A1B0 (n=2), A2B0 (n=1). Tous présentaient une baisse de la fonction respiratoire de façon concomitante et ont été traités par des bolus de Méthylprednisolone.

Rejet cellulaire	N = 25
A1	11 (44)
A2	5 (20)
A3	0 (0)
A4	0 (0)
Lésion dommage alvéolaire diffus	1 (4)
Inclassable	1 (4)
Rejet sans documentation par BTB	4 (16)
Rejet fonctionnel AOB0	3 (12)

Table 7 : Rejets cellulaires post transplantation N (%)

3.4.7 CLAD

Dix-neuf (73%) patients étaient vivants un an après la transplantation (sept sont décédés dans la première année, et un patient était vivant 7 mois après sa transplantation à la fin du recueil de données) et ont été dépistés pour le développement de dysfonction chronique du greffon (CLAD). Douze (63%) patients ont développé une CLAD sous la forme de bronchiolite oblitérante au cours de leur suivi, dans un délai moyen de $2,5 \pm 1,3$ ans. Un patient a développé une CLAD dans la première année suivant la transplantation dans un contexte de rejets aigus humoraux possibles récidivants. Deux patients ont développé une CLAD cinq ans après la greffe. Sept (26%) ont développé une BOS op, trois (11%) une BOS 1, un (3,7%) patient une BOS 2, un patient une BOS 3 (Table 8). Parmi les douze patients qui ont développé une CLAD au cours de leur suivi, cinq avaient plus de 55 ans à la transplantation ; sept avaient bénéficié d'une transplantation mono pulmonaire ; onze ont présenté au moins un épisode de rejet aigu cellulaire au cours de leur suivi ; onze ont nécessité une adaptation de leur traitement immunosuppresseur ; trois ont présenté des infections virales respiratoires ; onze ont présenté des infections bactériennes respiratoires.

CLAD	Patients N = 27
BOS op	7 (26)
BOS 1	3 (11)
BOS 2	1 (3,7)
BOS 3	1 (3,7)

Table 8 : CLAD post transplantation N (%)

3.4.8 Survie globale

Avec un suivi moyen de 1056 (26-2983) jours, la médiane de survie après la transplantation, était de 1598 (650-NA) jours (Figure 5). Dans la première année suivant la transplantation pulmonaire, sept patients (24%) sont décédés. Sur la durée de l'étude, quinze patients sont décédés au total (Table 9).

Causes de décès	Patients décédés N= 15
<u>Atteinte hématologique :</u>	4 (27)
• MAT	2
• Pancytopénie (syndrome myélodysplasique)	2
<u>Infections</u>	6 (40)
• Aspergillose invasive	1
• Sepsis bactérien	4
• Candidémie	1
<u>Cardiopathie ischémique</u>	1 (7)
<u>Embolie pulmonaire</u>	1 (7)
<u>CLAD</u>	1 (7)
<u>Rejet aigu</u>	1 (7)
<u>Inconnue</u>	1 (7)

Table 9 : Causes des quinze décès post transplantation au cours du suivi N (%)

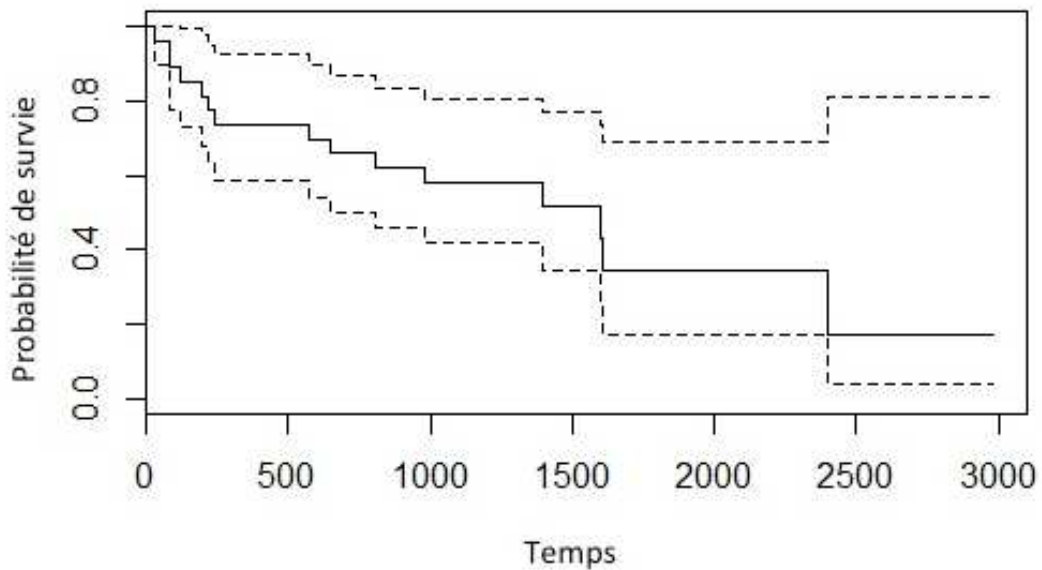


Figure 5 : Survie globale après transplantation pulmonaire chez vingt-sept patients porteurs de mutation de TRG

3.5 Facteurs prédictifs de survie après transplantation pulmonaire

La survie après transplantation n'était pas significativement différente selon le sexe, l'âge au diagnostic, le gène muté (Figure 6), une transplantation en super urgence (Figure 7), une transplantation en mono pulmonaire, la réalisation de la greffe avant 2014 ou la présence d'une thrombopénie au diagnostic de PID (Table 10). En revanche, un diagnostic de syndrome myélodysplasique avant la transplantation pulmonaire était significativement associé à une diminution de la survie après la greffe ($p=0,001$) (Figure 8).

Variabes	HR IC (95%)	P
<u>Caractéristiques générales</u>		
• Sexe	0,94 (0,32-2,8)	0,91
• Age > 55 ans	1,1 (0,38-2,9)	0,92
• <i>TERC</i> vs <i>TERT</i>	2,1 (0,7-6,2)	0,19
• <i>RTEL1</i> vs <i>TERT</i>	0,49 (0,1-2,3)	0,36
<u>Atteinte hématologique pré transplantation</u>		
• Thrombopénie	2,2 (0,71-6,7)	0,17
• Macrocytose	2,8 (0,84-9,5)	0,094
• Myélodysplasie	5,5 (1,54-84,2)	0,001
<u>Transplantation</u>		
• Inscription sur liste en super urgence	1,9 (0,63-5,7)	0,26
• Transplantation bi pulmonaire	0,73 (0,24-2,2)	0,57
• Transplantation avant 2014	3,2 (0,7-15)	0,13

Table 10 : Analyse uni variée des facteurs prédictifs de survie post transplantation pulmonaire des vingt-sept patients porteurs de mutation de TRG

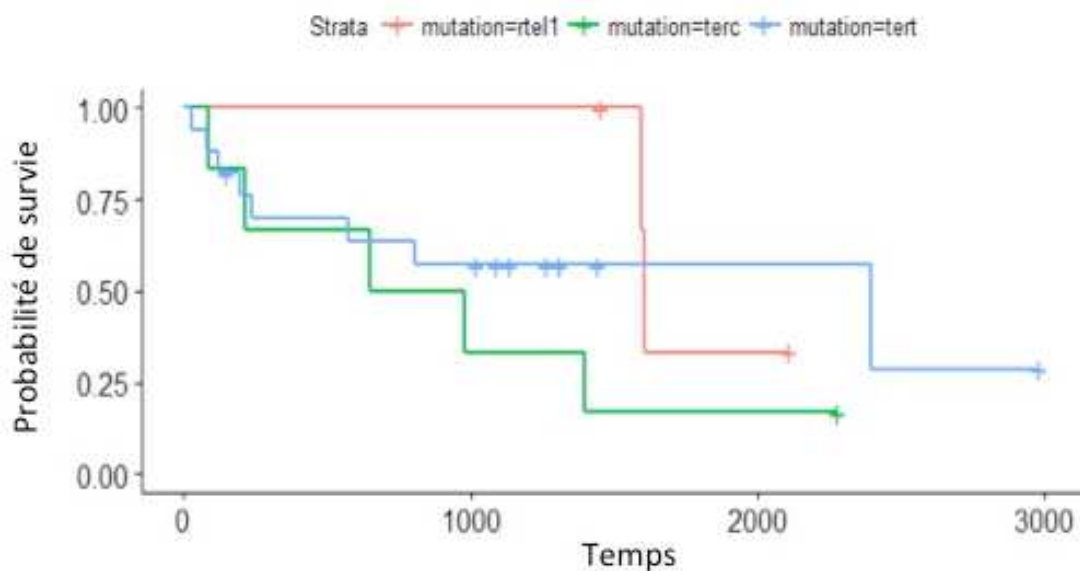


Figure 6 : Survie post transplantation pulmonaire en fonction du gène muté

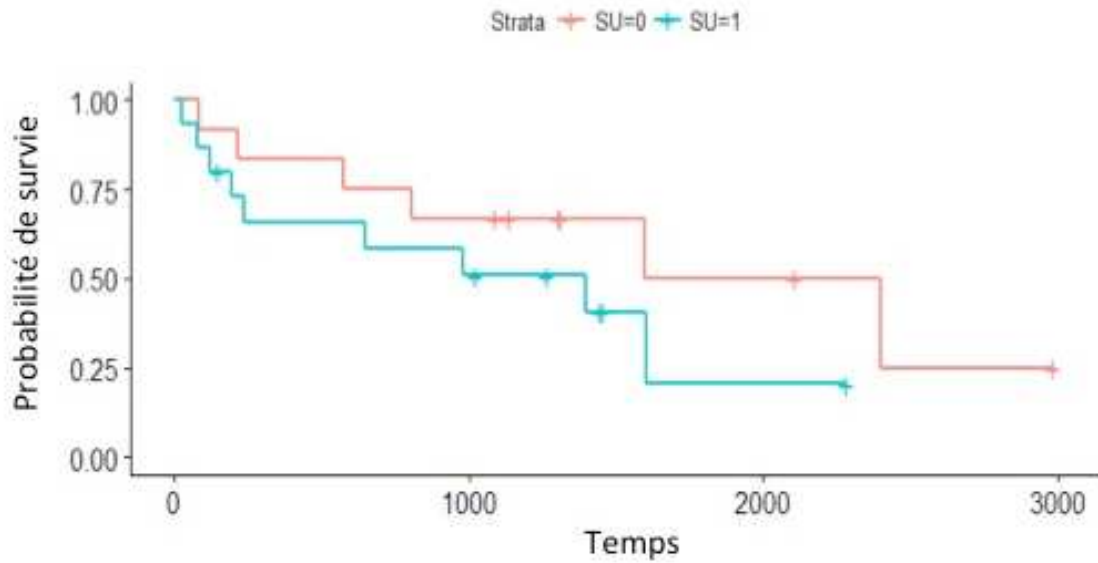


Figure 7 : Survie post transplantation pulmonaire en fonction de l'inscription sur liste en super urgence ($p=0,26$)

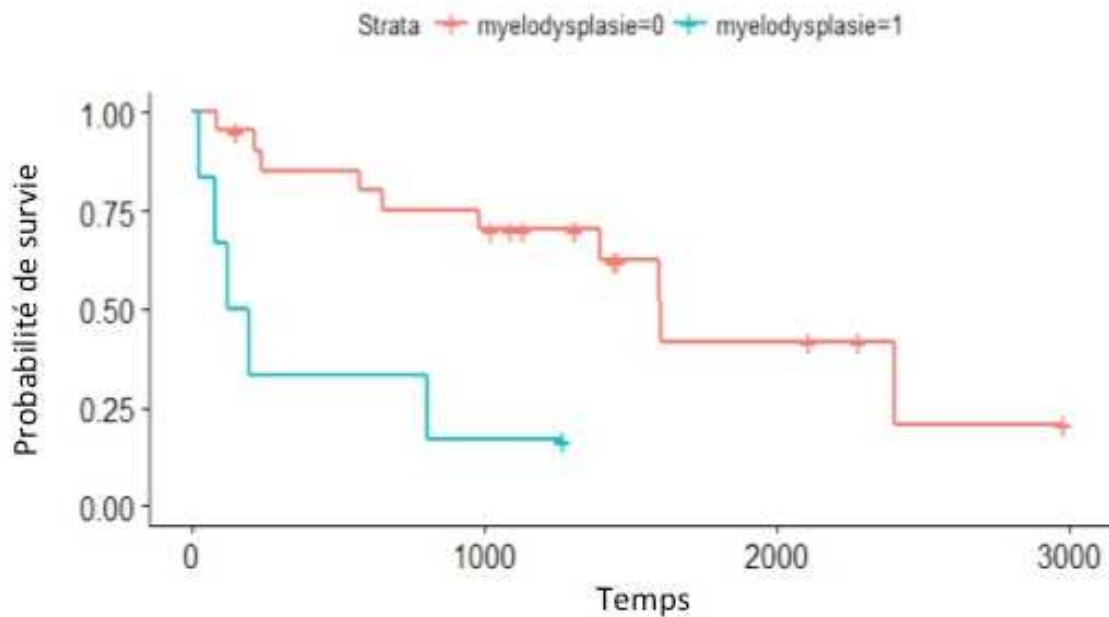


Figure 8 : Survie post transplantation pulmonaire en fonction de la présence d'un syndrome myélodysplasique diagnostiqué avant la transplantation ($p=0,001$)

4. Discussion

Cette étude rétrospective française est la plus grande cohorte rapportée de patients porteurs d'une mutation de TRG ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire. Les patients étaient majoritairement des hommes, avec un âge médian au diagnostic de PID de 51 ans, et les deux diagnostics pulmonaires les plus fréquents étaient une FPI dans 74% des cas, et une FEPP dans 11% des cas (n=3). Deux des trois patients atteints de FEPP, étaient des femmes et tous présentaient une mutation de *TERT*. Cette forte prévalence de FEPP dans les formes familiales de PID a été décrite par Newton et Nunes en 2015 [35], ceci contrastant avec la faible prévalence dans les formes sporadiques. Le diagnostic de FEPP doit faire envisager une enquête familiale puis une analyse génétique à la recherche d'une mutation d'un TRG. En revanche, il n'existe pas d'association particulière entre la mutation d'un gène spécifique du complexe télomérase et le phénotype de FEPP, des mutations de *TERT*, *TERC* et *RTEL1* ont été identifiés chez ces patients [64] [65]. Dans cette série, une mutation d'un TRG a été suspectée dans un contexte de PID familiale, sur l'association de PID avec une atteinte hématologique personnel dans 33% des cas, ou les deux [21]. L'association d'une PID et d'une atteinte hématologique chez un individu ou dans une même famille est hautement prédictive d'une téloméropathie [44].

En pré transplantation, les complications hématologiques peuvent survenir spontanément ou au cours du suivi du fait de l'exposition à des immunosuppresseurs (Azathioprine ou Endoxan). Dans cette cohorte, entre le diagnostic de PID et la transplantation, le VGM moyen augmentait significativement, un nombre plus important de patients présentait une anémie et une thrombopénie. En revanche, le chiffre moyen de

plaquettes ne diminuait pas pendant cette période, mais avait tendance à augmenter, ceci pouvant s'expliquer par l'administration d'une corticothérapie dans 89% des cas.

La présence d'une myélodysplasie au diagnostic de PID était associée à une diminution de la survie post transplantation de façon significative. Au total, douze patients présentaient un syndrome myélodysplasique, associé à une polytransfusion dans tous les cas et causant le décès chez 15% des patients, qui semblait plus fréquent chez les patients porteurs d'une mutation de *TERC*. En effet, les patients porteurs d'une mutation de *TERC* ont des télomères plus courts que ceux porteurs d'une mutation de *TERT*, *RTEL1*, ou *PARN*, ceci concourant au développement plus précoce d'un phénotype de téloméropathie (fibrose ou maladie hématologique) [35]. Nous n'avons pas mis en évidence de facteurs prédictifs de développer une myélodysplasie en post transplantation. Compte tenu de ces constatations, il semble raisonnable de proposer un myélogramme dans le bilan de faisabilité de transplantation pulmonaire notamment chez les patients mutés *TERC*, et en cas de diagnostic de syndrome myélodysplasique, probablement récuser ces patients.

Dans cette cohorte, l'incidence des atteintes hématologiques pré et post transplantation, est élevée entraînant des modifications thérapeutiques, nécessitant un support transfusionnel itératif, et grevée d'une morbidité et mortalité notable, plus sévère que celle rapportée dans les précédentes études. Dans l'étude de Sihan [56], après la transplantation tous les patients étaient anémiques, 88% des patients nécessitaient un support transfusionnel post transplantation et un patient présentait un syndrome myélodysplasique. Ces complications imposaient une modification thérapeutique puisque les patients n'avaient que deux traitements immunosuppresseurs. Dans la série de Tokman [59], l'atteinte hématologique était moins fréquente en pré transplantation comparativement à notre cohorte avec seulement quatre patients anémiques et un

thrombopénique. Après la transplantation, tous les patients étaient anémiques, une majorité de patients (83%) étaient leucopéniques, trois patients nécessitaient des transfusions itératives et aucune myélodysplasie n'a été diagnostiquée. Les atteintes hématologiques des patients porteurs d'une mutation d'un TRG sont fréquentes et hétérogène dans leur sévérité. Elles sont attribuées à une sensibilité médullaire accrue aux traitements immunosuppresseurs [43]. La variabilité de l'atteinte hématologique entre ces différentes études pourrait s'expliquer 1) la variabilité inter individuelle, 2) les habitudes pharmacologiques des différentes équipes, 3) la faible représentativité des patients mutés *TERC* dans les autres études (deux patients dans la cohorte de Tokman, et deux dans la cohorte de Sihan) qui semblent présenter une susceptibilité médullaire plus importante.

Quatre patients ont présenté une MAT au cours de leur suivi, trois attribués à l'Everolimus et une au Tacrolimus. De plus, ces patients présentaient une virémie à CMV au moment du diagnostic de MAT. Certains auteurs ont constaté une association entre une virémie à CMV et le développement d'une MAT en transplantation rénale [66], en transplantation hépatique [67] et chez des patients infectés par le VIH avec un OR 3,9 (IC_{95%} 1,1-14) [68]. Les mutations du complexe télomérase peuvent être associées à un déficit d'immunité cellulaire qui pourrait s'ajouter au déficit induit par le traitement immunosuppresseur [48]. Chez les transplantés d'organes solides, le traitement par Ganciclovir associé aux échanges plasmatiques a permis une amélioration de la MAT. Dans notre cohorte, un seul patient était traité par Valganciclovir puis par Maribavir au moment de l'épisode de MAT, mais n'a pas permis d'amélioration de la maladie hématologique. Il pourrait se discuter d'associer aux plasmaphéreses un traitement anti CMV afin de traiter la MAT, dans la limite de la tolérance hématologique. Deux patients présentaient une diminution du taux d'ADAMTS13, sans anticorps retrouvé. Une autre hypothèse pourrait

être une diminution de la production hépatique dans le cadre de la téloméropathie, en l'absence d'hépatopathie clinique. Deux cas de MAT post transplantation pulmonaire avec déficit acquis en ADAMTS 13 ont été rapportés [69]. Dans la série de Sihan [56], un patient a également développé une MAT neuf mois après la transplantation.

Dans cette étude, la survie post greffe des patients transplantés en super urgence n'était pas significativement différente de ceux transplantés sans critère d'urgence. En revanche, ces patients bénéficiaient plus fréquemment d'une ECMO en per opératoire. Une étude sur la transplantation pulmonaire en super urgence chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) retrouve une diminution de la mortalité sur liste d'attente et une survie comparable aux patients transplantés sans critères d'urgences [70]. Une autre cohorte de patients transplantés pour mucoviscidose (54%), BPCO (22%), PID (15%) rapportait également ces mêmes résultats avec des complications péri opératoires plus importantes et une proportion plus importante de patients bénéficiant d'ECMO de façon significative chez les patients transplantés en super urgence [71].

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative de survie post greffe entre les transplantations mono et bi pulmonaires, avec comme limite à cette analyse le faible effectif de notre cohorte, les facteurs influençant le choix de la procédure (l'âge du receveur, les comorbidités, la maladie respiratoire, les caractéristiques du donneur et les pratiques du centre greffeur [72]). Les données de la littérature sont divergentes à ce sujet : une première étude portant sur mille patients atteints de PID ne retrouvait pas de différence entre les deux types de transplantation [73] ; une seconde étude portant sur quatre mille patients atteints de PID retrouvait une meilleure survie post transplantation chez les patients transplantés bi pulmonaires.

La survie post transplantation n'était pas significativement différente en fonction du gène muté [36], cependant les mutations de *TERC* et *RTEL1* sont peu représentées, six et quatre patients respectivement.

Dans cette étude trois patients ont développé des complications hépatiques sévères sans avoir été diagnostiqués avant la transplantation, caractérisées par une hypertension portale, sans cirrhose, mais une atteinte évocatrice de maladie vasculaire. Dans la cohorte de Sihan, deux patients ont développé une hépatite fulminante à l'Azathioprine, ce qui illustre la susceptibilité de ces patients à développer une hépatopathie après exposition à une agression qui a un rôle de trigger dans le développement de l'hépatopathie [47]. Un des trois patients avait bénéficié d'une PBH dans le cadre du bilan pré transplantation authentifiant une inflammation péri portale aspécifique ; un autre patient présentait des calcifications de la veine splénique au scanner pré transplantation pouvant être séquelle d'une thrombose. Cette lésion radiologique peut se voir dans le cadre des veinopathies oblitérantes du foie [74]. Ce patient n'a pas bénéficié d'une PBH. L'explant du patient transplanté hépatique retrouvait une veinopathie oblitérante portale. Des cirrhoses ont été décrites [45] dans le cadre des téloméropathies, cependant les veinopathies oblitérantes ne sont pas décrites dans le cadre des téloméropathies. Ces atteintes hépatiques sévères survenant précocement après la transplantation suggèrent qu'elles devaient pré exister à la transplantation et mériteraient d'être mieux caractériser lors du bilan de faisabilité de greffe afin de poser l'indication d'une transplantation combinée si nécessaire ou au contraire la contre indiquer. Deux cas sont rapportés de transplantation combinée foie poumon avec une survie à plus de 18 mois post transplantations [60], cette observation contrastant avec l'évolution défavorable de notre patient.

L'insuffisance rénale chronique post transplantation pulmonaire concerne jusqu'à 80% des patients, avec comme principaux facteurs de risque l'âge avancé, les infections à CMV, s'installant dans les deux premières années après la transplantation pour la moitié des patients [75] [76]. Neuf ans après la transplantation, moins de 20% des patients nécessitent une hémodialyse chronique [77]. L'analyse histologique des biopsies rénales de patients transplantés pulmonaires insuffisants rénaux chroniques identifie des lésions dans 35% des cas de néphrotoxicité aux anti calcineurines, 43% des cas de néphropathie hypertensive, 20% des cas une autre atteinte [78]. Par ailleurs, dans une cohorte d'insuffisant rénal chronique d'étiologie inconnu, un séquençage d'exome a permis d'identifier deux patients présentant une mutation de *PARN* qui présentaient une fibrose rénale tubulo interstitielle [79]. Dans notre cohorte, 56% des patients présentaient une insuffisance rénale chronique dans un délai médian de 6 mois, ce qui est conforme aux données de la littérature. Dans les autres études [59] [56], entre 62 et 83% des patients ont développé une insuffisance rénale chronique au cours du suivi. Les atteintes rénales des téloméropathies ne sont pas décrites cependant il est imaginable que consécutivement à une agression rénale comme les anti calcineurines, les patients développent une insuffisance rénale chronique.

La dysfonction chronique du greffon atteint 50% des patients à 5 ans de la transplantation d'après les données de l'ISHLT [80]. Les principaux facteurs de risque sont la dysfonction primaire du greffon, les rejets cellulaires, le rejet humoral, le reflux gastro oesophagien, les infections respiratoires [81]. Dans notre étude, 63% des patients ont développé un CLAD dans un délai médian de 2,5 ans. Les séries de Borie et Sihan avaient un suivi médian trop court, ne permettant pas de diagnostiquer de CLAD. Dans la série de Tokman, 33% des patients présentaient un CLAD dans un délai médian de 3,1 ans. Dans notre cohorte, nous avons observé une prévalence plus importante de CLAD pouvant

s'expliquer par la diminution de l'immunosuppression compte tenu des atteintes hématologiques sévères.

Cette étude admet des biais inhérents à sa nature rétrospective, son faible nombre de patients et l'absence de groupe contrôle. Le recours au laboratoire de génétique de l'hôpital Bichat centralisant toutes les analyses génétiques a permis un recueil exhaustif de tous les patients présentant une mutation d'un TRG. Dans un second temps, nous avons contacté tous les centres de transplantation français permettant d'identifier parmi ces patients ceux qui avaient bénéficié d'une transplantation pulmonaire. Un biais de sélection est à prendre en compte puisque dix patients ont été contre indiqués à la transplantation, des patients sont décédés sur liste (n=2) et deux patients sont décédés avant l'inscription sur liste. Néanmoins, cette étude est multicentrique et la plus grande cohorte mondiale rapportant le suivi après transplantation pulmonaire des patients présentant une mutation d'un TRG.

Le nombre de patients inclus est encore relativement faible, ne permet de faire qu'un nombre limité d'analyses statistiques et ne permet pas, en dehors de la myélodysplasie, de mettre en évidence d'autres variables significativement associées à la survie post-transplantation.

L'interprétation des mutations de *TERT*, *TERC* ou *RTEL1* est de plus difficile en l'absence de test fonctionnel. Elle repose sur l'analyse de la littérature et sur la prédiction informatique du caractère délétère du variant observé. Ainsi le caractère pathogène de certaines mutations peut être discuté alors que certains variants de signification inconnue n'ont pas été considérés comme pathogènes. La longueur des télomères est parfois utilisée comme un test fonctionnel en faveur du caractère pathogène de la mutation. La longueur des télomères est de plus un facteur de survie et un facteur prédictif de CLAD après

transplantation pulmonaire [82]. La longueur des télomères est en cours de mesure par Southern blot dans cette cohorte.

En conclusion, l'évolution après transplantation pulmonaire des patients porteurs d'une mutation d'un gène lié aux télomères est marquée par des complications hématologiques sévères, nécessitant une diminution des traitements immunosuppresseurs, avec comme effet principal une augmentation de la prévalence de CLAD. Certaines atteintes hépatiques à type de veinopathie oblitérante ont été mises en évidence et n'avaient pas été décrites dans le cadre de téloméropathie. Pour ces raisons, les indications de transplantation pulmonaire chez les patients présentant une atteinte hématologique sévère comme une myélodysplasie devraient être récusés. Une évaluation de l'atteinte hépatique même infra clinique, devrait être systématique, et la découverte d'hypertension portale pré transplantation devrait faire discuter l'indication d'une transplantation combinée ou la contre indication à la transplantation pulmonaire. Enfin, cette étude montre surtout une survie après transplantation supérieure à 4 ans. La transplantation pulmonaire chez ces patients est possible sous réserve d'un bilan de faisabilité exhaustif de toutes les atteintes associées.

Bibliographie

1. Cottin, V., Capron, F., Grenier, P. & Cordier, J.-F. [Diffuse idiopathic interstitial pneumonias. International multidisciplinary consensus classification by the American Thoracic Society and the European Respiratory Society, principal clinico-pathological entities, and diagnosis]. *Rev. Mal. Respir.* 21, 299–318 (2004).
2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, 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.* 188(6):733–748 (2013).
3. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 165(2):277–304 (2002).
4. Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, Wells AU, Colby TV, Tomassetti S, et al. Transbronchial Cryobiopsies for the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Expert Statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a Call for Standardization of the Procedure. *Respiration.* 95(3):188–200 (2018).
5. Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 21(126):355–61 (2012).
6. 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.* 57(4):338–42 (2002).
7. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJP, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax.* 61(11):980–5 (2006).
8. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official

ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 183(6):788-824 (2011).

9. Lee H-L, Ryu JH, Wittmer MH, Hartman TE, Lymp JF, Tazelaar HD, et al. Lee HL, Ryu JH, Wittmer MH, Hartman TE, Lymp JF, Tazelaar HD, and Limper AH. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome. *Chest.* 127:2034-41 (2005).

10. García-Sancho C, Buendía-Roldán I, Fernández-Plata MR, Navarro C, Pérez-Padilla R, Vargas MH, et al. Familial pulmonary fibrosis is the strongest risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 105(12):1902-7 (2011).

11. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, Brown KK, Herron A, Slifer SH, et al. Clinical and Pathologic Features of Familial Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 172(9):1146-52 (2005).

12. Marshall RP, Puddicombe A, Cookson WOC, Laurent GJ. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom. *Thorax.* 55(2):143-6 (2000).

13. 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, and Woods MO. A Newfoundland cohort of familial and sporadic idiopathic pulmonary fibrosis patients: clinical and genetic features. *Respir Res.* 13: 64 (2012).

14. Scholand MB, Coon H, Wolff R, Cannon-Albright L. Use of a genealogical database demonstrates heritability of pulmonary fibrosis. *Lung.* 191(5):475-81 (2013).

15. Kropski JA, Blackwell TS, Loyd JE. The genetic basis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 45(6):1717-27 (2015).

16. Armanios M, Blackburn EH. The telomere syndromes. *Nat Rev Genet.* 13(10):693-704 (2012).

17. Walne AJ, Vulliamy T, Kirwan M, Plagnol V, Dokal I. Constitutional mutations in RTEL1 cause severe dyskeratosis congenita. *Am J Hum Genet.* 92(3):448-53 (2013).

18. Touzot F, Kermasson L, Jullien L, Moshous D, Ménard C, Ikinciogullari A, et al. Extended clinical and genetic spectrum associated with biallelic RTEL1 mutations. *Blood Adv.* 1(1):36-46 (2016).

19. Armanios M. Telomerase and idiopathic pulmonary fibrosis. *Mutat Res.* 730(1-2):52-8 (2012).

20. Cogan JD, Kropski JA, Zhao M, Mitchell DB, Rives L, Markin C, et al. Rare variants in RTEL1 are associated with familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.*

191(6):646–655 (2015).

21. Armanios M, Blackburn EH. The telomere syndromes. *Nat Rev Genet.* 13(10):693–704 (2012).
22. Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Katzenstein A-LA, Godwin JD, Raghu G, Glazer CS, et al. Telomere lengths, pulmonary fibrosis and telomerase (TERT) mutations. *PLoS One.* 5(5):e10680 (2010).
23. Cronkhite JT, Xing C, Raghu G, Chin KM, Torres F, Rosenblatt RL, et al. Telomere Shortening in Familial and Sporadic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 178(7):729–737 (2008).
24. Alder JK, Hanumanthu VS, Strong MA, DeZern AE, Stanley SE, Takemoto CM, et al. Diagnostic utility of telomere length testing in a hospital-based setting. *Proc Natl Acad Sci.* 115(10):E2358–E2365 (2018).
25. Goldman F, Bouarich R, Kulkarni S, Freeman S, Du H-Y, Harrington L, et al. The effect of TERC haploinsufficiency on the inheritance of telomere length. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102(47):17119–17124 (2005).
26. Armanios MY, Chen JJ-L, Cogan JD, Alder JK, Ingersoll RG, Markin C, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 356(13):1317–1326 (2007).
27. Alder JK, Cogan JD, Brown AF, Anderson CJ, Lawson WE, Lansdorp PM, et al. Ancestral mutation in telomerase causes defects in repeat addition processivity and manifests as familial pulmonary fibrosis. *PLoS Genet.* 7(3):e1001352 (2011).
28. Heiss NS, Knight SW, Vulliamy TJ, Klauck SM, Wiemann S, Mason PJ, et al. X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. *Nat Genet.* 19(1):32–38 (1998).
29. Mialou V, Leblanc T, Peffault de Latour R, Dalle JH, Socié G. Dyskeratosis congenital: an update. *Arch Pediatr.* 20(3):299–306 (2013).
30. Dokal I. Dyskeratosis Congenita. *ASH Educ Program Book.* (1):480–486 (2011).
31. Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ, Xing C, Raghu G, Weissler JC, et al. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104(18):7552–7557 (2007).
32. Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Katzenstein A-LA, Godwin JD, Raghu G, Glazer CS, et al. Telomere Lengths, Pulmonary Fibrosis and Telomerase (TERT) Mutations. *PLoS ONE.*

5(5):e10680 (2010).

33. Alder JK, Guo N, Kembou F, Parry EM, Anderson CJ, Gorgy AI, et al. Telomere Length Is a Determinant of Emphysema Susceptibility. *Am J Respir Crit Care Med.* 184(8):904-912 (2011).

34. Nunes H, Monnet I, Kannengiesser C, Uzunhan Y, Valeyre D, Kambouchner M, et al. Is Telomeropathy the Explanation for Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema Syndrome?: Report of a Family with TERT Mutation. *Am J Respir Crit Care Med.* 189(6):753-764 (2014).

35. Newton CA, Batra K, Torrealba J, Kozlitina J, Glazer CS, Aravena C, et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur Respir J.* 48(6):1710-1720 (2016).

36. Borie R, Tabèze L, Thabut G, Nunes H, Cottin V, Marchand-Adam S, et al. Prevalence and characteristics of TERT and TERC mutations in suspected genetic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 48(6):1721-1731 (2016).

37. Justet A, Thabut G, Manali E, Molina Molina M, Kannengiesser C, Cadranel J, et al. Safety and efficacy of pirfenidone in patients carrying telomerase complex mutation. *Eur Respir J.* 51(3) (2018).

38. Barbaro P, VEDI A. Survival after Hematopoietic Stem Cell Transplant in Patients with Dyskeratosis Congenita: Systematic Review of the Literature. *Biol Blood Marrow Transplant.* 22(7):1152-1158 (2016).

39. Giri N, Lee R, Faro A, Huddleston CB, White FV, Alter BP, et al. Lung transplantation for pulmonary fibrosis in dyskeratosis congenita: Case Report and systematic literature review. *BMC Blood Disord.* 11:3 (2011).

40. Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Yilmaz C, Brewington C, Wang R, Xing C, et al. Subclinical lung disease, macrocytosis, and premature graying in kindreds with telomerase (TERT) mutations. *Chest.* 140(3):753-763 (2011).

41. Ball SE, Gibson FM, Rizzo S, Tooze JA, Marsh JC, Gordon-Smith EC. Progressive telomere shortening in aplastic anemia. *Blood.* 91(10):3582-3592 (1998).

42. Yamaguchi H, Baerlocher GM, Lansdorp PM, Chanock SJ, Nunez O, Sloand E, et al. Mutations of the human telomerase RNA gene (TERC) in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Blood.* 102(3):916-928 (2003).

43. Yamaguchi H, Calado RT, Ly H, Kajigaya S, Baerlocher GM, Chanock SJ, et al.

Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. *N Engl J Med.* 352(14):1413-1424 (2005).

44. Parry EM, Alder JK, Qi X, Chen JJ-L, Armanios M. Syndrome complex of bone marrow failure and pulmonary fibrosis predicts germline defects in telomerase. *Blood.* 117(21):5607-5611 (2011).

45. Hartmann D, Srivastava U, Thaler M, Kleinhans KN, N'kontchou G, Scheffold A, et al. Telomerase gene mutations are associated with cirrhosis formation. *Hepatology.* 53(5):1608-1617 (2011).

46. George G, Rosas IO, Cui Y, McKane C, Hunninghake GM, Camp PC, et al. Short telomeres, telomeropathy, and subclinical extrapulmonary organ damage in patients with interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 191(6):1549-1557 (2015).

47. Calado RT, Regal JA, Kleiner DE, Schrupp DS, Peterson NR, Pons V, et al. A spectrum of severe familial liver disorders associate with telomerase mutations. *PloS One.* 4(11):e7926 (2009).

48. Borie R, Kannengiesser C, Fontbrune FS de, Boutboul D, Tabeze L, Brunet-Possenti F, et al. Pneumocystosis revealing immunodeficiency secondary to TERC mutation. *Eur Respir J.* 50(5):1701443 (2017).

49. Knight SW, Heiss NS, Vulliamy TJ, Aalfs CM, McMahon C, Richmond P, et al. Unexplained aplastic anaemia, immunodeficiency, and cerebellar hypoplasia (Hoyeraal-Hreidarsson syndrome) due to mutations in the dyskeratosis congenita gene, DKC1. *Br J Haematol.* 107(2):335-339 (1999).

50. Kajtár P, Méhes K. Bilateral coats retinopathy associated with aplastic anaemia and mild dyskeratotic signs. *Am J Med Genet.* 49(4):374-377 (1994).

51. Telomerase Database-Diseases, <http://telomerase.asu.edu/diseases.html>

52. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. 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 Off J Am Coll Med Genet.* 17(5):405-424 (2015).

53. Islam A, Rafiq S, Kirwan M, Walne A, Cavenagh J, Vulliamy T, et al. Haematological recovery in dyskeratosis congenita patients treated with danazol. *Br J Haematol.* 162(6):854-856 (2013).

54. Zlateska B, Ciccolini A, Dror Y. Treatment of dyskeratosis congenita-associated

pulmonary fibrosis with danazol. *Pediatr Pulmonol.* 50(12):E48-51 (2015).

55. Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, Biancotto A, Weinstein B, Chen C, et al. Danazol Treatment for Telomere Diseases. *N Engl J Med.* 374(20):1922-31 (2016).

56. Silhan LL, Shah PD, Chambers DC, Snyder LD, Riise GC, Wagner CL, et al. Lung transplantation in telomerase mutation carriers with pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 44(1):178-87 (2014).

57. George TJ, Arnaoutakis GJ, Beaty CA, Pipeling MR, Merlo CA, Conte JV, et al. Acute kidney injury increases mortality after lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 94(1):185-92 (2012).

58. Borie R, Kannengiesser C, Hirschi S, Le Pavec J, Mal H, Bergot E, et al. Severe hematologic complications after lung transplantation in patients with telomerase complex mutations. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 34(4):538-46 (2015).

59. Tokman S, Singer JP, Devine MS, Westall GP, Aubert J-D, Tamm M, et al. Clinical outcomes of lung transplant recipients with telomerase mutations. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 34(10):1318-24 (2015).

60. Lebeer M, Wuyts WA, Cassiman D, Laleman W, Nevens F, Pirenne J, et al. Multiple Solid Organ Transplantation In Telomeropathy: Case Series And Literature Review. *Transplantation* (2018).

61. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 26(12):1229-42 (2007).

62. Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, Corris PA, Aurora P, Wilson KC, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J.* 44(6):1479-503 (2014).

63. Robert-Gangneux F, Belaz S, Revest M, Tattevin P, Jouneau S, Decaux O, Chevrier S, Le Tulzo Y, Gangneux JP. Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in immunocompromised patients by real-time PCR: a 4-year prospective study. *J Clin Microbiol.* 52(9):3370-6 (2014).

64. Nunes H, Jeny F, Bouvry D, Picard C, Bernaudin JF, Ménard C, Brillet PY, Kannengiesser C, Valeyre D, Kambouchner M. Pleuroparenchymal fibroelastosis associated with telomerase reverse transcriptase mutations. *Eur Respir J.* 49(5) (2017).

65. Newton CA, Batra K, Torrealba J, Meyer K, Raghu G, Garcia CK. Pleuroparenchymal Fibroelastosis Associated with TERT Mutations. *Eur Respir J.* 49(5) (2017).
66. Maslo C, Peraldi MN, Desenclos JC, Mougnot B, Cywiner-Golenzner C, Chatelet FP, et al. Thrombotic microangiopathy and cytomegalovirus disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 24(3):350-5 (1997).
67. Ramasubbu K, Mullick T, Koo A, Hussein M, Henderson JM, Mullen KD, et al. Thrombotic microangiopathy and cytomegalovirus in liver transplant recipients: a case-based review. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* 5(2):98-103 (2003).
68. Jeejeebhoy FM, Zaltzman JS. Thrombotic microangiopathy in association with cytomegalovirus infection in a renal transplant patient: a new treatment strategy. *Transplantation.* 65(12):1645-8 (1998).
69. Mal H, Veyradier A, Brugière O, Da Silva D, Colombat M, Azoulay E, et al. Thrombotic microangiopathy with acquired deficiency in ADAMTS 13 activity in lung transplant recipients. *Transplantation.* 81(12):1628-32 (2006).
70. Savale L, Le Pavec J, Mercier O, Mussot S, Jaïs X, Fabre D, et al. Impact of High-Priority Allocation on Lung and Heart-Lung Transplantation for Pulmonary Hypertension. *Ann Thorac Surg.* 104(2):404-11 (2017).
71. Roux A, Beaumont-Azuar L, Hamid AM, De Miranda S, Grenet D, Briand G, et al. High Emergency Lung Transplantation: dramatic decrease of waiting list death rate without relevant higher post-transplant mortality. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 28(9):1092-101 (2015).
72. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dobbels F, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report--2011. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 30(10):1104-22 (2011).
73. Chauhan D, Karanam AB, Merlo A, Tom Bozzay PA, Zucker MJ, Seethamraju H, et al. Post-transplant survival in idiopathic pulmonary fibrosis patients concurrently listed for single and double lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 35(5):657-60 (2016).
74. Glatard A-S, Hillaire S, d'Assignies G, Cazals-Hatem D, Plessier A, Valla DC, et al. Obliterative portal venopathy: findings at CT imaging. *Radiology.* 263(3):741-50 (2012).

75. Paradela de la Morena M, De La Torre Bravos M, Prado RF, Roel MD, Salcedo JAG, Costa EF, et al. Chronic kidney disease after lung transplantation: incidence, risk factors, and treatment. *Transplant Proc.* 42(8):3217-3219 (2010).
76. Solé A, Zurbano F, Borro JM, Monforte V, Ussetti P, Santos F. Prevalence and Diagnosis of Chronic Kidney Disease in Maintenance Lung Transplant Patients: ICEBERG Study. *Transplant Proc.* 47(6):1966-1971 (2015).
77. Mason DP, Solovera-Rozas M, Feng J, Rajeswaran J, Thuita L, Murthy SC, et al. Dialysis after lung transplantation: prevalence, risk factors and outcome. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 26(11):1155-1162 (2007).
78. Kubal C, Cockwell P, Gunson B, Jesky M, Hanvesakul R, Dronavalli V, et al. Chronic kidney disease after nonrenal solid organ transplantation: a histological assessment and utility of chronic allograft damage index scoring. *Transplantation.* 93(4):406-411 (2012).
79. Lata S, Marasa M, Li Y, Fasel DA, Groopman E, Jobanputra V, et al. Whole-Exome Sequencing in Adults With Chronic Kidney Disease: A Pilot Study. *Ann Intern Med.* 168(2):100-109 (2018).
80. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 33(10):1009-1024 (2014).
81. Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, Corris PA, Aurora P, Wilson KC, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J.* 44(6):1479-1503 (2014).
82. 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 Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 36(8):845-853 (2017).

Annexes

Patient	Âge greffe	Diagnostic	TP/ SU	Atteinte hématologique au diagnostic	Atteinte extra respiratoire post transplantation	Infections	CLA D	Durée suivi (jours)	Statut	Causes de décès
1	64	FEPP	TBP/non	Macrocytose	Anémie	Pneumonie	Non	1089	vivant	NA
2	51	FPI	TBP-Foie/oui	Myélodysplasie	Dysplasie multilignée	Aspergillose invasive	NA	26	décédé	DMV aspergillose
3	54	FPI	TBP/oui	non	Anémie	Pneumonie (4)	NA	149	vivant	NA
4	65	FPI	TMP/non	NA	Dysplasie multilignée, del20q	Oesophagite Virose respiratoire (6) Zona Pneumonie (3) Pleurésie	Oui	2400	décédé	Cardiopathie ischémique
5	59	FPI	TMP/oui	Non	Anémie neutropénie	Réactivation CMV Virose respiratoire (2) Bronchite <i>A. terreus</i>	Oui	650	décédé	Cause inconnue
6	59	FEPP	TMP/oui	Macrocytose	Dysplasie multilignée	Pneumonie (6)	NA	120	décédé	DMV sepsis <i>E. cloacae</i>
7	42	PHS	TMP/non	Myélodysplasie	Dysplasie multilignée avec 7% de blastes	Pneumocystose Pneumonie (3) Mycobactérose <i>M. avium</i>	oui	805	décédé	Sepsis pneumonie

8	63	Pneumoco niose	TMP/oui	Thrombopénie	Anémie	Pleurésie Pneumonie (1)	NA	79	décédé	Embolie pulmonaire massive
9	65	FEPP	TMP/non	Thrombopénie	Pancytopénie	Pneumonie (3) Zona Aspergillose invasive Candidose	Non	575	décédé	Rejet, sepsis, dénutrition
10	48	FPI	TBP/non	Thrombopénie	Dysplasie multilignée	Pneumonie (1)	Oui	1136	vivant	NA
11	53	FPI	TMP/oui	Thrombopénie	Pancytopénie MAT	Candidose Réactivation CMV Pneumonie (9)	Oui	237	décédé	Choc septique et rejet probable
12	63	PHS	TMP/oui	Non	Anémie	Non	Non	1265	vivant	NA
13	45	FPI	TBP/non	Anémie	Anémie	Réactivation CMV Pleurésie	Oui	1308	vivant	NA
14	45	PINS	TMP/oui	Anémie	Dysplasie multilignée, trisomie 1q	Réactivation CMV Pneumonie (7)	Oui	980	décédé	Pneumopathie hypoxémiante, rejet ? Cancer de la vulve
15	50	FPI	TBP/oui	Thrombopénie	Pancytopénie	Infection VRS Thrombophlébite septique Pneumonie (2)	Non	1454	vivant	NA
16	30	FPI	TBP/oui	NA	Pancytopénie	Réactivation CMV Pneumonie (2) Virose respiratoire (2)	oui	1605	décédé	CLAD, récusé 3 ^{ème} transplantation Rejet humoral

17	51	FPI	TBP/oui	Non	Dysplasie multilignée Hypertension portale	Rétinite CMV Oesophagite à <i>Candida</i> Pneumonie Pleurésie <i>E. faecalis</i> Réactivation CMV Rétinite à CMV	Oui	1396	décédé	Pancytopenie, candidémie, hémorragie digestive
18	56	FPI	TBP/oui	Non	Pancytopenie	Zona Réactivation CMV	Non	1443	vivant	NA
19	55	FPI	TBP/non	Anémie thrombopénie	Pancytopenie	Réactivation CMV Pleurésie CMV et <i>E. cloacae</i> Pneumonie (3) cholécystite	Oui	2110	vivant	NA
20	45	FPI	TBP/non	Myélodysplasie	Dysplasie multilignée	Réactivation CMV Encéphalite HHV6	NA	84	décédé	Pancytopenie, encéphalite HHV6
21	59	FPI	TMP/non	Thrombopénie	Dysplasie multilignée Hémochromatose	Aspergillose invasive Réactivation CMV Zona Pneumonie (2)	Oui	1598	décédé	Choc hémorragique sur hématémèse, pancytopenie
22	62	FPI	TMP/oui	Macrocytose	Pancytopenie MAT Hypertension portale	Pneumocystose Réactivation CMV Prostatite (3) Pneumonie (2)	Oui	1021	vivant	NA
23	39	FPI	TMP/non	Non	Anémie	Tuberculose Aspergillose	Oui	2983	vivant	NA

24	52	FPI	TMP/oui	Macrocytose	Dysplasie monolignée (mégacaryocytes)	Mycobactériose <i>M. chimaera</i>	Non	2280	vivant	NA
25	55	FPI	TMP/non	Thrombopénie	Anémie Thrombopénie	Zona Prostatite (2)	Non	1312	vivant	NA
26	58	FPI	TMP/non	Thrombopénie, macrocytose	Dysplasie multilignée MAT	Colite à CMV Pneumonie (1)	NA	214	décédé	Pancytopénie, sepsis <i>S. haemolyticus</i> ,
27	41	FPI	TBP/oui	Myélodysplasie	Dysplasie multilignée i(7q), i(3q) MAT	Réactivation CMV Réactivation EBV Bronchite aspergillaire Pneumonie (2)	NA	197	décédé	MAT réfractaire, pancytopénie

Table 11 : Caractéristiques générales des patients au cours de leur suivi

Permis d'imprimer

THÈSE SOUTENUE PAR : Mathilde PHILLIPS HOULRBACQ

TITRE :

SUIVI POST TRANSPLANTATION PULMONAIRE DES PATIENTS
PORTEURS D'UNE MUTATION D'UN GÈNE LIÉ AUX
TELOMÈRES

CONCLUSION :

En conclusion, l'évolution après transplantation pulmonaire des patients porteurs d'une mutation liée aux télomères est marquée par des complications hématologiques sévères, nécessitant une diminution des traitements immunosuppresseurs, avec comme effet principal une augmentation de la prévalence de CLAD. Certaines atteintes hépatiques à type de veinopathie oblitérante ont été mises en évidence et n'avaient pas été décrites dans le cadre de téloméropathie. Pour ces raisons, les indications de transplantation pulmonaire chez les patients présentant une atteinte hématologique sévère comme une myélodysplasie devraient être récusé. Une évaluation de l'atteinte hépatique même infra clinique, devrait être systématique, et la découverte d'hypertension portale pré transplantation devrait faire discuter l'indication d'une transplantation combinée ou la contre indication à la transplantation pulmonaire. Enfin, cette étude montre surtout une survie après transplantation supérieure à 4 ans. La transplantation pulmonaire chez ces patients est possible sous réserve d'un bilan de faisabilité exhaustif de toutes les atteintes associées.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 19/06/2018

LE DOYEN


LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Patrice MORAND

Le Doyen de l'UFR de Médecine

Pr. Patrice MORAND

Pr. Christophe PISON



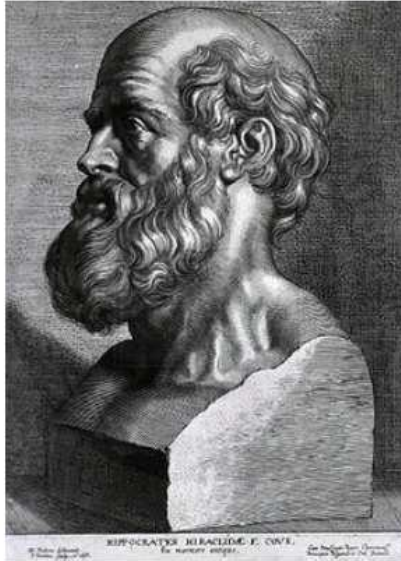
Résumé

Introduction : Les patients atteints d'une pneumopathie interstitielle diffuse associée à une mutation d'un gène lié aux télomères (TRG) semblent présenter une moins bonne survie et plus de complications hématologiques après transplantation pulmonaire (TP). L'objectif de cette étude était de déterminer l'évolution après TP de ces patients.

Méthodes : Tous les patients porteurs d'une mutation d'un TRG ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire, en France entre 2009 et 2017 ont été identifiés au travers des centres de transplantation français et du réseau OrphaLung.

Résultats : Vingt-sept patients ont été inclus, dont 67% étaient des hommes, avec des mutations de *TERT* (n=17), *TERC* (n=6), *RTEL1* (n=4). Avant la TP, 19 (70%) présentaient une atteinte hématologique, dont six un syndrome myélodysplasique et quatorze une atteinte hépatique. L'âge médian à la transplantation était de 54 ans. Après la transplantation, tous les patients présentaient une anémie, 74% une thrombopénie, et 54% une neutropénie. Quatre patients ont présenté des complications hépatiques sévères. Douze patients ont présenté une dysfonction chronique du greffon. La médiane de survie après la transplantation était de 4,4 ans. La présence d'une myélodysplasie avant la TP était associée à une diminution de la survie ($p < 0,001$).

Conclusion : La survie après TP des patients porteurs d'une mutation d'un TRG est comparable à celle des patients sans mutations. Une TP est possible après un bilan exhaustif des atteintes extra respiratoires. La présence d'un syndrome myélodysplasique avant la greffe devrait faire contre-indiquer la TP.



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

SUIVI POST TRANSPLANTATION PULMONAIRE DES PATIENTS PORTEURS D'UNE MUTATION
D'UN GÈNE LIÉ AUX TÉLOMÈRES

Introduction : Les patients atteints d'une pneumopathie interstitielle diffuse associée à une mutation d'un gène lié aux télomères (TRG) semblent présenter une moins bonne survie et plus de complications hématologiques après transplantation pulmonaire (TP). L'objectif de cette étude était de déterminer l'évolution après TP de ces patients.

Méthodes : Tous les patients porteurs d'une mutation d'un TRG ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire, en France entre 2009 et 2017 ont été identifiés au travers des centres de transplantation français et du réseau OrphaLung.

Résultats : Vingt-sept patients ont été inclus, dont 67% étaient des hommes, avec des mutations de *TERT* (n=17), *TERC* (n=6), *RTEL1* (n=4). Avant la TP, 19 (70%) présentaient une atteinte hématologique, dont six un syndrome myélodysplasique et quatorze une atteinte hépatique. L'âge médian à la transplantation était de 54 ans. Après la transplantation, tous les patients présentaient une anémie, 74% une thrombopénie, et 54% une neutropénie. Quatre patients ont présenté des complications hépatiques sévères. Douze patients ont présenté une dysfonction chronique du greffon. La médiane de survie après la transplantation était de 4,4 ans. La présence d'une myélodysplasie avant la TP était associée à une diminution de la survie ($p < 0,001$).

Conclusion : La survie après TP des patients porteurs d'une mutation d'un TRG est comparable à celle des patients sans mutations. Une TP est possible après un bilan exhaustif des atteintes extra respiratoires. La présence d'un syndrome myélodysplasique avant la greffe devrait faire contre-indiquer la TP.

Mots clés : pneumopathie interstitielle diffuse, transplantation pulmonaire, mutation liée aux télomères, syndrome myélodysplasique

FILIÈRE : Pneumologie