

PROCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

2021

MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME DU SURFACTANT

Ce PNDS a été rédigé sous la coordination du
Dr Céline DELESTRAIN - Dr Nadia NATHAN

- ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE -

Centre de Référence
des maladies respiratoires rares

(RespiRare)

RespiRare
CENTRE DE REFERENCE DES MALADIES RESPIRATOIRES RARES

RespiFIL
Filère Maladies Respiratoires Rares

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence des maladies respiratoires rares – RespiRare. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS « Pneumopathies interstitielles diffuses de l'enfant ».

Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence www.respirare.fr et sur le site de la filière www.respifil.fr

RECOMMANDATIONS GENERALES DE BONNE PRATIQUE ET REVUES GENERALES			
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Type d'article	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
<p>Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(3):376-94.</p> <p>PMID : 23905526</p> <p>Etats-Unis</p>	<p>Etablir des recommandations de classification, évaluation et prise en charge des PID de l'enfant</p>	<p>Recommandations internationales</p>	<p>Diagnostic</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tous les enfants de moins de 2 ans doivent bénéficier d'une recherche de diagnostic différentiel de pneumopathie parenchymateuse diffuse (PPD) : mucoviscidose, immunodépression innée ou acquise, cardiopathie congénitale, dyskinésie ciliaire primitive, pathologie d'inhalation • Le diagnostic de « chILD syndrome » est évoqué si au moins 3 des 4 critères suivants sont présents : symptômes respiratoires, signes cliniques respiratoires, hypoxémie, anomalies parenchymateuses diffuses à la radio de thorax ou au TDM thoracique. • Les enfants présentant un diagnostic différentiel de PPD mais dont la gravité clinique est disproportionnée doivent bénéficier d'explorations complémentaires à la recherche d'un « chILD syndrome » • Pour les patients avec un « chILD syndrome » : <ul style="list-style-type: none"> ○ Des examens complémentaires doivent être réalisés pour déterminer le diagnostic exact (recommandation (reco) forte) ○ Une échographie cardiaque doit être réalisée pour éliminer une cardiopathie et une HTAP (reco forte) ○ Un TDM thoracique en coupes fines doit être réalisé pour préciser la nature et la distribution des lésions (reco faible) ○ Il doit être réalisé dans un centre expert (reco faible) ○ Il doit être réalisé aux doses les plus faibles possible d'irradiation (reco forte) ○ Des EFR doivent être réalisées (reco faible) ○ Une fibroscopie bronchique avec LBA doit être réalisée (reco faible) • Pour les nouveaux-nés et les nourrissons avec un « chILD syndrome », sans diagnostic étiologique retrouvé, et pour lesquels il y a une urgence à déterminer le diagnostic, une biopsie pulmonaire chirurgicale est recommandée (reco forte) <ul style="list-style-type: none"> ○ Préférentiellement sous vidéo-thoracoscopie plutôt que thoracotomie si l'expertise locale le permet (reco forte) ○ Les biopsies pulmonaires doivent être techniquées selon les protocoles établis pour fixation en formol, congélation, et fixation pour microscopie électronique

			<p>Cas particuliers</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour les nouveaux-nés avec « chILD syndrome », une exploration des gènes <i>SFTPB</i>, <i>SFTPC</i>, <i>ABCA3</i> est recommandée, dans un laboratoire agréé (reco forte) • Pour les nouveaux-nés avec « chILD syndrome » et une hypothyroïdie et une hypotonie, une exploration du gène <i>NKX2-1</i> est recommandée (reco forte) • Pour les nouveaux-nés avec « chILD syndrome » d'évolution rapidement défavorable avec HTAP, une exploration du gène <i>FOXF1</i> est recommandée (reco faible) • Pour les nourrissons avec « chILD syndrome », une exploration des gènes <i>SFTPC</i> et <i>ABCA3</i> est recommandée, (reco forte) • Si ces gènes sont négatifs et qu'il y a une protéinose alvéolaire, une étude des gènes <i>CSF2RA</i> et <i>CSF2RB</i> est recommandée (reco faible) • Pour les nourrissons avec « chILD syndrome » et une hypothyroïdie et une hypotonie ou une chorée ou une forme de PID sévère ou familiale, une exploration du gène <i>NKX2-1</i> est recommandée (reco forte) <p>Prise en charge</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il n'existe pas d'étude contrôlée dans les PID, donc la prise en charge est basée sur les cas cliniques, les preuves indirectes et les observations non systématisées • En cas de mise en jeu du pronostic vital, le patient doit être adressé à un centre de transplantation pulmonaire (reco forte) • Les études sur les immunosuppresseurs doivent être discutées au cas par cas et monitorées pour les effets secondaires • Les comorbidités doivent être prises en charge, traitement préventif et curatif • Les familles doivent recevoir une éducation thérapeutique • Un conseil génétique doit être proposé
Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R, et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. Thorax. 2015;70(11):1078–84.	Définir un protocole consensuel de diagnostic et de traitement initial des PID de l'enfant à l'échelle européenne	Recommandations du consortium européen FP-7 ChILD-Eu	<ul style="list-style-type: none"> • Quand suspecter une PID de l'enfant (CHILD) (En période néonatale / Les 2 premières années de vie / 2-16 ans) • Investigations initiales et établissement d'un score de sévérité de 1 à 5 (symptômes, hypoxémie de sommeil ou d'effort, hypoxémie de repos, HTAP) • Clinique, radio de thorax, EFR, échographie cardiaque, biologie. • Proposition d'un organigramme des investigations à visée diagnostiques • Place du TDM thoracique • Place du LBA • Place de la biopsie pulmonaire chirurgicale

PMID: 26135832 Consortium européen			<ul style="list-style-type: none"> • Place des autres biopsies tissulaires • Intérêt des réunions de concertations pluridisciplinaires • Propositions de stratification thérapeutique : Étude DELPHI
Clement A, Nathan N, Epaud R, Fauroux B, Corvol H. Interstitial lung diseases in children. Orphanet J Rare Dis. 2010 Aug 20;5:22. PMID : 20727133 France	Décrire l'hétérogénéité clinique des PID de l'enfant	Revue	<p>Les PID du nourrisson et de l'enfant comprennent un large éventail de troubles respiratoires rares qui sont pour la plupart chroniques et associés à une morbidité et une mortalité élevées. Ces troubles sont caractérisés par des modifications inflammatoires et fibreuses qui affectent les parois alvéolaires. Les caractéristiques typiques de la PID comprennent la dyspnée, les infiltrats diffus sur les radiographies thoraciques et les tests de la fonction pulmonaire anormaux avec un défaut ventilatoire restrictif et / ou une altération des échanges gazeux.</p> <p>L'approche diagnostique doit être structurée avec une évaluation clinique nécessitant une anamnèse minutieuse en tenant compte des expositions et des maladies systémiques. Plusieurs classifications de PID ont été proposées mais aucune n'est entièrement satisfaisante, en particulier chez les enfants. Le présent article passe en revue les concepts actuels des mécanismes physiopathologiques, de l'étiologie et des approches diagnostiques, ainsi que des stratégies thérapeutiques. Le groupe de diagnostic suivant est utilisé pour discuter des diverses causes de la PID pédiatrique : 1) PID liée à une exposition; 2) PID associée à une maladie systémique; 3) PID associée à un trouble de la structure alvéolaire; et 4) PID spécifique à la petite enfance.</p> <p>Les options thérapeutiques comprennent principalement des médicaments anti-inflammatoires, immunosuppresseurs et / ou antifibrotiques. Le résultat est très variable avec un taux de mortalité d'environ 15%. Une réponse globale favorable à la corticothérapie est observée dans environ 50% des cas, souvent associée à des séquelles telles qu'une tolérance à l'effort limitée ou la nécessité d'une oxygénothérapie à long terme.</p>

DIAGNOSTICS ET PHENOTYPES			
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Type d'article	Résultats et signification
<p>Nogee LM, Garnier G, Dietz HC, Singer L, Murphy AM, deMello DE, et al. A mutation in the surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindreds. J Clin Invest. 1994 Apr;93(4):1860-3.</p> <p>PMID: 8163685</p> <p>USA</p>	<p>Première description des mutations de <i>SFTP B</i></p>	<p>Étude clinique</p>	<p>Mutation 121in2 dans <i>SFTP B</i> (la plus fréquente) décrite et étudiée.</p>
<p>Abou Taam R, Jaubert F, Emond S, Le Bourgeois M, Epaud R, Karila C, et al. Familial interstitial disease with I73T mutation: A mid- and long-term study. Pediatr Pulmonol. 2009;44(2):167-75.</p> <p>PMID: 19148933</p> <p>France</p>	<p>Description clinique, LBA, histologique et de l'évolution de la maladie</p>	<p>Étude clinique</p>	<p>Résultats : L'âge moyen d'apparition des symptômes respiratoires chez les enfants était de 6 mois (2 à 15 mois). Le suivi était de 14 mois à 15 ans (moyenne 55 mois). Les enfants ont été traités par des bolus IV à forte dose de méthylprednisolone (6-15, moyenne 12). Quatre ont reçu de la prednisolone par voie orale (16 mois en moyenne) et de l'hydroxychloroquine, l'un d'entre eux contenant du mycophénolate mofétil. Un adulte présentant des symptômes respiratoires légers pendant la petite enfance et un autre sans symptômes ont également été diagnostiqués. Tous deux n'ont reçu aucun traitement. Des LBA ont été obtenus chez tous les enfants : pro-SPC et SPB étaient présents dans tous. Des biopsies pulmonaires ont été réalisées chez deux enfants respectivement à 7 mois, montrant des caractéristiques de PID, et à 33 mois, montrant des microbulles sous-pleurales, des zones de pneumonie interstitielle et une hyperplasie des cellules alvéolaires de type II. L'immunohistochimie a montré à la fois une coloration SPB et TTF1 accrue dans les noyaux des cellules de type II et une coloration faible pour le pro-SPC et pour l'ABCA3. Le diagnostic génétique a évité la biopsie dans les autres cas. L'état clinique s'est progressivement amélioré et la supplémentation en oxygène a pu être arrêtée après 3 à 14 mois (moyenne de 9 mois). Les TDM ont d'abord montré des opacités en verre dépoli, puis une réduction du verre dépoli associé à une amélioration clinique et au développement de kystes.</p> <p>Conclusion : Cette famille illustre la variabilité de l'atteinte respiratoire et du pronostic. Il confirme l'intérêt du dépistage génétique des mutations des gènes des protéines du surfactant.</p>

<p>Kröner C, Reu S, Teusch V, et al. Genotype alone does not predict the clinical course of SFTPC deficiency in paediatric patients. <i>Eur Respir J</i>. 2015;46(1):197-206.</p> <p>PMID: 25657025</p> <p>Germany, Belgium</p>	<p>Description de 17 patients avec mutation de <i>SFTPC</i></p>	<p>Étude clinique</p>	<p>Les patients atteints de PID par mutation de la protéine C du surfactant (SFTPC) sont rares et mal caractérisés. Nous rapportons tous les patients recueillis sur une période de 15 ans dans le « kids lung register » avec une PID et une mutation SFTPC. Nous avons analysé l'évolution clinique, les prises en charge, ainsi que les descriptions histopathologiques et radiologiques. 17 patients ont été suivis pendant une période médiane de 3 ans. Tous les patients étaient porteurs hétérozygotes de mutations autosomiques dominantes SFTPC. A la fin du suivi, un patient était en bonne santé (2 ans), six patients étaient « malades » (2,8 ans, extrêmes 0,8-19), sept patients étaient « malades stables » (6,5 ans, 1,3-15,8) et trois les patients étaient « plus malades » (0,3 an, 0,3-16,9). Les résultats radiologiques sont passés du verre dépoli à des signes croissants de fibrose et de formation de kystes avec l'âge. Les traitements empiriques ont eu des effets variables, y compris chez des patients de même génotype.</p>
<p>Thouvenin G, Abou Taam R, Flamein F, et al. Characteristics of disorders associated with genetic mutations of surfactant protein C. <i>Arch Dis Child</i>. 2010;95(6):449-454.</p> <p>PMID: 20403820</p> <p>France</p>	<p>22 patients avec mutation de <i>SFTPC</i></p>	<p>Étude clinique</p>	<p>Des mutations localisées dans le domaine BRICHOS ont été identifiées chez six enfants, tandis que 16 enfants portaient des mutations situées en dehors du domaine BRICHOS. L'âge médian d'apparition était de 3 (0-24) mois. Quatre patients présentaient une détresse respiratoire néonatale et l'apparition des symptômes était associée à une bronchiolite aiguë chez neuf patients. Une toux, une tachypnée et un retard de croissance ont été initialement remarqués chez tous les enfants. L'examen physique à la présentation a révélé une tachypnée (n = 22) et des crépitations (n = 5). Une faible saturation en oxygène (<95%) a été observée chez 18 patients. Les résultats principaux au TDM initiaux étaient des opacités en verre dépoli (n = 21) et des kystes (n = 3). Le LBA a montré 379 +/- 56x10³ (3) cellules / ml avec une augmentation du pourcentage de neutrophiles (18 +/- 4%) indépendamment de la mutation. Le suivi médian était de 3,2 (1-18,3) ans. Dix-huit patients ont été traités par bolus mensuels de méthylprednisolone associés à la prednisolone par voie orale (n = 16), l'hydroxychloroquine (n = 11) et / ou l'azithromycine (n = 4). Quinze patients ont bénéficié d'une nutrition entérale.</p>
<p>Hamvas A, Deterding RR, Wert SE, White FV, Dishop MK, Alfano DN, et al. Heterogeneous pulmonary phenotypes associated with mutations in the thyroid transcription factor gene <i>NKX2-1</i>. <i>Chest</i>. 2013 Sep;144(3):794–804.</p> <p>PMID: 23430038</p> <p>USA</p>	<p>Description Clinique de 16 patients avec mutation <i>NKX2-1</i></p>	<p>Étude clinique</p>	<p>Description de 16 individus avec des mutations hétérozygotes faux-sens, non-sens et décalage du cadre de lecture et cinq individus avec des délétions hétérozygotes du gène entier de <i>NKX2-1</i>.</p> <p>La détresse respiratoire néonatale était le phénotype pulmonaire de présentation chez 16 enfants (76%), la PID chez quatre (19%) et la fibrose pulmonaire chez un membre adulte de la famille. Au total, 12 personnes (57%) présentaient la triade complète des manifestations neurologiques, thyroïdiennes et respiratoires, mais cinq (24%) n'avaient que des symptômes pulmonaires au moment de la présentation. Les infections respiratoires récurrentes étaient une caractéristique importante chez neuf sujets. L'histopathologie pulmonaire a démontré des signes de perturbation de l'homéostasie du surfactant dans la majorité des cas, et au moins cinq cas présentaient des preuves de croissance pulmonaire perturbée.</p>

<p>Nattes E, Lejeune S, Carsin A, Borie R, Gibertini I, Balinotti J, et al. Heterogeneity of lung disease associated with NK2 homeobox 1 mutations. <i>Respir Med.</i> 2017 Aug;129:16–23.</p> <p>PMID: 28732825</p> <p>France, Argentine</p>	<p>Description clinique de 16 patients avec mutation <i>NKX2-1</i></p>	<p>Étude clinique</p>	<p>Description de 16 patients atteints d'une mutation hétérozygote <i>NKX2-1</i> associée à une maladie pulmonaire chronique. 12 mutations <i>NKX2-1</i> différentes ont été identifiées. Neuf patients présentaient un syndrome cerveau-poumon-thyroïde, 3 présentaient des symptômes neurologiques et pulmonaires et 4 n'avaient que des symptômes pulmonaires. Dix patients ont eu une détresse respiratoire néonatale et 6 d'entre eux ont développé une PID. Les autres patients ont reçu un diagnostic de PID dans l'enfance (n = 3) ou à l'âge adulte (n = 3). L'âge médian au moment du diagnostic était de 36 mois (QI 3,5-95). Les analyses comprenaient un HRCT (n = 13), une analyse du LBA (n = 6), des biopsies pulmonaires (n = 3) et EFR (n = 6). Six patients ont nécessité une oxygénothérapie avec une durée médiane de 18 mois (QI 2,5-29). Tous les patients atteints de PID symptomatique (n = 12) ont bénéficié d'un traitement composé de stéroïdes, d'azithromycine (n = 9) et / ou d'hydroxychloroquine (n = 4). Le suivi médian était de 36 mois (QI 24-71,5). Un patient est décédé d'une insuffisance respiratoire à 18 mois et un autre attend une transplantation pulmonaire.</p>
<p>Wang Y, Kuan PJ, Xing C, Cronkhite JT, Torres F, Rosenblatt RL, et al. Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. <i>Am J Hum Genet.</i> 2009;84(1):52–9.</p> <p>PMID: 19100526</p> <p>USA</p>	<p>Première description des mutations de <i>SFTPA2</i></p>	<p>Étude clinique</p>	<p>La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie pulmonaire mortelle qui affecte les personnes âgées. Identification d'une mutation faux-sens rare dans un gène candidat, <i>SFTPA2</i>. Une autre mutation rare dans <i>SFTPA2</i> a été identifiée dans une autre famille avec IPF et cancer du poumon. Des études fonctionnelles attestent de la pathogénicité des variants décrits.</p>
<p>Legendre M, Butt A, Borie R, Debray MP, Bouvry D, Filhol-Blin E, et al. Functional assessment and phenotypic heterogeneity of <i>SFTPA1</i> and <i>SFTPA2</i> mutations in interstitial lung diseases and lung cancer. <i>Eur Respir J.</i> 2020 Aug 27:2002806. doi: 10.1183/13993003.02806-2020. Online ahead of</p>	<p>Décrire les mutations de <i>SFTPA1</i> et <i>SFTPA2</i></p>	<p>Étude clinique</p>	<p>11 mutations de <i>SFTPA1</i> et <i>SFTPA2</i> décrites et pathogénicité prouvée par des tests fonctionnels et études in silico. Mutations de <i>SFTPA1</i> et <i>SFTPA2</i> sont associées à des PID / FP et cancer pulmonaire.</p>

print. PMID : 32855221 France			
Flamein F, Riffault L, Muselet-Charlier C, Pernelle J, Feldmann D, Jonard L, et al. Molecular and cellular characteristics of ABCA3 mutations associated with diffuse parenchymal lung diseases in children. Hum Mol Genet. 2012;21(4):765–75. PMID: 22068586 France, USA	Description phénotypique des mutations ABCA3	Étude clinique	ABCA3 (ATP-binding cassette subfamily A, member 3) est exprimé dans les corps lamellaires des cellules alvéolaires de type II. Les mutations du gène ABCA3 ont été associées à la détresse respiratoire néonatale (DRNN) et aux PID. Les 30 exons codant pour ABCA3 ont été criblés chez 47 patients atteints de DRNN et / ou de PID. Des mutations ABCA3 ont été identifiées chez 10 patients sur 47, dont 2 homozygotes, 5 hétérozygotes composites et 3 hétérozygotes. 5 patients sont décédés peu de temps après la naissance et cinq ont développé une PID (dont un sans DRNN). Des études fonctionnelles des mutations de p.D253H et p.T1173R ont révélé que p.D253H et p.T1173R induisaient des corps lamellaires anormaux. De plus, p.T1173R a augmenté la sécrétion d'IL-8 in vitro.
Kröner C, Wittmann T, Reu S, Teusch V, Klemme M, Rauch D, et al. Lung disease caused by ABCA3 mutations. Thorax. 2017 Mar;72(3):213–20. PMID: 27516224 Allemagne et Consortium Européen	Description phénotypique des mutations ABCA3	Étude clinique	Analyse rétrospective de 40 patients porteurs de deux mutations ABCA3 pathogènes collectées entre 2001 et 2015. Résultats : Sur 22 patients homozygotes (15 hommes) et 18 hétérozygotes composites (3 hommes), 37 présentaient un syndrome une DRNN à terme. Au suivi, deux phénotypes majeurs sont documentés : les patients présentant (1) des mutations létales précoces subdivisées en (1a) décédant dans les 6 premiers mois ou (1b) avant l'âge de 5 ans, et (2) les patients à survie prolongée en l'enfance, l'adolescence ou l'âge adulte. Les patients présentant des mutations nulles / nulles prédisant un déficit complet en ABCA3 sont décédés au cours des premières semaines à des mois de vie, tandis que ceux présentant des mutations nulles / autres ou autres / autres avaient une présentation et des résultats plus variables. Le traitement avec du surfactant exogène, des corticoïdes systémiques, de l'hydroxychloroquine et des LBA thérapeutiques ont eu des effets positifs mais souvent transitoires.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES			
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Type d'article	Résultats et signification
Man MA, Dantes E, Domokos Hancu B, Bondor CI, Ruscovan A, Parau A, et al. Correlation between Transthoracic Lung Ultrasound Score and HRCT Features in Patients with Interstitial Lung Diseases. J Clin Med. 2019 Aug 11;8(8). PMID: 31405211 Roumanie	Echographie pulmonaire dans les PID	Étude clinique	La tomodensitométrie thoracique à haute résolution (HRCT) est considérée comme la méthode la méthode de référence radiologique chez les patients atteints de PID. Evaluation de la corrélation entre deux scores d'échographie pulmonaire transthoracique (LUS) et les caractéristiques des scores simplifiés HRCT, dans différentes PID, entre les scores LUS et les symptômes, ainsi qu'entre les scores LUS et l'altération de la fonction pulmonaire. Nous avons évalué 58 patients consécutifs diagnostiqués avec une PID. Nous avons démontré qu'il y avait une bonne corrélation entre le nombre total de score B-lines et le score HRCT simplifié ($r = 0,784$, $p < 0,001$), ainsi qu'une bonne corrélation entre le score total du nombre de zones thoraciques positives et le score HRCT ($r = 0,805$, $p < 0,005$). Les résultats ont confirmé la valeur de l'utilisation du LUS comme outil de diagnostic pour l'évaluation de la PID par rapport au HRCT.
Guillerman RP. Imaging of Childhood Interstitial Lung Disease. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol. 2010 Mar;23(1):43–68. PMID: 22332031 USA	Imagerie des PID de l'enfant	Revue	Cette revue porte sur les recommandations techniques pour l'imagerie de l'enfant, les principaux résultats d'imagerie dans diverses formes de PID de l'enfant et l'efficacité de l'imagerie dans le diagnostic et la prise en charge.
Dishop MK. Paediatric interstitial lung disease: classification and definitions. Paediatr Respir Rev. 2011 Dec;12(4):230–7. PMID: 22018036 USA	Descriptions et classification histologique des PID de l'enfant	Étude clinique	Les contributions du groupe de travail de l'European Respiratory Society sur les PID de les enfants et du groupe nord-américain sur les PID des enfants sont examinées, et une classification clinicopathologique de la maladie pulmonaire diffuse pédiatrique est résumée. Les caractéristiques cliniques et les définitions histologiques sont également présentées pour des entités sélectionnées dans cette classification, en particulier la dysplasie acineuse, la dysplasie alvéolaire congénitale, la dysplasie alvéolo-capillaire avec malalignement des veines pulmonaires, les anomalies de la croissance alvéolaire, la glycogénose interstitielle pulmonaire, l'hyperplasie des cellules neuroendocrines, les maladies du surfactant, bronchiolite oblitérante, pneumopathie d'hypersensibilité et maladies immunologiques.

<p>Gupta A, Zheng SL. Genetic disorders of surfactant protein dysfunction: when to consider and how to investigate. Arch Dis Child. 2017 Jan;102(1):84–90.</p> <p>PMID: 27417306</p> <p>Grande Bretagne</p>	<p>Aspects génétiques des PID de l'enfant</p>	<p>Revue</p>	<p>Les mutations génétiques affectant les protéines du surfactant sont une cause rare de maladie respiratoire. Les gènes identifiés à l'origine de maladies respiratoires sont les protéine B et C du surfactant, <i>ABCA3</i> et <i>NKX2-1</i>. Les maladies du surfactantes sont très variables dans leur apparition et leur présentation, et dépendent des gènes impliqués et des facteurs environnementaux. Ce groupe hétérogène peut être associé à une morbidité et une mortalité importantes. Des analyses génétiques sont maintenant disponibles, fournissant un test diagnostic non invasif.</p>
<p>Nadia Nathan N, Borensztajn K, Clement A. Genetic causes and clinical management of pediatric interstitial lung diseases Curr Opin Pulm Med. 2018 May;24(3):253-259.</p> <p>PMID: 29517585</p> <p>France</p>	<p>Aspects génétiques des PID de l'enfant</p>	<p>Revue</p>	<p>Actuellement, les principales mutations sont identifiées dans les gènes des surfactants <i>SFTPA1</i>, <i>SFTPA2</i>, <i>SFTPB</i>, <i>SFTPC</i>, <i>ABCA3</i> et <i>NKX2-1</i>. De plus, la protéinose alvéolaire pulmonaire est associée à des mutations dans <i>CSF2RA</i>, <i>CSF2RB</i> et <i>MARS</i>, et des formes auto-inflammatoires spécifiques de l'enfant impliquent des troubles STING et COPA. Les relations entre les défauts génétiques et l'expression de la maladie restent mal comprises, aucune corrélation génotype-phénotype n'a été identifiée à ce jour. Bien que des thérapies ciblées émergent, les stratégies de prise en charge sont encore largement empiriques, reposant principalement sur les corticostéroïdes.</p>

PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENTS			
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Type d'article	Résultats et signification
<p>Klay D, Hoffman TW, Harmsze AM, Grutters JC, van Moorsel CHM. Systematic review of drug effects in humans and models with surfactant-processing disease. Eur Respir Rev. 2018;27(149):170135.</p> <p>PMID: 29997245</p> <p>Pays Bas</p>	<p>Description des différents traitements disponibles pour les maladies du surfactant</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Bien que de nombreuses mutations aient été décrites, on sait peu de choses sur la stratégie de traitement optimale des patients atteints de PID fibrosantes par mutation des gènes du surfactant. Au total, 73 articles ont été sélectionnés, comprenant 55 rapports / séries de cas de maladie pulmonaire interstitielle, deux essais cliniques et 16 études sur des cellules ou des souris. Les paramètres de l'effet clinique comprenaient la fonction pulmonaire, les caractéristiques radiologiques et les symptômes cliniques, tandis que les paramètres de résultat expérimentaux comprenaient l'expression de chimiokine / cytokine, le trafic de surfactant, la nécrose et l'apoptose. Le SP600125, un inhibiteur de la kinase N-terminale c-jun (JNK), l'hydroxychloroquine et l'acide 4-phénylbutyrique ont été les plus fréquemment étudiés dans des modèles de maladies et conduisent à des résultats variables, suggérant que l'issue dépend de la mutation sur les troubles de la biosynthèse du surfactants dans les modèles de maladies et fournit des orientations pour les futurs essais chez les patients atteints.</p>
<p>Aubertin G, Marguet C, Delacourt C, Houdouin V, Leclainche L, Lubrano M, et al. [Recommendations for pediatric oxygen therapy in acute and chronic settings: Needs assessment, implementation criteria, prescription practices and follow-up]. Rev Mal Respir. 2013;30(10):903-11.</p> <p>PMID: 22480463</p> <p>France</p>	<p>Définir des recommandations d'oxygénothérapie chez l'enfant</p>	<p>Revue systématique de la littérature + analyse du groupe de recherche avancée en pneumologie pédiatrique, sous l'égide de la société française de pédiatrie</p>	<p>Critères de mise en route d'une oxygénothérapie au long cours chez l'enfant hypoxique décrits, et arbre décisionnel proposé.</p>

<p>Thouvenin G, Nathan N, Epaud R, Clement A. Diffuse parenchymal lung disease caused by surfactant deficiency: dramatic improvement by azithromycin. <i>BMJ Case Rep.</i> 2013 Jun 24;2013</p> <p>PMID : 23814005</p> <p>France</p>	<p>Efficacité de l'azithromycine dans les PID de l'enfant</p>	<p>Cas clinique</p>	<p>Patient présentant une PID par mutation homozygote de <i>ABCA3</i>. Traitement par azithromycine pendant 6 ans, à partir de l'âge de 6 ans. Efficacité clinique et paraclinique à l'introduction de l'AZM. Intérêt de cette molécule en seconde intention dans les PID de l'enfant.</p>
<p>Hayes D, Jr., Lloyd EA, Fitch JA, Bush A. <i>ABCA3</i> transporter deficiency. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2012;186(8):807.</p> <p>PMID: 23071193</p> <p>Angleterre</p>	<p>Efficacité de l'azithromycine dans les PID de l'enfant</p>	<p>Cas clinique</p>	<p>Patient présentant une PID par mutation homozygote de <i>ABCA3</i>. Traitement par azithromycine depuis la période néonatale. Efficacité clinique et paraclinique à l'introduction de l'AZM. Intérêt de cette molécule en seconde intention dans les PID de l'enfant.</p>
<p>Braun S, Ferner M, Kronfeld K, Griese M. Hydroxychloroquine in children with interstitial (diffuse parenchymal) lung diseases. <i>Pediatr Pulmonol.</i> 2015;50(4):410-9.</p> <p>PMID: 25491573</p> <p>Allemagne</p>	<p>Décrire l'utilisation d'hydroxychloroquine utilisée de façon non protocolisée dans les PID de l'enfant. Revue de la littérature des PID pédiatriques traitées par hydroxychloroquine</p>	<p>Revue 1984-2013, PubMed contenant les mots hydroxychloroquine ou chloroquine + <i>ABCA3</i> ou surfactant protein C ou interstitial lung disease ou pulmonary alveolar proteinosis</p>	<p>85 cas d'utilisation de l'HCQ chez l'enfant ont été répertoriés. En association ou non à une corticothérapie. Réponse favorable dans 35 cas. Peu d'effets secondaires</p>

<p>Kinting S, Li Y, Forstner M, Delhommel F, Sattler M, Griese M. Potentiation of ABCA3 lipid transport function by ivacaftor and genistein. <i>J Cell Mol Med.</i> 2019 Aug;23(8):5225–34.</p> <p>PMID: 31210424</p> <p>Germany</p>	<p>Thérapies protéiques pour les mutations ABCA3</p>	<p>Étude fondamentale</p>	<p>ABCA3 est un transporteur de phospholipides impliqué dans l'homéostasie des surfactants pulmonaires et localisé au niveau de la membrane limitante des corps lamellaires, le compartiment de stockage du surfactant dans les cellules alvéolaires de type II. Dans cette étude ont été étudiés les effets de l'ivacaftor et de la génistéine, deux potentialisateurs de CFTR, sur la fonction de transport lipidique spécifique à ABCA3. Les mutations ABCA3 de type sauvage (WT) et fonctionnelles N568D, F629L, G667R, T1114M et L1580P ont été exprimées de manière stable dans des cellules A549. La modélisation tridimensionnelle a prédit une altération fonctionnelle pour les cinq mutants qui a été confirmée par des expériences in vitro (toutes <14% de l'activité fonctionnelle WT). Le traitement avec des potentialisateurs a restauré les mutants N568D (jusqu'à 114% de WT), F629L (jusqu'à 47% de WT) et G667R (jusqu'à 60% de WT), cette dernière variation nécessitant des concentrations plus élevées de génistéine, montrant une affinité réduite aux potentialisateurs de la protéine mutante. Les potentialisateurs CFTR pourraient être une option thérapeutique potentielle pour les patients présentant des mutations <i>ABCA3</i>.</p>
<p>Eldridge WB, Zhang Q, Faro A, Sweet SC, Eghtesady P, Hamvas A, et al. Outcomes of Lung Transplantation for Infants and Children with Genetic Disorders of Surfactant Metabolism. <i>J Pediatr.</i> 2017 May;184:157-164.e2.</p> <p>PMID: 28215425</p> <p>USA</p>	<p>Transplantation dans les pathologies du surfactant</p>	<p>Étude clinique</p>	<p>Objectif : Comparer les résultats des nourrissons et des enfants qui ont subi une transplantation pulmonaire pour des troubles génétiques du métabolisme des surfactants (<i>SFTPB</i>, <i>SFTPC</i>, <i>ABCA3</i> et <i>NKX2-1</i>) sur 2 époques (1993-2003 et 2004-2015) à l'hôpital pour enfants de St Louis.</p> <p>Plan de l'étude : Étude rétrospective des caractéristiques cliniques, la mortalité et les morbidités à court et long terme des nourrissons (transplantés à <1 an; n = 28) et des enfants (transplantés > 1 an; n = 16) et comparé les transplantation (nourrissons vs enfants) et par époque de transplantation.</p> <p>Résultats : les nourrissons ont subi une transplantation plus fréquemment pour un déficit en surfactant protéine-B, tandis que les enfants ont subi une transplantation plus fréquemment pour des mutations <i>SFTPC</i>. Les nourrissons et les enfants ont subi une transplantation pour un déficit en ABCA3. Par rapport aux enfants, les nourrissons ont connu des délais plus courts entre l'inscription et la transplantation (P = 0,014), étaient plus susceptibles d'être ventilés mécaniquement au moment de la transplantation (P <.0001), étaient moins susceptibles de développer une bronchiolite oblitérante après la transplantation (P = 0,021), et étaient plus susceptibles d'avoir des retards de langage et de motricité (P ≤ .0001). Malgré les progrès du diagnostic génétique, des thérapies immunosuppressives et des thérapies respiratoires et nutritionnelles de soutien, la mortalité ne différait pas entre les nourrissons et les enfants (P = 0,076) ou entre les époques. Les analyses de Kaplan-Meier ont démontré que les enfants transplantés à l'époque 1 (1993-2003) étaient plus susceptibles de développer une HTA (P = 0,049) et moins susceptibles de développer un trouble lymphoprolifératif post-transplantation que les enfants transplantés à l'époque 2 (2004-2015) (P = 0,051). Conclusion: Les morbidités et la mortalité post-transplantation pulmonaire restent importantes chez les nourrissons et les enfants présentant des troubles génétiques du métabolisme des surfactants.</p>