

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Fréquence et caractéristiques de l'emphysème chez les patients
porteurs d'une mutation FLNA**

Présentée et soutenue publiquement le 15 Septembre 2023 à 18 heures
au Pôle Formation
par **Arthur MICHALSKI**

JURY

Président :

Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE

Assesseurs :

Madame le Docteur Catherine VINCENT-DELORME

Monsieur le Docteur Sacha GAILLARD

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Victor VALENTIN

Table des matières

Liste des abréviations.....	3
I. INTRODUCTION.....	4
1. Définition de l'emphysème.....	4
2. Diagnostic de l'emphysème	5
3. Conséquences fonctionnelles et échanges gazeux.....	7
4. Manifestations cliniques de l'emphysème.....	8
5. Complications de l'emphysème.....	9
6. Étiologies de l'emphysème	9
a. Emphysème lié au tabagisme.....	9
b. Emphysème lié aux expositions hors tabac.....	10
c. Emphysème lié aux maladies génétiques.....	11
i. Déficit en alpha-1-antitrypsine.....	11
ii. Pathologies du tissu conjonctif.....	12
iii. Téloméropathies	13
iv. Variants du gène PTPN6.....	14
7. Généralités sur la mutation FLNA.....	14
a. Présentation clinique.....	14
b. FLNA et pathologie pulmonaire en population pédiatrique.....	16
c. FLNA et pathologie pulmonaire en population adulte.....	17
8. Objectifs de l'étude.....	18
II. ARTICLE.....	19
1. Introduction.....	21
2. Méthode.....	23
3. Résultats.....	28
III. DISCUSSION.....	36
1. Résultat principal.....	36
2. FLNA et maladies respiratoires hors emphysème.....	37
3. Type de mutation.....	38
4. Elements de physiopathologie.....	38
5. Limites.....	40
6. Forces.....	42
7. Question du dépistage.....	43
IV. CONCLUSION.....	44
Références bibliographiques	45

Liste des abréviations

AAT : Alpha-1-antitrypsine

BAMARA : Banque Nationale de données Maladies Rares

BDCA : Bronchodilatateur de courte durée d'action

CPT : Capacité pulmonaire totale

CVF : Capacité vitale forcée

DLCO : Diffusion libre du monoxyde de carbone

DOT : Dysplasie osseuse terminale

EFR : Épreuves fonctionnelles respiratoires

FLNA : Filamine A

HNPV : Hyperplasie nodulaire péri ventriculaire

LTCD8+ : Lymphocytes T CD8+

PaO₂ : Pression partielle en oxygène dans le sang artériel

PNN : Polynucléaires neutrophiles

SOPD : Syndrome Oto-palato-digital

TVO : Trouble ventilatoire obstructif

TERT : Telomerase reverse transcriptase

TR : Telomerase RNA

VEMS : Volume expiratoire maximal en une seconde

VR : Volume résiduel

I. INTRODUCTION

1. Définition de l'emphysème

L'emphysème répond à une définition anatomopathologique. Il correspond à une destruction pulmonaire et une distension permanente des espaces aériens distaux au-delà des bronchioles terminales, sans lésion de fibrose¹. Il existe plusieurs types d'emphysème en fonction de la structure anatomique aux dépens de laquelle il se développe au sein du lobule pulmonaire secondaire, et de sa répartition au sein du poumon¹.

L'emphysème centrolobulaire est secondaire à une dilatation et une destruction de la bronchiole respiratoire à la portion proximale de l'acinus respiratoire. La confluence de plusieurs acini détruits est responsable des lésions d'emphysème centrolobulaire. L'atteinte parenchymateuse pulmonaire est hétérogène avec présence conjointe de lobules pulmonaires détruits, partiellement détruits, et sains.

L'emphysème panlobulaire correspond à une destruction uniforme et diffuse au sein de l'acinus respiratoire et du lobule pulmonaire dans sa globalité. Il est le plus souvent, mais non exclusivement, en rapport avec un déficit en alpha 1-antitrypsine, et prédomine dans les régions inférieures du poumon.

L'emphysème paraseptal correspond à une destruction distale au sein de l'acinus respiratoire, responsable de lésions sous pleurales ou au contact des septa interlobulaires. La présence de quelques lésions d'emphysème paraseptal aux apex pulmonaires (4 à 5 lésions infracentimétriques) est relativement fréquente, même chez le sujet non-fumeur, et sans signification pathologique. Il accompagne très fréquemment les lésions d'emphysème centrolobulaire chez les fumeurs².

2. Diagnostic de l'emphysème

Bien qu'il ait une définition anatomopathologique, le diagnostic d'emphysème repose en pratique clinique sur la réalisation d'un examen d'imagerie. Il peut être suspecté sur une radiographie thoracique, mais le diagnostic de certitude est obtenu par la tomodensitométrie thoracique. Pour optimiser la détection de l'emphysème, il est recommandé de réaliser une tomodensitométrie de haute résolution, en coupes fines de 1 à 2mm, chez un patient en décubitus dorsal et en apnée inspiratoire. En tomodensitométrie, l'emphysème est reconnaissable sous la forme de zones hypodenses de parenchyme avec une réduction du nombre et du diamètre des vaisseaux pulmonaires. La densité d'une structure anatomique en tomodensitométrie est le reflet de son coefficient d'atténuation des rayons X, et s'exprime en Unité Hounsfield (UH). Par convention l'eau pure a une densité de 0 UH. Il existe 4096 valeurs de densité possibles, allant de -1000 UH pour l'air pur à +3095 UH pour les structures osseuses très denses ou métalliques. Lorsqu'on parle d'hypodensité du parenchyme pulmonaire, cela correspond à une zone de parenchyme dont la densité en unités Hounsfield est inférieure à la densité du parenchyme pulmonaire sain, qui se situe entre -770 et -800 UH³. En pratique clinique, la reconnaissance des lésions hypodenses repose le plus souvent sur une analyse qualitative et subjective des radiologues, en utilisant une fenêtre étroite, de largeur comprise entre 800 et 1500UH centrée et une valeur centrale de -800 UH. La détection de lésions d'emphysème pulmonaire peut être sensibilisée par l'utilisation de techniques de post-traitement de l'image telle que la projection d'intensité minimale. Cela consiste en la reconstitution artificielle d'une coupe sur laquelle la densité attribuée à chaque voxel (élément de volume élémentaire d'une coupe de tomodensitométrie) correspond à celle du voxel ayant la plus faible densité sur l'ensemble des coupes d'un volume choisi. Cela a pour

conséquence une majoration du contraste entre les zones pulmonaires de densité normale et les zones pulmonaires hypodenses, qui sont alors plus faciles à identifier⁴. L'emphysème centrolobulaire est aisément identifié sous la forme de zones hypodenses intralobulaires, à distance de la plèvre viscérale et des structures bronchovasculaires, prédominant dans les régions supérieures. Les lésions sont classiquement de petite taille (2 à 8mm de diamètre) et ont des limites nettes. Les lésions kystiques régulières à paroi fine et de petite taille constituent le principal diagnostic différentiel des lésions d'emphysème centrolobulaire, et leur distinction peut parfois s'avérer complexe. La persistance de l'artère centrolobulaire et l'absence de paroi propre au sein des lésions emphysemateuses sont des éléments qui permettent de les différencier des lésions kystiques. Dans les formes très évoluées d'emphysème centrolobulaire, on parle d'emphysème destructif avancé. Les lésions deviennent confluentes et les hypodensités sont alors diffuses, de telle sorte qu'il devient impossible de les distinguer de l'emphysème panlobulaire. Il s'y associe une hyperexpansion des lobules pulmonaires et une distorsion de l'architecture pulmonaire à prédominance supérieure.

L'emphysème panlobulaire est plus difficilement perçu, en raison de l'homogénéité lésionnelle et de l'absence de délimitation nette entre les régions saines et pathologiques. Il correspond à des plages d'hypodensité homogène plus ou moins étendues du parenchyme pulmonaire avec raréfaction de la trame vasculaire, et prédomine dans les régions inférieures.

L'emphysème paraseptal correspond à des espaces hypodenses bien limités en contact direct avec la plèvre viscérale périphérique, médiastinale, scissurale ou péribronchovasculaire. Ils sont séparés les uns des autres par de fines parois perpendiculaires à la plèvre correspondant aux septa interlobulaires résiduels².

3. Conséquences fonctionnelles et échanges gazeux

Les épreuves fonctionnelles respiratoires peuvent être normales en cas d'emphysème limité. Lorsqu'il s'étend, il peut être responsable d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO) non complètement réversible. Selon les dernières recommandations ATS/ERS pour la standardisation des EFR le TVO est défini par un rapport VEMS/CVF inférieur à la limite inférieure de la normale. Une réversibilité partielle définie par un gain de 12% et de 200mL du VEMS après test de réversibilité par un bronchodilatateur de courte durée d'action (BDCA) peut s'observer, mais le VEMS et le rapport VEMS/CVF après bronchodilatateur restent inférieurs à la limite inférieure de la normale en cas de BPCO⁵. L'obstruction des voies aériennes peut être liée à des facteurs situés à l'intérieur de la lumière bronchique comme les sécrétions bronchiques, des facteurs à l'intérieur de la paroi des voies aériennes (inflammation, œdème), ou des facteurs extérieurs aux voies aériennes (destruction du parenchyme pulmonaire avec perte de la force de traction radiaire dans l'emphysème)⁶. Dans les formes évoluées d'emphysème, on peut observer une distension pulmonaire. Elle est définie par une augmentation des volumes pulmonaires statiques, notamment la capacité pulmonaire totale (CPT) en rapport avec une augmentation du volume résiduel (VR), qui se fait aux dépens des volumes pulmonaires mobilisables, notamment la capacité inspiratoire (CI) et la capacité vitale (CV). Cette distension s'explique par la perte du recul élastique du poumon, responsable d'une vidange incomplète des espaces aériens distaux en rapport avec l'obstruction bronchique, et d'une hyperdistensibilité du parenchyme pulmonaire⁶⁶. En outre, il existe en cas d'emphysème une diminution de la surface d'échange alvéolocapillaire par destruction du lit capillaire pulmonaire, qui sur les épreuves fonctionnelles respiratoires se traduit par une diminution de la diffusion libre du monoxyde de carbone (DLCO).

L'emphysème entraîne une diminution progressive de la pression artérielle en oxygène (PaO_2), appelée hypoxémie. Il fait partie des étiologies de l'insuffisance respiratoire chronique, qui est définie par une hypoxémie de repos profonde et persistante avec une PaO_2 inférieure à 70mmHg en air ambiant sur deux gazométries artérielles réalisées au minimum à 2 semaines d'intervalle à l'état stable. Cela s'explique essentiellement par des anomalies de rapport ventilation – perfusion (V_A/Q), avec des territoires pulmonaires correctement perfusés mais mal ventilés, responsables d'un effet shunt. La diminution de la surface d'échange alvéolocapillaire participe peu à l'hypoxémie de repos, mais entraîne une aggravation de l'hypoxémie à l'effort en raison d'une diminution du temps de contact entre l'air alvéolaire et le sang capillaire induite par l'augmentation du débit cardiaque.

L'augmentation de la pression artérielle en dioxyde de carbone (PaCO_2) est d'apparition tardive et non systématique, en lien avec une extension des anomalies de rapport V_A/Q et une part d'hypoventilation.

4. Manifestations cliniques de l'emphysème

L'expression clinique de l'emphysème est variable. Il est souvent asymptomatique. Lorsqu'il est symptomatique, la plainte la plus fréquemment rapportée par les patients est la dyspnée, une perception subjective désagréable de la respiration qui survient d'abord à l'effort mais qui peut devenir permanente avec l'évolution de la maladie. Les mécanismes physiopathologiques de la dyspnée sont multiples et non totalement compris. La dyspnée est responsable d'un handicap respiratoire limitant les patients dans leurs activités quotidiennes. Cette limitation favorise l'adoption d'un mode de vie sédentaire, et peut entraîner un déconditionnement musculaire qui va à son tour

contribuer à la dyspnée. Les autres symptômes les plus représentés sont la toux et la bronchite chronique⁷.

5. Complications de l'emphysème

Plusieurs complications peuvent émailler l'évolution de la maladie, telles que des pneumothorax par rupture de lésion d'emphysème dans l'espace pleural, des infections respiratoires basses favorisées par la diminution de la clairance muco ciliaire secondaire à l'obstruction bronchique, des infections de bulle d'emphysème, ainsi que les complications de l'insuffisance respiratoire chronique, telles que l'hypertension pulmonaire, l'insuffisance cardiaque droite et la polyglobulie⁷.

6. Étiologies de l'emphysème

a. Emphysème lié au tabac

La première cause d'emphysème est l'exposition à la fumée de cigarette. Il est alors souvent associé à une atteinte plus ou moins importante des voies aériennes (associant inflammation, modifications de structure et hypersécrétions) dans le cadre de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) post tabagique⁸. D'un point de vue physiopathologique, l'inhalation chronique de fumée de cigarette entraîne un recrutement et une activation de macrophages, de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes TCD8+. Ces cellules immunitaires recrutées dans les alvéoles et les voies aériennes distales sécrètent des protéases telles que la *Matrix métalloprotéinase* (MMP), qui vont altérer l'élastine pulmonaire. Les fragments d'élastine ainsi formés ont un rôle de signal chémotactique entraînant un recrutement de monocytes et de fibroblastes, qui vont entretenir l'inflammation locale et la sécrétion de protéases. Il existe alors un déséquilibre de la balance protéases/anti-protéases en faveur des

protéases, responsable d'une destruction pulmonaire accélérée^{9,10}. Cependant, tous les fumeurs ne développent pas d'emphysème. En effet, plusieurs études se sont intéressées à la fréquence de l'emphysème en tomodensitométrie chez les patients tabagiques actifs ou sevrés. Selon les séries, elle varie entre 2,4% et 58%. L'importante amplitude de prévalences s'explique par une grande variabilité des critères d'inclusion en termes d'âge, de quantification du tabagisme, de technique scanographique ou de définition même de l'emphysème^{11,12,13,14,15,16}. Le constat que certains patients fumeurs ne présentent aucune lésion d'emphysème témoigne de l'existence de facteurs individuels prédisposants ou protecteurs pour l'emphysème.

b. Emphysème et expositions hors tabac

Environ 25 à 45% des patients atteints de BPCO n'ont jamais fumé¹⁷, ce qui permet de formuler l'hypothèse qu'il existe d'autres facteurs pouvant entraîner des lésions d'emphysème¹⁸. Si la BPCO a longtemps été considérée comme une maladie exclusivement liée au tabagisme, la communauté scientifique s'accorde aujourd'hui sur le fait qu'elle résulte d'une interaction « gène-environnement-temps » impliquant des facteurs génétiques de susceptibilité et des facteurs génétiques protecteurs qui interagissent avec les expositions environnementales, et qui sous l'effet du temps vont conduire à la formation d'emphysème¹⁹.

Les expositions professionnelles peuvent en être une cause. On estime qu'elles sont responsables d'environ 26 à 53% des BPCO des patients non-fumeurs. En effet, il existe une forte prévalence de la BPCO chez les patients non-fumeurs dans certaines industries²⁰. Les expositions aux poussières minérales, aux poussières organiques, à

différents gaz tels que les gaz d'échappement liés au trafic automobile ou à l'industrie et à la vapeur, ont été identifiées comme associées à la BPCO^{21,22,23}.

L'exposition à la pollution atmosphérique fait partie des facteurs de risques actuellement suspectés comme potentiellement responsables du développement et de l'aggravation de la BPCO. L'exposition chronique aux PM_{2,5} et au dioxyde d'azote est associée à une altération et à un déclin accéléré du VEMS^{24,25,26}. Une étude de cohorte conduite dans 6 métropoles des Etats-Unis pendant 18 ans a mis en évidence une majoration de lésions d'emphysème en scanner et une dégradation plus importante de la fonction respiratoire chez les patients exposés de manière prolongée à la pollution environnementale, notamment à l'ozone, au monoxyde d'azote et aux PM_{2,5} et ce après ajustement sur la consommation tabagique²⁷.

c. Emphysème et maladies génétiques

i. Déficit en alpha-1-antitrypsine

Certaines mutations génétiques sont associées à une plus grande fréquence d'emphysème. Le déficit en alpha-1-antitrypsine (AAT) est une maladie génétique autosomique récessive en lien avec une mutation du gène SERPINA1. La présence d'allèles mutés entraîne une modification de la structure de l'AAT, responsable de sa polymérisation, empêchant sa sécrétion par le foie dans la circulation sanguine. Il en résulte une accumulation hépatique de l'AAT responsable d'une hépatopathie chronique pouvant évoluer vers la fibrose. L'AAT a un rôle protecteur sur le parenchyme pulmonaire par son action anti-protéasique, et plus précisément par l'inhibition de l'élastase, de la protéinase 3 et de la cathepsine G des polynucléaires neutrophiles. En cas de mutation, l'AAT ne peut plus inhiber ces dernières et il existe

un déséquilibre protéase – anti-protéase en faveur des protéases, entraînant une dégradation excessive de l'élastine, du collagène, de la fibronectine et de la laminine, qui sont des constituants du tissu de soutien pulmonaire. Cela va entraîner le développement d'emphysème, notamment en cas d'exposition à des agents exogènes responsables d'une altération du parenchyme pulmonaire tels que la fumée de tabac, les expositions professionnelles ou les infections respiratoires. Il s'agit d'une des anomalies génétiques les plus fréquentes en population générale. La prévalence du déficit en AAT homozygote (ZZ) en France est estimée entre 1 et 2 pour 1000 patients atteints de BPCO. Elle est aujourd'hui recherchée en pratique courante chez tous les patients atteints d'emphysème pulmonaire²⁸.

ii. Pathologies du tissu conjonctif

De manière moins fréquente, l'emphysème peut s'intégrer dans le cadre de maladies du tissu conjonctif. Le *Cutis laxa* autosomique dominant en est un exemple. Il s'agit d'une pathologie en lien avec une mutation du gène ELN qui code pour l'élastine. Son diagnostic est porté dès la naissance ou dans la petite enfance devant la présence d'un faciès typique et d'une élasticité cutanée anormale allant de la simple hyperextensibilité à la présence de plis cutanés amples généralisés. Les atteintes organiques sont fréquentes, telles que dilatation de la racine aortique, les pathologies cardiaques valvulaires, les pathologies herniaires, les douleurs articulaires, et l'emphysème pulmonaire^{29,30}.

Les syndromes d'Elher-Danlos (SED) sont des pathologies du tissu conjonctif caractérisées par une triade clinique associant une hyperlaxité articulaire, une hyperélasticité cutanée et une fragilité des tissus conjonctifs. Une série de 136 cas de

SED vasculaires a retrouvé une fréquence d'emphysème pulmonaire de 32,3%, sans différence entre les fumeurs et les non-fumeurs³¹.

La maladie de Marfan est une maladie en lien avec une mutation de la fibrilline 1, qui entraîne une altération des fibres élastiques et des microfibrilles. Les principales manifestations cliniques sont représentées par les pathologies cardiovasculaires, squelettiques et oculaires. Dix pour cent des patients concernés présentent une pathologie respiratoire, qui peut être de l'emphysème³².—Une étude anatomopathologique sur 5 patients atteints de maladie de Marfan a retrouvé des lésions d'emphysème paraseptal chez tous les sujets³³.

iii. Téloméropathies

Les télomères sont des protéines impliquées dans la protection des extrémités des chromosomes. Il existe une tendance à la réduction en taille des télomères au cours des divisions cellulaires successives. La télomérase est une enzyme permettant de lutter contre ce phénomène et de maintenir une longueur de télomère suffisante pour protéger l'ADN. Des mutations dans les gènes TERT ou TR sont responsables de pathologies autosomiques dominantes dans lesquelles il existe une dysfonction de la télomérase, appelées téloméropathies. Elles provoquent classiquement des fibroses pulmonaires idiopathiques familiales, mais sont également associées à l'emphysème pulmonaire chez les patients tabagiques. L'hypothèse est que l'association du tabagisme et d'un défaut d'activité de la télomérase favorise les lésions de l'ADN, entraîne une sénescence épithéliale et conduit à la destruction emphysémateuse du poumon³⁴.

iv. Variants du gene PTPN6

Des variants dans le gène PTPN6 ont également été identifiés comme responsables d'emphysème d'apparition précoce chez les individus fumeurs au sein d'une famille franco canadienne³⁵.

7. Généralités sur la mutation FLNA

Le gène FLNA est localisé sur le chromosome X en position q28 et code pour la filamine A, une protéine du cytosquelette qui lie les filaments d'actine entre eux, permettant leur organisation en mailles et leur ancrage à la membrane cellulaire. Cette protéine joue un rôle majeur dans la morphologie et la migration cellulaire, en permettant la formation de protrusions de membrane cellulaire appelées lamellipodes. La filamine A interagit avec beaucoup d'autres protéines impliquées dans la coagulation, dans les jonctions intercellulaires et l'ancrage des cellules à la matrice extracellulaire, dans la régulation immunitaire, mais aussi avec certaines protéases et certains récepteurs membranaires, mais son rôle précis dans ces interactions reste inconnu³⁶.

a. Présentations cliniques

Les pathologies en lien avec une mutation du gène FLNA sont regroupées sous le terme de filaminopathies. Il existe une très grande hétérogénéité dans l'expression phénotypique de ces maladies. La transmission est dominante liée à l'X, mais des cas sporadiques sont possibles. Il existe une prédominance féminine de ces pathologies qui s'explique par une mortalité in utero et périnatale quasi constante chez les garçons, en rapport avec la survenue d'événements hémorragiques³⁶.

Les mutations responsables d'une perte de fonction sont à l'origine de l'hétérotopie nodulaire périventriculaire, une maladie caractérisée par un défaut de migration neuronale pendant le développement embryonnaire qui entraîne une malformation du cortex cérébral, avec présence de nodules de substance grise en position ectopique au niveau de la paroi latérale des ventricules cérébraux. Ces anomalies sont visibles sur une IRM cérébrale et peuvent être asymptomatiques ou responsables d'épilepsie, mais ne sont pas associées à un retard mental. D'autres atteintes peuvent fréquemment compléter le tableau clinique. Au niveau neurologique, on peut citer la *mega cisterna magna*, qui correspond à une augmentation de taille malformative de la grande citerne sous arachnoïdienne (ou citerne cérébello-médullaire) située entre le cervelet et la moelle allongée, qui est le plus souvent asymptomatique mais peut occasionner un retard d'acquisition du langage et du développement moteur. Sur le plan cardiovasculaire, de nombreuses malformations peuvent survenir, telles qu'une persistance du canal artériel, une dilatation de l'aorte thoracique, des communications inter-atriales et inter-ventriculaires, et des dystrophies valvulaires. Sur le plan digestif, des anomalies du péristaltisme gastro-intestinal peuvent être responsables de tableaux cliniques allant d'une constipation banale à la pseudo-obstruction gastro-intestinale chronique (POIC) avec des épisodes récidivants d'occlusion digestive d'allure mécanique, sans obstacle identifié. De manière plus rare, il existe des anomalies du collagène dites « Ehler–Danlos-like » responsables d'une hyperextensibilité cutanée et d'une hyperlaxité articulaire. Enfin, sur le plan biologique, il peut exister une macrothrombocytopénie, une forme de thrombopénie associée à des plaquettes circulantes de grande taille, responsable de symptômes hémorragiques et d'un retard de cicatrisation³⁷.

Les mutations responsables d'un gain de fonction sont responsables de divers syndromes malformatifs congénitaux appartenant au spectre des ostéodysplasies fronto-oto-palato-digitales. Du moins sévère au plus sévère, on retrouve le syndrome oto-palato-digital (SOPD) de type 1, qui associe une dysmorphie faciale, un aspect courbe des os longs, une surdité de transmission, et une fente palatine. On retrouve ensuite le SOPD de type 2, dans lequel s'ajoutent aux anomalies du SOPD de type 1, une hypoplasie de la cage thoracique, des malformations cardiaques, du système nerveux central, et des appareils gastro-intestinal et génito-urinaire. La dysplasie osseuse terminale associe une ostéodysplasie des extrémités à des défauts de pigmentation cutanée atteignant fréquemment la face, et une fibromatose digitale. Le syndrome de Melnick Needles est la forme la plus sévère d'ostéodysplasie fronto-oto-palato-digital, associant une petite taille, des anomalies oculaires et auditives, une cyphoscoliose, une incurvation des os longs, un prolapsus valvulaire, des malformations congénitales telles que des malrotations intestinales, des hydronéphroses, une hypoplasie mandibulaire sévère responsable de difficultés alimentaires, d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil, et parfois de détresses respiratoires.

b. FLNA et pathologie pulmonaire en population pédiatrique

Des manifestations pulmonaires associées aux anomalies du gène FLNA sont bien décrites en population pédiatrique. L'expression clinique est très variée. Les présentations cliniques sont principalement la détresse respiratoire néonatale, la dysplasie broncho-pulmonaire sévère, l'emphysème, les atélectasies, les pathologies interstitielles diffuses et les infections respiratoires basses à répétition^{34,38-42}. Les atteintes respiratoires peuvent être sévères et nécessiter une hospitalisation

prolongée, voire une intubation orotrachéale et une ventilation invasive. Le recours à la transplantation pulmonaire est parfois nécessaire, avec un âge médian de 11 mois à la transplantation³⁸.

c. FLNA et atteinte pulmonaire en population adulte

Chez l'adulte, les pathologies respiratoires ont peu été décrites à ce jour. L'équipe du CHU de Lille a récemment rapporté la découverte d'emphysème chez deux patientes, une mère et sa fille, suivies dans le service de génétique médicale pour une mutation responsable d'une perte de fonction du gène FLNA. Un bilan exhaustif n'a pas permis de mettre en évidence de facteur environnemental ou génétique déjà reconnu comme pourvoyeur d'emphysème⁴³. Dernièrement, Tanner et al. ont également décrit 3 cas d'emphysème panlobulaire découverts à l'âge adulte chez des patientes atteintes d'hypertrophie nodulaire péri ventriculaire en rapport avec des mutations responsables d'une perte de fonction du gène FLNA⁴⁴. Il s'agit d'une jeune fille de 15 ans, asymptomatique sur le plan respiratoire et deux autres cas chez une mère avec une suspicion clinique d'asthme et des infections respiratoires basses répétées depuis l'enfance, chez qui le diagnostic d'emphysème panlobulaire a été établi à l'âge de 37 ans, alors qu'elle ne présente ni tabagisme, ni de déficit en AAT, et sa fille âgée de 15 ans chez qui un diagnostic d'asthme avait été posé depuis l'enfance et qui présentait une dyspnée d'effort non soulagée par les bronchodilatateurs de courte durée d'action. Le lien de causalité entre emphysème et mutation FLNA n'a cependant jamais été démontré.

8. Objectifs de l'étude

Notre hypothèse est que les mutations ou variants du gène FLNA pourraient favoriser l'apparition d'un emphysème chez l'adulte. L'objectif de notre étude est de décrire la fréquence et les caractéristiques de l'emphysème chez les patients porteurs d'une mutation ou d'une altération du gène FLNA dans la population de patients suivis au CHU de Lille. L'identification d'emphysème chez les patients adultes mutés FLNA permettrait d'instaurer des mesures de prévention concernant la santé respiratoire (arrêt du tabagisme, éviction des expositions aux polluants, aux poussières) et d'instaurer précocement un suivi pneumologique et des traitements adaptés si cela est nécessaire (vaccinations, réhabilitation respiratoire).

II. ARTICLE

Fréquence et caractéristiques de l'emphysème chez les patients porteurs d'une mutation ou d'une altération du gène FLNA (E-FLNA)

A. Michalski¹, V. Valentin¹, T. Smol², S. Gaillard³, P. Felloni⁴, M. Balduyck⁵, C. Vincent-Delorme⁶, C. Chenivresse⁷

¹Service de Pneumologie Immuno-allergologie, centre de référence constitutif pour les maladies pulmonaires rares, Institut Cœur Poumon, CHU de Lille, Lille, France

²Institut de Génétique Médicale, Centre de Biologie Pathologie Génétique, CHU de Lille, Lille, France

³Cabinet de pneumologie et de pathologie du sommeil, Marcq-en-Baroeuil

⁴Service de Radiologie et Imagerie Thoracique, Institut Cœur Poumon, CHU de Lille, Lille, France

⁵Service de biochimie et biologie moléculaire, Centre de Biologie Pathologie, CHU de Lille, Lille, France

⁶Clinique de Génétique Guy Fontaine, Centre de Biologie Pathologie Génétique, CHU de Lille, Lille, France

⁷Service de Pneumologie et Immuno-allergologie, centre de référence constitutif pour les maladies pulmonaires rares, Institut Cœur Poumon, CHU de Lille, Université de Lille, CNRS, Inserm, Institut Pasteur de Lille.

ABSTRACT

Introduction L'emphysème est une destruction des espaces aériens distaux au-delà des bronchioles terminales. Ses principales causes sont le tabagisme et le déficit en alpha-1-anti-trypsine. Des cas d'emphysème inexpliqué ont récemment été rapportés chez des adultes porteurs d'anomalies du gène FLNA. La filamine A (FLNA) est une protéine du cytosquelette impliquée dans la migration et la division cellulaire. Les mutations dans le gène FLNA sont responsables de pathologies variées. Nous avons souhaité évaluer la fréquence de l'emphysème chez les porteurs de mutation ou altération du gène FLNA.

Méthodes Nous avons conduit une étude interventionnelle prospective descriptive chez les patients porteurs d'une anomalie du gène FLNA suivis au CHU de Lille. Les patients inclus ont bénéficié d'un interrogatoire, d'un scanner thoracique, d'EFR, et d'une biologie à la recherche de causes secondaires d'emphysème. L'objectif principal était de définir la fréquence de l'emphysème. Les objectifs secondaires étaient la description des caractéristiques scanographiques de l'emphysème, des résultats d'EFR et de la fréquence de l'emphysème inexpliqué dans cette population.

Résultats Sept patients ont été inclus. La fréquence de l'emphysème dans notre étude était de 71.4% (IC 95% 29.0 - 96.4%) et celle de l'emphysème inexpliqué de 42,9%. Sa distribution était centrolobulaire (60%) ou paraseptale (40%), avec une prédominance dans les régions supérieures (60%). Son extension était peu importante (4,7% du volume pulmonaire total).

Conclusion La présence d'un emphysème inexpliqué dans notre cohorte de patients FLNA suggère de poursuivre le travail sur une possible relation de causalité entre la mutation FLNA et la présence d'emphysème.

1. INTRODUCTION

L'emphysème correspond au niveau anatomopathologique à une destruction et une distension permanente des espaces aériens distaux au-delà des bronchioles terminales¹. Les patients peuvent être asymptomatiques ou présenter une dyspnée, une toux, et des symptômes de bronchite chronique, responsables d'une altération de la qualité de vie. Les épreuves fonctionnelles respiratoires peuvent être normales, ou révéler un trouble ventilatoire obstructif non complètement réversible, de sévérité variable, une distension thoracique, et/ou une diminution de la diffusion du monoxyde de carbone. Des complications peuvent émailler son évolution, telles que des pneumothorax, des infections respiratoires basses ou des infections de bulle d'emphysème. Lorsqu'il s'étend, l'emphysème peut être responsable d'une insuffisance respiratoire chronique, correspondant à une hypoxémie avec une PaO₂ inférieure à 70mmHg en air ambiant, sur deux mesures réalisées à l'état stable à au moins 2 semaines d'intervalle. L'insuffisance respiratoire a des conséquences cardiovasculaires, et peut entraîner une hypertension pulmonaire et une polyglobulie⁷.

La première cause d'emphysème est l'inhalation de fumée de tabac¹⁹. Celle-ci provoque le recrutement et l'activation de cellules inflammatoires (macrophages, PNN, LTCD8+) qui vont être responsables d'un déséquilibre de la balance protéase anti-protéase entraînant l'apparition d'emphysème^{9,10}. Néanmoins, l'emphysème survient également chez des sujets non-fumeurs. D'autres facteurs environnementaux ont été identifiés comme responsables d'emphysème, tels que l'exposition prolongée à certains polluants atmosphériques, ou certains secteurs d'activités professionnelles exposant à des vapeurs, fumées ou gaz toxiques^{22,23,27}. Des mutations génétiques ont été identifiées comme responsables d'emphysème. C'est le cas des mutations du

gène SERPINA1, responsables du déficit en alpha-1-antitrypsine, qui est une des maladies autosomiques récessives les plus fréquentes en population générale, aujourd'hui recherchée en pratique courante lorsqu'un diagnostic d'emphysème est établi²⁸. D'autres maladies génétiques rares comme les téloméropathies ou les variants dans le gène PTPN6 peuvent en être responsables^{34,35}. Certaines maladies rares du tissu conjonctif peuvent également présenter de l'emphysème, telles que le *cutis laxa* autosomique dominant, les syndromes d'Elher-Danlos et la maladie de Marfan^{29,31-33}.

L'équipe du CHU de Lille a récemment rapporté 2 cas d'emphysème chez des patientes adultes porteuses d'une mutation du gène FLNA, sans facteur favorisant retrouvé après un bilan exhaustif⁴³. Le gène FLNA code pour la filamine A, une protéine impliquée dans l'adhésion des filaments d'actine entre eux, indispensable à la structure du cytosquelette, qui permet notamment la division et la migration cellulaire. Les mutations ou variants dans ce gène sont responsables de pathologies diverses regroupées sous le terme de filaminopathies. Elles sont représentées par l'hétérotopie nodulaire périventriculaire, la *megacisterna magna*, et des malformations cardiovasculaires en cas de perte de fonction de FLNA, et des syndromes malformatifs congénitaux appelés « ostéodysplasies fronto-oto-palato-digitales » en cas de gain de fonction. Des atteintes pulmonaires sont connues en population pédiatrique. Les plus rapportées dans la littérature sont la détresse respiratoire néonatale, la dysplasie broncho-pulmonaire sévère, l'emphysème, les atélectasies, les pathologies interstitielles diffuses et les infections respiratoires basses à répétition^{38-42,45}. La transplantation pulmonaire est parfois nécessaire. A l'opposé, les atteintes pulmonaires chez l'adulte sont peu décrites. Depuis la description initiale d'emphysème chez 2 patientes adultes suivies au CHU de Lille, Tanner et al ont

rapporté 3 autres cas chez des 2 adolescentes et une adulte⁴⁴. Notre hypothèse est que les mutations ou variants dans le gène FLNA pourraient favoriser l'apparition d'un emphysème à l'âge adulte. L'objectif de notre étude est de décrire la fréquence et les caractéristiques de l'emphysème chez les patients porteurs d'une mutation ou d'un variant du gène FLNA suivis au CHU de Lille. L'identification d'une fréquence élevée d'emphysème dans cette population permettrait d'instaurer des mesures de prévention concernant la santé respiratoire (arrêt du tabagisme, éviction des expositions aux polluants, poussières...) et d'instaurer précocement un suivi pneumologique et d'éventuels traitements adaptés (vaccinations, réhabilitation respiratoire...) chez les patients porteurs d'une mutation ou d'un variant du gène FLNA.

2. METHODE

Population

Nous avons conduit une étude interventionnelle prospective transversale exploratoire monocentrique au CHU de Lille. Les patients éligibles étaient les patients majeurs, porteurs d'une mutation ou altération du gène FLNA et bénéficiant d'une protection sociale. Les critères d'exclusions étaient l'impossibilité de donner un consentement éclairé, l'absence de protection sociale, la grossesse ou l'allaitement au moment du recrutement. Les patients sous tutelle ou privés de liberté et les personnes en situation d'urgence étaient également exclus.

Déroulement de l'étude

Les patients porteurs d'une mutation ou d'un variant du gène FLNA ont été identifiés au sein de la base de données BAMARA du CHU de Lille. Les patients

identifiés ont été contactés par un des médecins du service de génétique médicale afin de leur expliquer le rationnel de l'étude et de leur proposer d'intégrer le protocole.

Les patients ayant accepté ont été convoqués pour une visite d'inclusion. Ils ont reçu une information complète orale et écrite par le médecin investigateur concernant la justification et le déroulement de l'étude. Après un délai de réflexion, les patients acceptant de participer ont rempli et signé un formulaire de consentement éclairé.

Les patients ayant donné leur consentement étaient convoqués en hôpital de jour de pneumologie et immuno-allergologie au CHU de Lille pour une seconde visite, qui devait avoir lieu moins de 6 mois après la visite d'inclusion. Ils bénéficiaient alors :

- d'un interrogatoire et d'un examen clinique par un pneumologue, permettant de recueillir :
 - l'âge,
 - le sexe,
 - le poids,
 - la taille,
 - les antécédents personnels et familiaux,
 - les expositions respiratoires (statut tabagique et consommation d'autres toxiques inhalés, expositions domestiques, professionnelles, ou à la pollution, cette dernière étant considérée comme importante en cas d'habitation située à moins de 500m d'un axe routier),
 - les traitements personnels,
 - les signes fonctionnels respiratoires
 - les données de l'auscultation pulmonaire

- d'un scanner thoracique en coupes fines sans injection de produit de contraste au sein du service de radiologie et imagerie thoracique du CHU de Lille avec :
 - Une première interprétation qualitative et subjective des examens été réalisée par les radiologues, puis la réalisation
 - D'une analyse quantitative automatisée basée sur un système d'intelligence artificielle intégrée au logiciel d'interprétation Syngo.via proposé par Siemens Healthiners, permettant de fournir une valeur quantitative du volume pulmonaire emphysémateux en pourcentage du volume pulmonaire total. Cette analyse repose sur la quantification du nombre de voxels ayant une densité inférieure à -950UH au sein du parenchyme pulmonaire. Le seuil de -950UH a été choisi sur la base de données de la littérature, qui ont montré que les lésions d'emphysème ont une densité se situant entre -910 et -950UH ^{46,47,48}.

Les femmes en âge de procréer ont toutes réalisé un test urinaire de grossesse le jour du scanner thoracique quel que soit leur statut contraceptif. Si le test de grossesse était positif, le scanner n'était pas réalisé et on proposait à la patiente de le réaliser après l'accouchement. Les anomalies découvertes en scanner (emphysème ou autres anomalies découvertes de manière fortuite) ont été prises en charge dans le cadre du soin courant, en suivant les recommandations des sociétés savantes actuellement en vigueur.

- Enfin, les patients bénéficiaient d'explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) comprenant une spirométrie, une mesure des volumes pulmonaires par pléthysmographie, et une mesure de la DLCO.

En l'absence d'emphysème, les patients sortaient de l'étude sans examen supplémentaire. En présence d'emphysème, un prélèvement sanguin comportant un dosage pondéral et un phénotypage de l'alpha-1-antitrypsine, un génotypage de SERPINA1 ainsi qu'une recherche de variant dans le gène PTPN6 étaient réalisés afin de rechercher les principales causes génétiques d'emphysème. A la fin de cette deuxième visite, les patients sortaient de l'étude.

Objectifs

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la fréquence de l'emphysème chez les patients porteurs d'une mutation ou altération du gène FLNA.

Les objectifs secondaires étaient :

- 1) la caractérisation du type, de la distribution et de la sévérité de l'emphysème en scanner ;
- 2) la description des paramètres fonctionnels respiratoires associés :
 - volume expiratoire maximal seconde (VEMS) avant et après test de bronchodilatation par 200 microgrammes de salbutamol en flacon pressurisé,
 - rapport VEMS/CVF (capacité vitale forcée),
 - DEM 25-75 (débit expiratoire moyen entre 25% et 75% de la CVF),
 - VR (volume résiduel),
 - CPT (capacité pulmonaire totale),

- DLCO (capacité de diffusion du monoxyde de carbone),
 - KCO (coefficient de diffusion du monoxyde de carbone)) ;
- 3) la fréquence de l'emphysème inexpliqué chez les patients porteurs d'une mutation ou altération du gène FLNA, défini par un emphysème sans exposition favorisante ni anomalie génétique connue pour entraîner de l'emphysème.

Analyses statistiques

Le but de l'étude était de fournir une première estimation de la fréquence de l'emphysème chez les patients adultes porteurs d'une mutation ou une altération du gène FLNA. Le nombre de sujets recrutés ne reposait pas sur la formulation d'une hypothèse statistique, mais était limité par les capacités de recrutement compte tenu de la rareté de la mutation. Les variables quantitatives ont été décrites par la médiane et l'interquartile. Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et les pourcentages. La fréquence de l'emphysème a été estimée par la fréquence observée dans notre population, elle est exprimée avec un intervalle de confiance calculé par le service de biostatistique du CHU de Lille selon la méthode exacte de Clopper-Pearson. Concernant les objectifs secondaires, les caractéristiques morphologiques, topographiques, de sévérité de l'emphysème, ainsi que les paramètres fonctionnels respiratoires ont été exprimés par des statistiques descriptives. La fréquence de l'emphysème inexpliqué est la fréquence observée dans notre population d'emphysème sans cause retrouvée au terme du bilan étiologique.

Ce protocole d'étude a fait l'objet d'une autorisation du traitement des données personnelles par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), et

le Comité de Protection des Personnes (CPP) (en date du 04/11/2022) a donné un avis favorable concernant sa mise en place.

Financement

Cette recherche a bénéficié d'un financement par SANTELYS ASSOCIATION suite à un appel à projet de recherche établi en 2022. SANTELYS ASSOCIATION est une association reconnue d'utilité publique spécialisée dans le domaine de la santé humaine.

3. RESULTATS

Patients

Vingt-neuf patients suivis au CHU de Lille pour une mutation ou altération dans le gène FLNA ont été identifiés à partir de la base de données BAMARA. Quatorze présentaient des critères d'exclusion : 8 étaient mineurs, 1 allaitait, 1 était sous tutelle, l'étude a été jugée inadaptée pour 2 d'entre eux par leur médecin référent en génétique clinique et les 2 patientes présentant de l'emphysème qui avaient fait l'objet d'une publication antérieure ont également été exclues. Quinze patients éligibles ont donc été contactés par un des médecins du service de génétique afin de leur expliquer le protocole et leur proposer d'y participer. Quatre ont exprimé leur refus et 3 n'ont pas

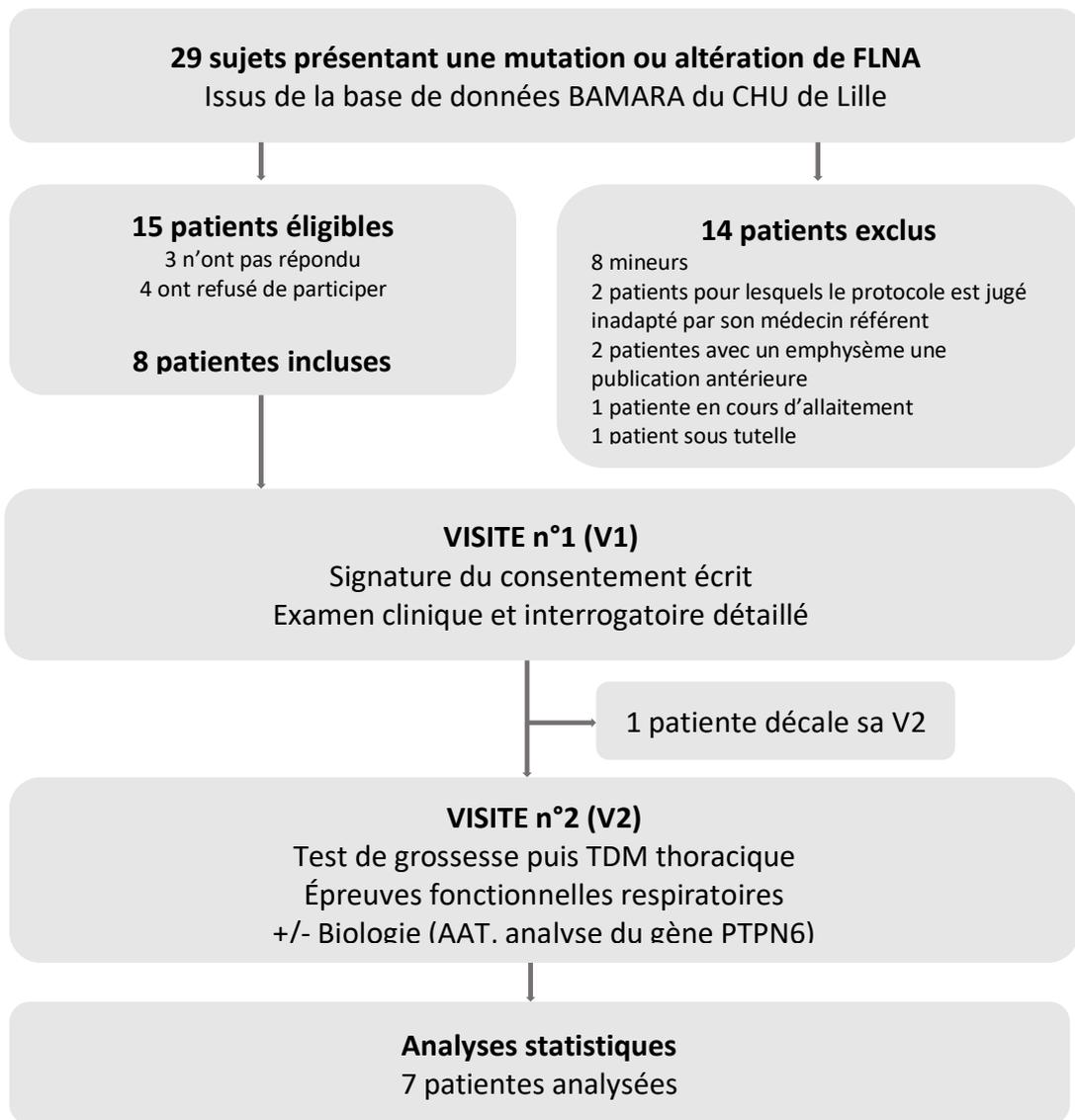


Figure 1 : Diagramme de flux

donné de réponse malgré plusieurs tentatives. Au total, 8 patients ont été inclus. Une des patientes ne s'est pas rendue à la visite n°2 pour la réalisation des examens paracliniques, et n'a donc pas pu être incluse dans l'analyse. Finalement, sept patients ont été analysés. Ces données sont détaillées dans le diagramme de flux (Figure 1).

Les caractéristiques initiales des patients sont présentées dans le Tableau 1. Tous les patients inclus étaient des femmes. Cinquante-sept pourcents des patientes présentaient au moins un antécédent au premier degré de mutation ou altération du

gène FLNA, et une d'elles en présentait également un au 2^{ème} degré. Deux patientes rapportaient des antécédents familiaux d'emphysème. Les principaux antécédents médicaux personnels étaient les pathologies cardiovasculaires chez 5 patientes (71,4%) dont 2 patientes (28,6%) avec un antécédent de cardiopathie congénitale opérée, 2 patientes (28,6%) avec une dilatation de la racine aortique, 2 patientes (28,6%) avec un trouble du rythme supra ventriculaire, 1 patiente (14,3%) avec une bicuspidie aortique, 1 patiente (14,3%) avec une hypertension pulmonaire, 1 patiente (14,3%) avec une hypertension artérielle essentielle, et 1 patiente (14,3%) avec des anévrismes artériels multiples. Trois patientes (42,8%) présentaient des antécédents respiratoires, dont un asthme sévère, un antécédent de pleurésie, et une patiente qui présentait un emphysème préalablement connu. Trois des patientes (42,8% de la population) présentaient une hétérotopie nodulaire périventriculaire et une présentait un syndrome de Melnick Needles (14,3% de la population). Concernant les antécédents néonataux, on note la survenue d'une détresse respiratoire aiguë néonatale chez 2 patientes (28,6% de la population).

Sur le plan clinique, l'âge médian était de 42 ans (IQ : 30,5 - 47 ans). L'IMC médian était de 26,2kg/m² (IQ : 20,9-27,6 kg/m²). Les symptômes respiratoires les plus rapportés étaient la dyspnée d'effort, retrouvée chez 5 patientes (soit 71,4% de la population). L'intensité de la dyspnée était cotée mMRC0 chez 2 patientes (soit 28,6% de la population), mMRC1 chez 3 patientes (soit 42,8% de la population), mMRC2 chez une patiente (soit 14,3% de la population) et mMRC3 chez une patiente (soit 14,3% de la population). La valeur médiane sur l'échelle mMRC est à 1 (IQ 0,5 - 1,5). Une toux chronique était rapportée par 2 patientes (28,6%), et des symptômes de bronchite chronique par 1 patiente (14,3%). L'auscultation pulmonaire était normale chez la quasi-totalité des patientes, avec pour seule anomalie identifiée la présence

de ronchi chez 1 patiente (14,3%). Concernant les expositions, aucune des patientes ne rapportait de consommation tabagique ou de cannabis active ou sevrée. Deux d'entre elles ont rapporté un tabagisme passif (28,6%), une a rapporté une exposition importante à la poussière (14,3%). Aucune exposition respiratoire professionnelle potentiellement pourvoyeuse d'emphysème n'a été retrouvée après examen du *cursus laboris* des patientes. L'ensemble des patientes résidait à plus de 500 mètres des grands axes routiers, et on considérait qu'aucune d'elles ne présentait d'exposition chronique à des taux élevés de polluants atmosphériques.

<u>Antécédents familiaux</u>		
De mutation FLNA		
<i>au 1^{er} degré</i>	4	57,1%
<i>au deuxième degré</i>	1	14,3%
D'emphysème	2	28,6%
<u>Antécédents cardiovasculaires</u>		
<i>Cardiopathie congénitale</i>	2	28,6%
<i>Dilatation de la racine aortique</i>	2	28,6%
<i>Trouble du rythme supraventriculaire</i>	2	28,6%
<i>Valvulopathie</i>	1	14,3%
<i>Hypertension artérielle</i>	1	14,3%
<i>Hypertension pulmonaire</i>	1	14,3%
<i>Anévrismes artériels</i>	1	14,3%
<u>Antécédents respiratoires</u>		
<i>Asthme</i>	1	14,3%
<i>Emphysème</i>	1	14,3%
<i>Pleurésie</i>	1	14,3%
<u>Atteinte syndromique de FLNA</u>		
<i>Hétérotopie nodulaire périventriculaire</i>	3	42,8%
<i>Syndrome Oto-Palato-Digital</i>	0	-
<i>Dysplasie osseuse terminale</i>	0	-
<i>Syndrome de Melnick Needles</i>	1	14,3%
<i>Pseudo obstruction intestinale chronique</i>	0	-
<i>Macrothrombocytopénie</i>	0	-
<i>Détresse respiratoire néonatale</i>	2	28,6%

Sexe féminin, n (%)	7	100%
Age, années, (IQ)	42	30,5 - 47
IMC, kg/m ² (IQ)	26,2	20,9-27,6
<u>Symptômes respiratoires</u>		
<i>Dyspnée</i>	5	71,4%
<i>mMRC 0</i>	2	28,6%
<i>mMRC 1</i>	3	42,8%
<i>mMRC 2</i>	1	14,3%
<i>mMRC 3</i>	1	14,3%
<i>mMRC 4</i>	0	-
<i>Toux chronique</i>	2	28,6%
<i>Bronchite chronique</i>	1	14,3%
<u>Expositions</u>		
Tabagisme actif	0	-
Tabagisme passif	2	28,6%
Cannabis	0	-
Exposition à la poussière	1	14,3%
Exposition professionnelle	0	-
Exposition à la pollution atmosphérique	0	-

Tableau 1. Principales caractéristiques des patients à l'inclusion. Variables qualitatives exprimées en effectifs et pourcentage de la population totale. Variables quantitatives exprimées par leurs médiane et interquartile.

Tomodensitométrie thoracique

Objectif principal

Sur les 7 patientes incluses ayant bénéficié d'un scanner thoracique sans injection de produit de contraste, 5 présentaient des lésions d'emphysème pulmonaire. La fréquence de l'emphysème pulmonaire était donc de 71.4% (IC 95% 29.0 - 96.4%) dans notre population.

Objectifs secondaires

Distribution

L'emphysème de type centrolobulaire était retrouvé chez 3 patientes (soit 60% des patientes porteuses d'emphysème), l'emphysème paraseptal chez 2 patientes (soit 40%), et une des patientes porteuse d'emphysème paraseptal présentait également de l'emphysème panlobulaire (soit 20%). Trois patientes (60%) présentaient des lésions emphysémateuses prédominant dans les régions supérieures, et les deux autres patientes (40%) présentaient des lésions d'emphysème sans prédominance apico-basale.

Sévérité

Les analyses de post-traitement permettant de quantifier l'emphysème en mesurant le pourcentage de voxels du parenchyme pulmonaire ayant une densité inférieure à -950UH retrouvaient une atteinte médiane de 4,7% du volume pulmonaire total (IQ 1,3 –8,8%) chez les patientes présentant de l'emphysème, et une atteinte de 0,45% du volume pulmonaire total (IQ 0,32 – 0,57%) chez les patientes ne présentant pas d'emphysème.

Pléthysmographie et mesure de la DLCO

Les 7 patientes incluses ont réalisé une pléthysmographie et une mesure de la DLCO. Les résultats sont répertoriés dans le Tableau 2. Le VEMS médian avant prise de bronchodilatateur était de 1840mL (IQ 1655 – 2395mL), avec une valeur médiane du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique à 82% (IQ 64,5 – 96%). Une des patientes n'a pas réalisé de spirométrie après inhalation de BDCA. Chez les 6 patientes ayant réalisé ce test de réversibilité, on retrouvait un gain médian du VEMS

		% de la théorique
VEMS pré, mL	1840 (1655 – 2395)	82% (64,5 – 96)
VEMS post, mL	2285 (1992 – 2607)	-
Gain VEMS, mL	70 (45 – 110)	-
VEMS/CVF, %	69 (64 – 76)	-
DEM 25-75, L	1,65 (1,01 – 2,27)	38% (28 – 64)
DEM 50, L	1,45 (1,21 – 2,63)	41% (30 – 67)
VR, mL	1670 (1550 – 1885)	116% (95 – 120)
VR/CPT, %	37 (33 – 41)	-
CRF, mL	3040 (2130 – 3120)	116% (85 – 120)
CPT, mL	4650 (3965 – 4990)	100% (87 – 106)
DLCO, ml/min/mmHg	16,9 (11,5 – 19,2)	70% (52,5 – 79)
KCO, ml/min/mmHg	4,02 (2,87 – 4,99)	77% (63 – 90)

Tableau 2 : Principaux paramètres des épreuves fonctionnelles respiratoires exprimés par la médiane (interquartile)

de 70mL (IQ 45 – 110mL). Trois patientes (42,9%) présentaient un trouble ventilatoire obstructif défini par un rapport VEMS/CVF inférieur à la limite inférieure de la normale (LIN), il est modéré pour 2 d'entre elles, avec un VEMS post-bronchodilatateur compris entre 50 et 80% de la valeur théorique, et sévère pour la troisième, avec un VEMS post bronchodilatateur compris entre 30 et 50% de la valeur théorique. Une de ces patientes remplissait les critères de réversibilité partielle d'un TVO. Le DEM25-75 était inférieur à la LIN chez 6 patientes (85,7%). La CPT médiane était de 4650 mL (IQ 3965-4990mL) avec une valeur médiane de la CPT exprimée en pourcentage de la valeur théorique à 100% (IQ 87 – 106%). Aucune des patientes ne remplissait les critères de distension thoracique mais une d'elles présentait une CPT < LIN ce qui définit le trouble ventilatoire restrictif. La DLCO médiane était de 16,9 mL/min/mmHg (IQ 11,5 – 19,2 mL/min/mmHg) avec une valeur médiane de DLCO exprimée en

pourcentage de la valeur théorique à 70% (IQ 52,5 – 79%). Cinq patientes (71,4%) présentaient une DLCO inférieure à la LIN. Trois avaient une altération légère de la DLCO ($60\% < DLCO < LIN$), une patiente avait une altération modérée ($40\% < DLCO < 60\%$) et une autre patiente avait une altération sévère de la DLCO ($DLCO < 40\%$ de la valeur théorique). Deux des patientes ayant une altération de la DLCO avaient une valeur normale du coefficient de diffusion du monoxyde de carbone (KCO).

Biologie

Les 5 patientes porteuses d'emphysème ont bénéficié d'un bilan biologique à la recherche d'une cause secondaire d'emphysème. Le dosage pondéral de l'AAT était normal pour toutes les patientes, avec une valeur médiane à 1,30 g/L (IQ 1,27 – 1,35 g/L) et elles présentaient toutes un phénotype courant MM. Le séquençage du gène SERPINA1 et la recherche de variant dans le gène PTPN6 sont toujours en cours au moment de la rédaction de ce travail pour l'ensemble des patientes présentant de l'emphysème en scanner en raison de contraintes techniques inhérentes à ces analyses.

Fréquence de l'emphysème inexpliqué

Deux patientes présentant de l'emphysème ont rapporté un tabagisme passif, qui peut entraîner l'apparition de lésions d'emphysème. La recherche de variant dans le gène PTPN6 n'est pas disponible pour le moment (analyse en cours). Si cette analyse revient négative pour toutes les patientes incluses, nous aurons identifié 3 patientes porteuses d'emphysème inexpliqué, soit 42,9% de notre population.

III. DISCUSSION

1. Résultat principal

Le lien de causalité entre les mutations ou altérations du gène FLNA et l'emphysème pulmonaire chez l'adulte n'est pas scientifiquement établi. Nous avons formulé cette hypothèse suite à la mise en évidence d'emphysème chez une mère et sa fille par l'équipe du CHU de Lille⁴³ et plus récemment chez 2 adolescentes et une adulte⁴⁴, toutes atteintes d'hétérotopie nodulaire périventriculaire.

Nous avons mis en évidence une fréquence d'emphysème de 71,4% (IC95% 29.0 - 96.4%) chez les patients porteurs d'une mutation ou altération du gène FLNA suivis au CHU de Lille. Une analyse plus détaillée des examens tomodensitométriques révèle qu'une des patientes atteintes d'emphysème a en réalité une lésion paraseptale unique d'un apex pulmonaire et il s'avère difficile de statuer sur le caractère pathologique de cette condition. Parallèlement, deux des patientes présentant un emphysème en scanner ont rapporté un tabagisme passif. Compte tenu des conditions méthodologiques de notre étude, il n'est pas possible de déterminer la fraction de risque attribuable au tabagisme passif et à la mutation FLNA dans la genèse de leur emphysème. Néanmoins, sur la base du modèle d'interaction « gène-environnement-temps », le tabagisme passif rapporté par nos patientes n'exclut pas la possibilité que les mutations ou altérations dans le gène de FLNA aient pu jouer le rôle de facteur génétique prédisposant au développement de l'emphysème. Dans l'hypothèse où ces 3 cas d'emphysème ne seraient pas secondaires à la mutation ou à l'altération de FLNA (hypothèse du biais maximum), la fréquence de l'emphysème inexplicé serait de 28,6%. Pour mémoire, les deux patientes qui ont permis la description de l'emphysème chez les patients ayant une mutation du gène FLNA n'ont pas été incluses dans notre étude. Si nous les prenons en considération pour avoir une vision

globale de l'ensemble des patients suivis au CHU de Lille pour une mutation ou une altération du gène FLNA pour lesquels un bilan exhaustif à la recherche d'une cause secondaire d'emphysème a été effectué, nous obtenons une fréquence d'emphysème de 77,8% et une fréquence de l'emphysème inexpliqué de 55,6% (avec l'hypothèse du biais maximum).

Nos résultats renforcent l'hypothèse d'une association entre emphysème et mutation FLNA. Ils nous encouragent à proposer la réalisation d'un scanner thoracique sans injection de produit de contraste à la recherche d'emphysème en présence de signes fonctionnels respiratoires chez les patients porteurs d'une mutation ou altération du gène FLNA.

2. Mutation FLNA et maladies respiratoires hors emphysème

Une revue de la littérature récente propose des recommandations concernant le diagnostic, la surveillance et le traitement des pathologies associées aux mutations du gène FLNA³⁷. Cette dernière met en avant une fréquence des pathologies respiratoires de 25% chez les patients porteurs d'une mutation ou altération du gène FLNA, incluant l'hypertension pulmonaire, la dysplasie bronchopulmonaire, l'emphysème, l'asthme et les pathologies interstitielles diffuses. Mais ces données correspondent à des estimations basées sur des données issues de cas pédiatriques et ne reposent pas sur des données scientifiques robustes. Notre étude contribue à l'apport d'un niveau de preuve supplémentaire à ces propositions, notamment chez l'adulte.

Les cas rapportés de pathologies respiratoires en cas de mutation FLNA sont plus nombreux chez l'enfant que chez l'adulte. L'atteinte est hétérogène avec notamment des cas rapportés d'asthme⁴¹ et de pneumopathie interstitielle diffuse (PID)^{45,39}. Dans notre cohorte, aucune patiente ne présentait de PID. Aucun cas de PID liée aux

mutations du gène FLNA n'a été décrit chez l'adulte et on peut se poser la question d'un phénotype d'atteinte pulmonaire différent entre l'enfant et l'adulte. Le lien entre l'asthme et les mutations FLNA n'est pas scientifiquement établi, et peu de cas ont été décrits chez l'adulte. Deux adolescentes porteuses d'une mutation FLNA chez qui de l'emphysème a été récemment décrit étaient asthmatiques⁴⁴, et deux patientes de notre étude présentent également un asthme. Cette maladie est fréquente en population générale, et les cas décrits chez les patients adultes porteurs de mutation FLNA sont trop peu nombreux pour établir un lien entre ces deux pathologies.

3. Type de mutation

Si on s'intéresse aux mutations du gène FLNA présentées par les patientes de notre étude, on constate que parmi les patientes présentant de l'emphysème, 3 patientes (soit 60%) ont une mutation responsable d'une perte de fonction et 2 (soit 40%) ont une mutation responsable d'un gain de fonction. Jusqu'à présent, l'emphysème chez les patients adultes porteurs d'une mutation ou altération du gène FLNA n'a été décrit que chez des patients ayant une mutation responsable d'une perte de fonction, et porteurs d'une hétérotopie nodulaire périventriculaire.

4. Éléments de physiopathologie

Les mécanismes permettant d'expliquer le développement d'un emphysème pulmonaire chez les patients mutés FLNA nécessitent d'être étudiés. Certaines données issues d'études fondamentales sont cohérentes avec l'existence d'un lien physiopathologique entre les anomalies du gène FLNA et l'emphysème pulmonaire. Ainsi, dans une population de souris hétérozygotes pour une mutation du gène FLNA responsable d'une perte de fonction, il existe une mortalité précoce principalement en

lien avec des malformations cardiaques ou vasculaires. La filamine A joue un rôle dans les jonctions adhérentes (type de jonction intercellulaire) en servant d'intermédiaire entre les protéines d'adhésion transmembranaires et les filaments d'actine sur le versant intracellulaire. Histologiquement, une anomalie des jonctions adhérentes au niveau de l'endothélium vasculaire serait responsable d'une augmentation de la perméabilité et d'une fragilité vasculaire, entraînant notamment la survenue d'événements hémorragiques⁴⁹. Mais les analyses anatomopathologiques post-mortem de ces souris ont également révélé la présence d'emphysème pulmonaire⁴⁹. On peut formuler l'hypothèse que des anomalies des jonctions intercellulaires impliquant la filamine A pourraient exister au niveau de l'épithélium respiratoire en cas de mutation ou altération du gène FLNA, et être responsables d'une perte de l'effet « barrière physique » rendant le parenchyme pulmonaire plus vulnérable aux agressions extérieures (tabagisme, agents infectieux, expositions environnementales), favorisant ainsi l'inflammation et le développement d'emphysème.

Des anomalies des jonctions intercellulaires de l'endothélium vasculaire au sein du poumon pourraient être responsable d'une perméabilité capillaire excessive et favoriser l'afflux de cellules inflammatoires en cas d'agression pulmonaire, et ainsi majorer les lésions tissulaires à l'origine de la destruction emphysémateuse du poumon.

En raison du rôle primordial de la filamine A dans la division et la migration cellulaire, les mutations du gène FLNA sont responsables d'anomalies du développement embryonnaire. On peut formuler l'hypothèse d'un défaut de maturation pulmonaire pendant le développement embryonnaire, qui au cours du vieillissement

participerait à l'apparition plus précoce d'emphysème par rapport aux individus n'ayant pas d'anomalie dans le gène FLNA.

5. Limites

Notre étude comporte plusieurs limites. La principale limite est liée au faible effectif de notre population, qui est inhérent à la rareté de la mutation FLNA et au caractère monocentrique de notre étude. De plus, seules 8 patientes ont été incluses parmi les 15 patientes éligibles, ce qui correspond à un taux d'inclusion de 53%. Les patients ayant refusé de participer ont mis en avant l'éloignement géographique de leur lieu de résidence par rapport à notre centre hospitalier, et des contraintes familiales et professionnelles. Le faible effectif rend difficile l'extrapolation du résultat principal de notre étude à l'ensemble de la population de patients avec une mutation ou altération du gène FLNA. L'interprétation de l'intervalle de confiance doit garder en mémoire ce faible effectif.

Une autre limite réside dans le fait que certaines données sont incomplètes au moment de la rédaction de ce travail. Premièrement, une des patientes incluses devait bénéficier de la visite n°2 mais a été contrainte de la décaler pour des raisons personnelles. Malheureusement, il n'a pas été possible de reprogrammer les examens de cette patiente avant la rédaction de ce travail. Néanmoins, elle les réalisera dans les prochaines semaines et pourra être prise en compte dans l'analyse finale. Deuxièmement, l'analyse du gène SERPINA1 est indisponible à ce jour, mais cela n'impacte pas nos résultats car toutes nos patientes présentent un dosage pondéral d'AAT supérieur à 1,1g/L avec un phénotype courant MM. Cela signifie qu'aucune de nos patientes ne présente de déficit en AAT. La recherche de variant du gène SERPINA1 par isolélectrofocalisation ou par PCR avec des amorces spécifiques n'est

habituellement pas recommandée dans cette situation²⁸ et n'est pas nécessaire pour conclure que l'emphysème mis en évidence chez les patientes de notre étude n'est pas secondaire à un déficit en AAT. Troisièmement, la recherche de variant dans le gène PTPN6 est également indisponible à ce jour pour toutes les patientes. Cette mutation n'a été rapportée dans la littérature qu'au sein d'une unique famille présentant de l'emphysème héréditaire inexpliqué, et le lien à ce jour entre mutation PTPN6 et emphysème reste incertain. Nous ne pouvons pas conclure au caractère inexpliqué de l'emphysème chez nos patientes selon les critères que nous avons définis, mais la probabilité qu'un variant de PTPN6 soit mis en évidence est très faible. Ces analyses seront prochainement disponibles et intégrées dans l'interprétation des résultats dans l'article qui découlera de ce travail.

Nous n'avons pas réalisé de comparaison statistique entre le groupe de patientes présentant un emphysème et le groupe qui en est indemne, car les effectifs de chaque groupe (5 patientes avec emphysème et 2 patientes sans emphysème) sont trop faibles pour obtenir une puissance statistique permettant de conclure à une différence significative. De même, des analyses en sous-groupe ne sont pas pertinentes compte tenu des faibles effectifs, qui ne nous permettrait pas de réaliser de comparaison robuste d'un point de vue statistique. Sur le plan théorique, il aurait été intéressant de rechercher une association entre un sous-groupe de mutation et la présence d'emphysème.

Une autre limite de notre étude réside dans le potentiel biais de classement des patients, lié au caractère subjectif du critère de jugement principal. En effet, l'identification d'emphysème en scanner repose sur la mise en évidence d'hypodensités du parenchyme pulmonaire qui dépend de l'appréciation subjective du radiologue. Pour limiter au maximum le risque d'erreur, nous avons fait appel au

service de Radiologie et Imagerie Thoracique du CHU de Lille qui est un centre reconnu au niveau international dans le diagnostic en pathologie thoracique. Il est à noter que les examens d'imagerie ont été interprétés en connaissance du statut mutationnel des patients et de la pathologie recherchée dans le protocole d'étude, et qu'il n'y a pas eu de double lecture. Ces éléments ont pu participer à un biais de classement en sensibilisant la détection des lésions d'emphysème. Afin d'ajouter une part d'objectivité, nous avons utilisé un outil informatique de post traitement permettant la mesure du volume pulmonaire emphysemateux par quantification du nombre de voxels ayant une densité inférieure à -950UH et exprimé en pourcentage du volume pulmonaire total. L'interprétation des résultats de cette quantification doit rester prudente. En effet, un halo hypodense artéfactuel peut apparaître à l'interface entre le parenchyme pulmonaire et la paroi thoracique en lien avec les mouvements respiratoires, à l'interface entre le cœur et le parenchyme pulmonaire en lien avec les battements cardiaques, et aux l'apex pulmonaires en lien avec la forte concentration en structures osseuses. Ces artéfacts sont intégrés dans le calcul automatisé du pourcentage de voxels ayant une densité inférieure à -950UH et sont donc à tort assimilés à de l'emphysème, dont l'étendue se retrouve surestimée. Toutefois, dans notre population, l'interprétation des tomodensitométries par les radiologues et les analyses réalisées par l'outil informatique semblent concordantes.

6. Forces

A notre connaissance, notre étude est la première à avoir recherché de manière systématique la présence d'emphysème au sein d'une cohorte de patients porteurs d'une mutation ou altération du gène FLNA. Ainsi, peu de données sont disponibles pour comparaison. Notre population est constituée exclusivement de sujets de sexe

féminin, ce qui est attendu compte tenu de la létalité quasi-constante de la mutation chez les individus de sexe masculin en période prénatale ou néonatale. La principale force de notre étude est d'avoir réalisé un bilan exhaustif à la recherche de causes secondaires d'emphysème pulmonaire, incluant des recherches de mutations génétiques. Les cas publiés dans littérature présentent rarement cette précision.

7. Question du dépistage

Dans notre cohorte, l'emphysème est peu étendu voire minime chez la plupart des patientes et n'a pas ou peu de conséquences fonctionnelles. En France, l'intérêt d'un dépistage doit reposer sur un certain nombre de critères définis par la Haute Autorité de Santé⁵⁰. Un traitement efficace doit notamment être disponible et mis en œuvre dès le diagnostic de la maladie concernée, et le dépistage doit avoir fait la preuve d'une réduction de mortalité dans la population cible. L'emphysème est une destruction du parenchyme pulmonaire et il n'existe pas de traitement curatif. La prise en charge est essentiellement symptomatique et vise à prévenir les complications et l'aggravation ultérieure de la pathologie. Notre étude n'avait pas pour but de prouver l'intérêt d'un dépistage de l'emphysème dans la population de patients FLNA mais les liens avec cette question sont réels, et il n'apparaît pas raisonnable de proposer un dépistage systématique de l'emphysème chez les patients asymptomatiques.

IV. CONCLUSION

Nos résultats renforcent l'intérêt de l'étude des pathologies respiratoires chez les patients porteurs d'une mutation ou d'une altération du gène FLNA. Le lien entre emphysème et FLNA, initialement mis en évidence chez l'enfant semble aussi exister chez l'adulte. Il semble donc justifié d'adresser précocement ces patients au pneumologue en cas de signes respiratoires. Le bénéfice d'un dépistage systématique de l'emphysème par scanner thoracique chez ces patients reste à évaluer.

Nos résultats nous encouragent à rechercher à l'examen clinique et à l'interrogatoire des éléments du spectre syndromique de FLNA chez les patientes qui présentent un emphysème inexpliqué et, le cas échéant, à leur proposer, en collaboration avec le service de génétique clinique, une recherche de mutation du gène FLNA. Il serait intéressant de poursuivre la recherche dans le domaine des pathologies respiratoires chez les patients adultes porteurs d'une mutation ou altération du gène FLNA. Une étude multicentrique permettrait de recruter un nombre plus important de patients, et d'estimer avec plus de précision les fréquences de l'emphysème et de l'emphysème inexpliqué dans cette population. Cela permettrait également de rechercher s'il existe des phénotypes ou génotypes particulièrement associés aux maladies respiratoires au sein des filaminopathies.

Références bibliographiques

1. Snider GL. Chronic obstructive pulmonary disease: a definition and implications of structural determinants of airflow obstruction for epidemiology. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(3 Pt 2):S3-8. doi:10.1164/ajrccm/140.3_Pt_2.S3
2. Grenier P. Bronchopneumopathie chronique obstructive. In : *Imagerie thoracique de l'adulte, 4^{ème} édition*. Lavoisier médecine sciences; 2018.
3. Adams H, Bernard MS, McConnochie K. An appraisal of CT pulmonary density mapping in normal subjects. *Clin Radiol*. 1991;43(4):238-242. doi:10.1016/s0009-9260(05)80245-4
4. Schiska A. The Role of Computed Tomography in the Diagnosis and Treatment of Emphysema. *Radiol Technol*. 2016;87(3):340-343.
5. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2101499. doi:10.1183/13993003.01499-2021
6. West JB. *Respiratory Physiology: The Essentials*. Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p196
7. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J*. 2023;61(4):2300239. doi:10.1183/13993003.00239-2023
8. Agustí A, Melén E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene–environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):512-524. doi:10.1016/S2213-2600(21)00555-5
9. Hunninghake GW, Davidson JM, Rennard S, Szapiel S, Gadek JE, Crystal RG. Elastin Fragments Attract Macrophage Precursors to Diseased Sites in Pulmonary Emphysema. *Science*. 1981;212(4497):925-927.
10. Houghton AM. Endogenous modifiers of cigarette smoke exposure within the lung. *Proc Am Thorac Soc*. 2012;9(2):66-68. doi:10.1513/pats.201108-046MS
11. Wang Q, Takashima S, Wang JC, Zheng LM, Sone S. Prevalence of emphysema in individuals who underwent screening CT for lung cancer in Nagano prefecture of Japan. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2001;68(4):352-356. doi:10.1159/000050526
12. Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, Nakata H. [Prevalence of emphysematous changes as shown by low-dose spiral CT screening images in 6144 healthy subjects]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2002;40(6):468-472.
13. Remy-Jardin M, Edme JL, Boulenguez C, Remy J, Mastora I, Sobaszek A. Longitudinal follow-up study of smoker's lung with thin-section CT in correlation with pulmonary function tests. *Radiology*. 2002;222(1):261-270. doi:10.1148/radiol.2221001154

14. Omori H, Nakashima R, Otsuka N, et al. Emphysema detected by lung cancer screening with low-dose spiral CT: prevalence, and correlation with smoking habits and pulmonary function in Japanese male subjects. *Respirol Carlton Vic.* 2006;11(2):205-210. doi:10.1111/j.1440-1843.2006.00827.x
15. Clark KD, Wardrobe-Wong N, Elliott JJ, Gill PT, Tait NP, Snashall PD. Patterns of lung disease in a “normal” smoking population: are emphysema and airflow obstruction found together? *Chest.* 2001;120(3):743-747. doi:10.1378/chest.120.3.743
16. Spaggiari E, Zompatori M, Verduri A, et al. Early smoking-induced lung lesions in asymptomatic subjects. Correlations between high resolution dynamic CT and pulmonary function testing. *Radiol Med (Torino).* 2005;109(1-2):27-39.
17. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet Lond Engl.* 2009;374(9691):733-743. doi:10.1016/S0140-6736(09)61303-9
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Chronic obstructive pulmonary disease among adults--United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61(46):938-943.
19. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med.* 2022;10(5):497-511. doi:10.1016/S2213-2600(21)00506-3
20. Syamlal G, Doney B, Mazurek JM. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Prevalence Among Adults Who Have Never Smoked, by Industry and Occupation - United States, 2013-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(13). doi:10.15585/mmwr.mm6813a2
21. Torén K, Järholm B. Effect of occupational exposure to vapors, gases, dusts, and fumes on COPD mortality risk among Swedish construction workers: a longitudinal cohort study. *Chest.* 2014;145(5):992-997. doi:10.1378/chest.13-1429
22. Blanc PD, Iribarren C, Trupin L, et al. Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited. *Thorax.* 2009;64(1):6-12. doi:10.1136/thx.2008.099390
23. Blanc PD, Annesi-Maesano I, Balmes JR, et al. The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(11):1312-1334. doi:10.1164/rccm.201904-0717ST
24. Bourbeau J, Doiron D, Biswas S, et al. Ambient Air Pollution and Dysanapsis: Associations with Lung Function and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Canadian Cohort Obstructive Lung Disease Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(1):44-55. doi:10.1164/rccm.202106-1439OC
25. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Lond Engl.* 2020;396(10258):1223-1249. doi:10.1016/S0140-6736(20)30752-2

26. Guo C, Zhang Z, Lau AKH, et al. Effect of long-term exposure to fine particulate matter on lung function decline and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan: a longitudinal, cohort study. *Lancet Planet Health*. 2018;2(3):e114-e125. doi:10.1016/S2542-5196(18)30028-7
27. Wang M, Aaron CP, Madrigano J, et al. Association Between Long-term Exposure to Ambient Air Pollution and Change in Quantitatively Assessed Emphysema and Lung Function. *JAMA*. 2019;322(6):546-556. doi:10.1001/jama.2019.10255
28. Mornex JF, Balduyck M, Bouchecareilh M, et al. Atteinte pulmonaire du déficit en alpha-1 antitrypsine. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge. *Rev Mal Respir*. 2022;39(7):633-656. doi:10.1016/j.rmr.2022.06.002
29. Callewaert B, Renard M, Huchtagowder V, et al. New insights into the pathogenesis of autosomal-dominant cutis laxa with report of five ELN mutations. *Hum Mutat*. 2011;32(4):445-455. doi:10.1002/humu.21462
30. Callewaert BL, Urban Z. ELN-Related Cutis Laxa. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle; 1993. Accessed August 22, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK584550/>
31. Boussouar S, Benattia A, Escudié JB, et al. Vascular Ehlers-Danlos syndrome (vEDS): CT and histologic findings of pleural and lung parenchymal damage. *Eur Radiol*. 2021;31(8):6275-6285. doi:10.1007/s00330-021-07710-6
32. Tun MH, Borg B, Godfrey M, Hadley-Miller N, Chan ED. Respiratory manifestations of Marfan syndrome: a narrative review. *J Thorac Dis*. 2021 Oct;13(10):6012-6025. doi: 10.21037/jtd-21-1064. PMID: 34795948; PMCID: PMC8575822.
33. Corsico AG, Grosso A, Tripon B, et al. Pulmonary involvement in patients with Marfan Syndrome. *Panminerva Med*. 2014;56(2):177-182.
34. Stanley SE, Chen JJ, Podlevsky JD et al. Telomerase mutations in smokers with severe emphysema. *J Clin Invest*. 2015;125(2). doi:10.1172/JCI78554
35. Bossé Y, Lamontagne M, Gaudreault N, et al. Early-onset emphysema in a large French-Canadian family: a genetic investigation. *Lancet Respir Med*. 2019;7(5). doi:10.1016/S2213-2600(19)30056-6
36. Robertson SP. Filamin A: phenotypic diversity. *Curr Opin Genet Dev*. 2005;15(3):301-307. doi:10.1016/j.gde.2005.04.001
37. Chen MH, Walsh CA. FLNA Deficiency. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle; 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1213/>
38. Burrage LC, Guillerman RP, Das S, et al. Lung Transplantation for FLNA-Associated Progressive Lung Disease. *J Pediatr*. 2017;186:118-123.e6. doi:10.1016/j.jpeds.2017.03.045

39. Shelmerdine SC, Semple T, Wallis C, et al. Filamin A (FLNA) mutation—A newcomer to the childhood interstitial lung disease (ChILD) classification. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(10):1306-1315. doi:10.1002/ppul.23695
40. De Wit MCY, Tiddens HAWM, de Coo IFM, Mancini GMS. Lung disease in FLNA mutation: Confirmatory report. *Eur J Med Genet.* 2011;54(3):299-300. doi:10.1016/j.ejmg.2010.12.009
41. Masurel-Paulet A, Haan E, Thompson EM, et al. Lung disease associated with periventricular nodular heterotopia and an FLNA mutation. *Eur J Med Genet.* 2011;54(1):25-28. doi:10.1016/j.ejmg.2010.09.010
42. Eltahir S, Ahmad KS, Al-Balawi MM, et al. Lung disease associated with filamin A gene mutation: a case report. *J Med Case Reports.* 2016;10:97. doi:10.1186/s13256-016-0871-1
43. Valentin V, Bervar JF, Vincent-Delorme C, et al. Filamin A Mutations: A New Cause of Unexplained Emphysema in Adults? *Chest.* 2021;159(3):e131-e135. doi:10.1016/j.chest.2020.10.003
44. Tanner LM, Kunishima S, Lehtinen E, et al. Platelet function and filamin A expression in two families with novel FLNA gene mutations associated with periventricular nodular heterotopia and panlobular emphysema. *Am J Med Genet A.* 2022;188(6):1716-1722. doi:10.1002/ajmg.a.62690
45. Sasaki E, Byrne AT, Phelan E, Cox DW, Reardon W. A review of filamin A mutations and associated interstitial lung disease. *Eur J Pediatr.* 2019;178(2). doi:10.1007/s00431-018-3301-0
46. Stern EJ, Frank MS. CT of the lung in patients with pulmonary emphysema: diagnosis, quantification, and correlation with pathologic and physiologic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;162(4):791-798. doi:10.2214/ajr.162.4.8140992
47. Mishima M, Oku Y, Kawakami K, et al. Quantitative assessment of the spatial distribution of low attenuation areas on X-ray CT using texture analysis in patients with chronic pulmonary emphysema. *Front Med Biol Eng Int J Jpn Soc Med Electron Biol Eng.* 1997;8(1):19-34.
48. Watanuki Y, Suzuki S, Nishikawa M, Miyashita A, Okubo T. Correlation of quantitative CT with selective alveolobronchogram and pulmonary function tests in emphysema. *Chest.* 1994;106(3):806-813. doi:10.1378/chest.106.3.806
49. Feng Y, Chen MH, Moskowitz IP, et al. Filamin A (FLNA) is required for cell–cell contact in vascular development and cardiac morphogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(52):19836-19841. doi:10.1073/pnas.0609628104
50. Dépistage : objectif et conditions. Haute Autorité de Santé. Accessed August 30, 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2632453/fr/depistage-objectif-et-conditions

AUTEUR : Nom : MICHALSKI
Date de soutenance : 15 Septembre 2023

Prénom : Arthur

Titre de la thèse : Fréquence et caractéristiques de l'emphysème chez les patients porteurs d'une mutation ou altération du gène FLNA

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : *Doctorat de médecine*

DES + FST/option : *DES de Pneumologie, FST maladies allergiques*

Mots-clés : Emphysème, Filamine A, Mutation

Introduction

L'emphysème est une destruction des espaces aériens distaux au-delà des bronchioles terminales. Ses principales causes sont le tabagisme et le déficit en alpha-1-anti-trypsin. Des cas d'emphysème inexplicé ont récemment été rapportés chez des adultes porteurs d'anomalies du gène FLNA. La filamine A (FLNA) est une protéine du cytosquelette impliquée dans la migration et la division cellulaire. Les mutations dans le gène FLNA sont responsables de pathologies variées. Nous avons souhaité évaluer la fréquence de l'emphysème chez les porteurs de mutation ou altération du gène FLNA.

Méthodes

Nous avons conduit une étude interventionnelle prospective descriptive chez les patients porteurs d'une anomalie du gène FLNA suivis au CHU de Lille. Les patients inclus ont bénéficié d'un interrogatoire, d'un scanner thoracique, d'EFR, et d'une biologie à la recherche de causes secondaires d'emphysème. L'objectif principal était de définir la fréquence de l'emphysème. Les objectifs secondaires étaient la description des caractéristiques scanographiques de l'emphysème, des résultats d'EFR et de la fréquence de l'emphysème inexplicé dans cette population.

Résultats

Sept patients ont été inclus. La fréquence de l'emphysème dans notre étude était de 71.4% (IC 95% 29.0 - 96.4%) et celle de l'emphysème inexplicé de 42,9%. Sa distribution était centrolobulaire (60%) ou paraseptale (40%), avec une prédominance dans les régions supérieures (60%). Son extension était peu importante (4,7% du volume pulmonaire total).

Conclusion

La présence d'un emphysème inexplicé dans notre cohorte de patients FLNA suggère de poursuivre le travail sur une possible relation de causalité entre la mutation FLNA et la présence d'emphysème.

Composition du Jury :

Président : Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE

Asseseurs : Madame le Docteur Catherine VINCENT-DELORME, Monsieur le Docteur Sacha GAILLARD

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Victor VALENTIN

