

PROTOCOLE 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

Centre de Référence
des maladies respiratoires rares

(RespiRare)

RespiRare
CENTRE DE RÉFÉRENCE DES MALADIES RESPIRATOIRES RARES

RespiFIL
Filère Maladies Respiratoires Rares

Sommaire

Liste des abréviations.....	4
1 Synthèse à destination du médecin traitant	6
1.1 Introduction	6
1.2 Les maladies du surfactant pulmonaire	6
1.3 Diagnostic	7
1.4 Prise en charge	9
1.4.1 Prise en charge respiratoire	9
1.4.2 Prise en charge nutritionnelle et de l'oralité	9
1.4.3 Autres traitements	9
1.5 Suivi et prise en charge des événements évolutifs de la maladie	11
2 Introduction.....	12
2.1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	12
2.2 Le surfactant pulmonaire et les pathologies génétiques du surfactant	12
2.2.1 Généralités sur le surfactant pulmonaire	12
2.2.2 Anomalies moléculaires des gènes du système du surfactant	14
2.3 Méthode	16
2.4 Liens d'intérêt	17
3 Diagnostic et évaluation initiale	17
3.1 Objectifs	17
3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination	17
3.3 Circonstances de découverte	17
3.4 Diagnostic, évaluation de la sévérité et démarche étiologique (45–51)	18
3.4.1 Critères diagnostiques	18
3.4.2 Interrogatoire	19
3.4.3 Examen clinique	19
3.4.4 Examens complémentaires	20
3.4.4.1 Radiologie (44,46,52–63)	20
3.4.4.2 Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR), mesure des échanges gazeux et exploration du sommeil (66–71)	22
3.4.4.3 Examens biologiques (49,50)	22
3.4.4.4 Lavage broncho-alvéolaire et biopsie pulmonaire (48,72–78)	23
3.4.4.5 Études génétiques (50,79,80,28)	23
3.4.4.6 pH-métrie ou pH-impédancemétrie	24
3.4.4.7 Echographie cardiaque	24
3.5 Annonce du diagnostic, information du patient et conseil génétique (82)	25
3.5.1 Annonce du diagnostic	25
3.5.2 Conseil génétique	25
4 Prise en charge thérapeutique (44,49,83–87)	27
4.1 Objectifs	27
4.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination	27
4.3 Prise en charge respiratoire	27
4.3.1 Oxygène / Soutien ventilatoire	27
4.3.2 Corticothérapie	28
4.3.3 Azithromycine	29
4.3.4 Hydroxychloroquine	30
4.3.5 Futures thérapeutiques	30
4.3.6 Éducation sportive et réentraînement à l'effort	31
4.3.7 Transplantation pulmonaire	31
4.4 Nutrition et prise en charge de l'oralité	31
4.5 Autres traitements	32

4.6	Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	34
4.7	Prise en charge psychologique	34
4.8	Prise en charge sociale	34
4.9	Recours aux associations de patients	34
5	Suivi (87,97–100)	35
5.1	Objectifs	35
5.2	Professionnels impliqués et modalités de coordination	35
5.3	Rythme et contenu des consultations	35
5.3.1	Clinique	35
5.3.2	Radiologie (54–56,103)	36
5.3.3	Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR), mesure des échanges gazeux et exploration du sommeil (34-42)	36
5.3.4	Examens biologiques (50,104)	37
5.3.5	Échographie cardiaque	37
5.4	Suivi des thérapeutiques	37
5.5	Transition enfant-adulte	37
6	Annexes	39
6.1	Annexe 1 : Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients	39
6.2	Annexe 2 : Liste des participants	40
6.3	Annexe 3 : Gènes et protéines impliqués dans les maladies du surfactant alvéolaire, mode de transmission et phénotypes associés	41
6.4	Annexe 4 : Examens complémentaires dans les maladies du surfactant pulmonaire	42
6.5	Annexe 5 : Imageries thoraciques d'enfants présentant une pathologie du surfactant alvéolaire	43
6.6	Annexe 6 : Échographie pulmonaire d'un enfant présentant une pathologie du surfactant alvéolaire	45
6.7	Annexe 7 : Analyses tissulaires pulmonaires d'enfants présentant une pathologie du surfactant alvéolaire	46
7	Références bibliographiques	47

Liste des abréviations

ABCA3	ATP-binding cassette sub-family A member 3
AD	Autosomique dominant
AEC	Alveolar epithelial cell
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AR	Autosomique récessif
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
CPT	Capacité pulmonaire totale
CRF	Capacité résiduelle fonctionnelle
CRMRR	Centre de référence maladies rares
CV	Capacité vitale
DLCO	Capacité de diffusion pulmonaire par le monoxyde de carbone
DRNN	Détresse respiratoire néonatale
EAPA	Enseignant en activité physique adaptée
EFR	Exploration fonctionnelle respiratoire
FC	Fréquence cardiaque
GDS	Gaz du sang
HAS	Haute autorité de santé
HES	Hématoxyline, éosine, safran
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
IV	Intraveineux
kDa	Kilodalton
LBA	Lavage bronchoalvéolaire
LBP	Lamellar body-like particles
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
NFS	Numération formule sanguine
NGS	Next generation sequencing
NKX2-1	Homeobox protein NK-2 homolog 1
OCT	Tomographie en cohérence optique
PAO ₂	Pression partielle en oxygène
PAS	Acide périodique de Schiff
PCO ₂	Pression partielle de gaz carbonique
PedsQL	Pediatric quality of life
PID	Pneumopathie interstitielle diffuse
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
QoL	Quality of life - Qualité de vie
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RespiFIL	Filière de santé des maladies respiratoires rares
RespiRare	Centre de référence des maladies respiratoires rares
RGO	Reflux gastro-œsophagien
SpO ₂	Saturation en oxygène

SP	Surfactant protein – protéine du surfactant
TA	Tension artérielle
TDM	Tomodensitométrie
TTF-1	Thyroid transcription factor-1
VO ₂ max	Consommation maximale en oxygène

1 Synthèse à destination du médecin traitant

Cette fiche de synthèse a été élaborée à partir du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) disponible sur le site www.has-sante.fr.

1.1 Introduction

Les maladies du surfactant pulmonaire sont les causes principales de pneumopathies interstitielles diffuses (PID) chroniques de l'enfant (1). Elles sont responsables d'une morbidité et mortalité élevées. Elles regroupent les maladies génétiques liées aux anomalies moléculaires des gènes codant les protéines du surfactant (SP)-A1, SP-A2, SP-B, SP-C, du transporteur de phospholipides ATP-Binding Cassette, famille A, membre 3 (ABCA3) et du facteur de transcription NK2 homeobox 1 (NKX2-1), anciennement appelé TTF-1.

Le surfactant est un film phospholipidique tensio-actif qui tapisse la surface des alvéoles à leur interface air-liquide. Il empêche le collapsus alvéolaire, diminuant ainsi le travail respiratoire (2). Il présente par ailleurs des propriétés anti-infectieuses et immunomodulatrices (3,4). Il est synthétisé par les cellules épithéliales alvéolaires (AEC) de type 2 et est formé de 90 % de lipides, principalement des phospholipides, et de 10 % de protéines dont 2 à 3% de protéines du surfactant (SP) spécifiques appelées SP-A1, SP-A2, SP-B, SP-C, et SP-D, respectivement codées par les gènes *SFTPA1*, *SFTPA2*, *SFTPB*, *SFTPC* et *SFTPD*.

Les protéines SP-B et SP-C sont hydrophobes et ont un rôle majeur dans la structure du film tensio-actif du surfactant. Elles sont assemblées aux phospholipides, stockées et transportées du cytoplasme vers l'espace alvéolaire, successivement dans des corps multi vésiculaires puis des corps lamellaires, organites spécifiques de la voie de synthèse du surfactant. La protéine ABCA3, localisée au niveau de leurs membranes limitantes externes, permet l'apport des phospholipides dans ces organites spécifiques. Les protéines SP-A et SP-D sont des protéines hydrophiles de la famille des collectines, impliquées dans l'immunité locale. Elles sont intégrées dans des vésicules de sécrétion puis sont sécrétées dans la lumière alvéolaire. Elles interagissent avec les micro-organismes, et sont nécessaires à la conformation de la myéline tubulaire, structure importante du réservoir du surfactant intra-alvéolaire (5) (**Figure 1**).

1.2 Les maladies du surfactant pulmonaire

Maladies liées à SP-B. La quasi-totalité des enfants sont des nouveau-nés à terme présentant une détresse respiratoire néonatale (DRNN) rapidement fatale malgré une prise en charge intensive. De rares cas de survie prolongée ont été décrits, notamment après transplantation

pulmonaire néonatale. La transmission est autosomique récessive. La mutation NM_000542.4 et.5: c.361delinsGAA, p.(Asp121Glufs*95), anciennement appelée 1549C-->GAA (121ins2), est rapportée dans 2/3 des cas mais plus de 40 autres mutations ont été décrites (6,7).

Maladies liées à SP-C. Le phénotype est très hétérogène, allant d'une DRNN sévère à l'apparition progressive d'une PID dans l'enfance voire d'une fibrose pulmonaire à l'âge adulte. La transmission est autosomique dominante avec une pénétrance incomplète et une expressivité variable. Il semble que la moitié des mutations soient des mutations *de novo*. La mutation faux-sens c.218T>C (p.Ile73Thr ou I73T) est rapportée dans environ 1/3 des cas, mais plus de 50 mutations ont été décrites (8–14).

Maladies liées à ABCA3. Le phénotype est très hétérogène, depuis une DRNN sévère jusqu'à des PID d'apparition plus progressive dans l'enfance voire des fibroses pulmonaires à l'âge adulte (15–17). La transmission est autosomique récessive. Le variant c.875A>T p.(Glu292Val) ou E292V, est fréquent (0,4% de la population générale d'origine européenne). Sa pathogénicité semble modérée (18). À ce jour, plus de 200 mutations ont été décrites dans *ABCA3*.

Maladies liées à NKX2-1. Elles sont appelées dans leur forme complète syndromes « cerveau-poumon-thyroïde » associant une hypotonie évoluant vers une chorée bénigne, une PID du nouveau-né, de l'enfant ou de l'adulte, et une hypothyroïdie périphérique (19). La transmission est autosomique dominante avec une pénétrance et une expressivité variable, tant en termes de sévérité que des organes atteints, y compris au sein d'une même famille (20,21). Notamment, le signe d'appel peut être une atteinte respiratoire isolée. Environ la moitié des cas décrits sont liés à des mutations *de novo*. Plus de 50 mutations ont été décrites à ce jour (22).

Maladies liées à SP-A. Elles ont surtout été décrites chez des adultes présentant des formes variables de PID fibrosantes mais aussi des adénocarcinomes pulmonaires (23–27). Cependant, un cas pédiatrique de mutation *SFTPA1* a été rapporté chez un nourrisson décédé de PID (28).

1.3 Diagnostic

La démarche diagnostique comprend trois étapes : le diagnostic de la PID suivant les critères en vigueur, la recherche d'une cause génétique, et l'évaluation du retentissement de la maladie.

Dans la majorité des cas le diagnostic de maladie du surfactant se fait dans les premiers mois ou années de vie, excepté pour les maladies liées à SP-A1 ou SP-A2 qui se révèlent

préférentiellement à l'âge adulte. Rarement, le diagnostic moléculaire chez un enfant permet aussi celui de l'un de ses parents à l'âge adulte.

Une enquête anamnestique complète du patient et de sa famille est nécessaire. Elle comprend :

- L'origine ethnique des deux parents
- Une éventuelle notion de consanguinité
- Des antécédents familiaux de PID et/ou d'adénocarcinome pulmonaire
- Des antécédents de détresse respiratoire néonatale et d'une éventuelle efficacité transitoire de l'instillation de surfactant exogène
- Une notion de douleurs articulaires, d'hypothyroïdie périphérique, de troubles neurologiques à type d'hypotonie ou de chorée bénigne.

Les symptômes au diagnostic sont non spécifiques. L'examen clinique complet recherchera une polypnée, une cyanose, un hippocratisme digital, une déformation thoracique, des signes de lutte, des anomalies auscultatoires, mais aussi des signes extra-pulmonaires tels que des signes neurologiques ou d'hypothyroïdie ou encore des signes articulaires.

Les examens utiles au diagnostic et à l'évaluation de son retentissement sont :

- Une imagerie thoracique avec une radiographie de thorax de face complétée par une tomodensitométrie (TDM) thoracique haute résolution ;
- Une mesure des échanges gazeux : saturation en oxygène (SpO₂) voire gaz du sang (GDS) artériels ou capillaires artérialisés ;
- Des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) si l'âge de l'enfant le permet ;
- Un bilan biologique thyroïdien, d'évaluation nutritionnelle et pré-thérapeutique ;
- Un lavage broncho-alvéolaire (LBA) lors d'une fibroscopie bronchique ;
- Une évaluation des comorbidités : une pH-métrie en cas de suspicion de reflux gastro œsophagien (RGO), une échographie cardiaque à la recherche d'un retentissement cardiaque et/ou d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ;
- En l'absence de cause identifiée : une étude génétique spécialisée dans le cadre d'une consultation de conseil génétique ;
- Dans certains cas une biopsie pulmonaire.

1.4 Prise en charge

Un patient atteint de PID doit être pris en charge de façon multidisciplinaire dans l'un des centres de référence ou de compétence du réseau RespiRare (liste des centres disponibles sur www.respirare.fr) pour les enfants ou du réseau OrphaLung (www.maladies-pulmonaires-rares.fr) pour les adultes, en collaboration étroite avec le médecin traitant.

1.4.1 Prise en charge respiratoire

La corticothérapie est le traitement principal des PID chez l'enfant. Elle peut être administrée sous forme de bolus intraveineux (IV) ou orale. Compte tenu des effets secondaires de la corticothérapie, les mesures associées sont généralement un traitement prophylactique par triméthoprime sulfaméthoxazole, une supplémentation en calcium, en vitamine D, éventuellement en potassium, et une surveillance de l'ostéodensitométrie osseuse.

La seconde ligne de traitement des PID est moins consensuelle. Cependant, deux molécules sont largement utilisées : l'hydroxychloroquine et l'azithromycine. En cas de traitement par hydroxychloroquine, un suivi ophtalmologique est nécessaire. Les traitements anti-fibrosants en cours d'utilisation ou de développement chez l'adulte (pirfenidone, nintedanib, etc.) ne sont pas validés chez l'enfant.

Les PID se traduisent souvent par une hypoxémie chronique d'effort, voire de repos, nocturne et/ou diurne. En cas d'hypoxémie chronique, les indications d'une oxygénothérapie au long cours ne sont pas spécifiques aux maladies du surfactant, et une recherche des complications est régulièrement réalisée (HTAP, hypertrophie du ventricule droit voire insuffisance cardiaque droite, polyglobulie, altération de la croissance).

1.4.2 Prise en charge nutritionnelle et de l'oralité

En cas d'insuffisance respiratoire, les apports caloriques nécessaires seront supérieurs à la normale pour l'âge (120% environ). Les enfants, et notamment les nourrissons présentant une PID ont souvent des difficultés alimentaires multifactorielles liées à l'insuffisance respiratoire, à la dyspnée, à un éventuel RGO, et parfois à des troubles de l'oralité. La prise en charge nutritionnelle doit donc être assurée par une équipe spécialisée.

1.4.3 Autres traitements

- Un RGO est fréquemment associé aux maladies du surfactant et constitue un facteur aggravant de la pathologie du fait du risque de micro-inhalations acides. Son traitement n'est pas spécifique aux maladies du surfactant.

- En cas d'HTAP, le traitement doit être discuté avec des équipes cardio-pédiatriques spécialisées. L'oxygénothérapie est le traitement principal mais un traitement médicamenteux (bosentan, sildenafil) peut être nécessaire.
- Le schéma vaccinal habituel des enfants doit être poursuivi.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués pour les enfants traités par corticothérapie en bolus (et jusqu'à 3 mois après l'arrêt des bolus) ou à des doses supérieures à 2 mg/kg/j ou supérieures à 10 mg/j d'équivalent prednisone. Les autres injections vaccinales seront réalisées à distance des bolus (J15).

- Une vaccination contre la grippe est indiquée pour les enfants ou leurs parents si l'enfant a moins de 6 mois.
- En cas de PID sévère, l'immunothérapie anti-VRS peut être discutée si l'enfant a moins de 2 ans au début de l'épidémie.
- Une vaccination anti-varicelleuse doit être envisagée avant de débiter des bolus de corticoïdes en l'absence d'immunité acquise.
- La vaccination anti-hépatite B est aussi recommandée, et chez les adolescents, la vaccination contre les papillomavirus est à discuter, notamment si un projet de greffe pulmonaire est envisagé.
- La vaccination anti-SARS-CoV-2 doit être proposée si l'âge du patient le permet
- Une vaccination anti-pneumococcique selon le schéma suivant :

Âge	Statut vaccinal pour le Pneumocoque	Conduite à tenir
2 - 5 ans	Correctement vacciné avant 2 ans (primo-vaccination + rappel à 11 mois par Prevenar 13)	1 dose de Pneumovax à renouveler tous les 5 ans
	Pas de vaccination avant 2 ans	2 doses de Prevenar 13 à deux mois d'intervalle puis 1 dose de Pneumovax au moins 2 mois après la dernière injection de Prevenar 13
> 5 ans	Correctement vacciné avant 2 ans + rappel par Pneumovax entre 2 et 5 ans	Renouveler 1 dose de Pneumovax tous les 5 ans
	Correctement vacciné avant 2 ans sans rappel par Pneumovax entre 2 et 5 ans ou aucune vaccination antérieure par le Prevenar 13	1 dose de Prevenar 13 suivie d'une dose de Pneumovax 2 mois plus tard puis 1 dose tous les 5 ans
Adulte	Non vacciné	1 dose de Prevenar 13 suivie d'une dose de Pneumovax 2 mois plus tard puis 1 dose tous les 5 ans

Dans tous les cas, sous corticothérapie, l'efficacité vaccinale peut être amoindrie et un contrôle des sérologies vaccinales peut aider à guider une éventuelle revaccination.

- Une activité physique régulière favorise le maintien de la fonction respiratoire. Elle est donc recommandée en fonction des possibilités et de l'âge de l'enfant.
- Une prise en charge psychologique et sociale de l'enfant et de sa famille doit également être systématiquement proposée.

1.5 Suivi et prise en charge des événements évolutifs de la maladie

Le suivi des enfants atteints de maladies du surfactant a pour objectif :

- D'améliorer ou de stabiliser la fonction respiratoire
- D'assurer une croissance staturo-pondérale adéquate
- D'optimiser la qualité de vie
- De surveiller l'apparition possible d'effets secondaires liés aux thérapeutiques mises en place.

Les PID de l'enfant doivent être prises en charge dans l'intention d'un suivi de la pathologie de l'enfance jusqu'à l'âge adulte. Le centre de référence RespiRare travaille de façon coordonnée avec le centre de référence des maladies pulmonaires rares de l'adulte, OrphaLung, au sein de la filière de santé des maladies respiratoires rares RespiFIL (www.respifil.fr). Ce regroupement de réseaux de soins permet de gérer au mieux la transition enfant-adulte du patient.

2 Introduction

2.1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

Les PID chroniques de l'enfant sont un groupe hétérogène de pathologies pulmonaires rares et associées à une morbidité et mortalité élevées. L'épidémiologie des PID est mal connue. Chez l'enfant, la prévalence serait de moins de 1 enfant / 100 000, avec une morbidité importante et une mortalité élevée estimée à environ 15% (29). Les connaissances actuelles suggèrent que la plupart des PID se développe chez des individus génétiquement prédisposés, exposés à certaines conditions environnementales et de comorbidités.

Les facteurs génétiques impliqués dans le développement des PID restent peu documentés. Chez les patients adultes, les variants génétiques concernent principalement les gènes du complexe des télomérases. Pour les PID de l'enfant, les mutations identifiées à ce jour concernent en priorité les gènes du système du surfactant pulmonaire : les mutations des gènes codant les protéines du surfactant (SP)-B, SP-C, ATP-Binding Cassette, famille A, membre 3 (ABCA3) et NK2 homeobox 1 (NKX2-1) ont été associées depuis de nombreuses années aux PID de l'enfant et représentent la 2^{ème} cause génétique de PID de l'adulte après les mutations des gènes du complexe télomérases (30,31).

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est de fournir aux professionnels de santé les recommandations pour une prise en charge optimale des enfants présentant une maladie du surfactant. Il doit permettre d'homogénéiser les pratiques de soins et d'améliorer la qualité de vie (QoL) du patient et celle de leur entourage. Il s'agit d'un outil pratique auquel le médecin traitant peut se référer en concertation avec le médecin spécialiste. Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités et toutes les particularités thérapeutiques. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

2.2 Le surfactant pulmonaire et les pathologies génétiques du surfactant

2.2.1 Généralités sur le surfactant pulmonaire

Le surfactant est un film phospholipidique qui tapisse la surface des alvéoles à leur interface air-liquide. Son principal rôle est mécanique : grâce à ses propriétés tensio-actives, il empêche le collapsus alvéolaire, et préserve un volume résiduel permettant de diminuer le travail respiratoire (2). Ses autres rôles incluent une action anti-infectieuse et immuno-modulatrice et une participation à la clairance muco-ciliaire (3,4). Les étapes de la sécrétion et de la

formation du film de surfactant alvéolaire ainsi que sa dégradation et son recyclage sont détaillés dans la **figure 1**.

Dans l'hypophase alvéolaire, le surfactant se présente sous la forme de multiples structures morphologiquement différentes probablement en lien avec différentes étapes fonctionnelles du métabolisme du surfactant : des structures similaires aux corps lamellaires nommées lamellar body-like particles (LBPs), un réseau de bicouches lipido-protéiques formant une structure en « treillis » (myéline tubulaire) et plusieurs mono- ou multi-couches phospholipidiques. Ces différentes structures permettent la formation du film monocouche phospholipidique tensio-actif à l'interface air-liquide. Le surfactant est synthétisé par les cellules épithéliales alvéolaires (AEC) de type 2 et est composé de 90 % de lipides, principalement des phospholipides (dipalmitoyl phosphatidylcholine et phosphatidylglycérol), et de 10 % de protéines dont 2 à 3% de protéines du surfactant (SP) spécifiques appelées SP-A1, SP-A2, SP-B, SP-C, et SP-D, respectivement codées par les gènes *SFTPA1*, *SFTPA2*, *SFTPB*, *SFTPC*, *SFTPD*.

Les protéines SP-B et SP-C sont hydrophobes et ont un rôle majeur dans la structure du film tensio-actif du surfactant. Elles sont assemblées aux phospholipides, stockées et transportées du cytoplasme vers l'espace alvéolaire, successivement dans des corps multi-vésiculaires puis des corps lamellaires, organites spécifiques de la voie de synthèse du surfactant. La protéine ABCA3, localisée au niveau de leurs membranes limitantes externes, permet l'apport des phospholipides dans ces organites spécifiques. Les protéines SP-B et SP-C, enchâssées dans les différentes couches phospholipidiques du surfactant, facilitent son adsorption, son étalement à la surface alvéolaire et lui confèrent ses propriétés tensio-actives. Leurs expressions sont régulées, entre autres, par le facteur de transcription, NK2 homeobox 1 (NKX2-1), anciennement appelé thyroid transcription factor 1 (TTF-1).

Les protéines SP-A et SP-D sont des protéines hydrophiles de la famille des collectines, impliquées dans l'immunité locale. Elles sont intégrées dans des vésicules de sécrétions puis sont sécrétées dans la lumière alvéolaire. Elles interagissent avec les micro-organismes, en favorisant leur phagocytose et leur opsonisation, elles participent à la régulation de l'inflammation alvéolaire et sont nécessaires à la conformation de la myéline tubulaire et à la régulation entre les différents états du surfactant (5).

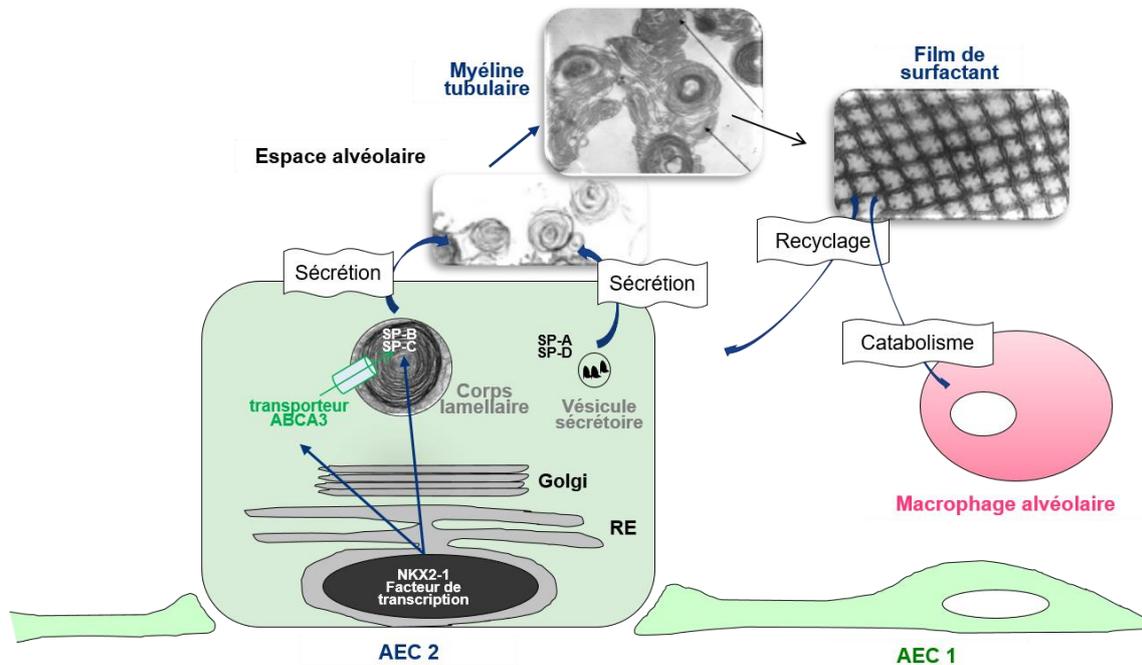


Figure 1 : Le système du surfactant alvéolaire

L'expression des protéines ABCA3, SP-B et SP-C est régulée au niveau nucléaire par le facteur de transcription NKX2-1. Les protéines SP-B et SP-C sont importées dans les corps lamellaires par le transporteur ABCA3. Les corps lamellaires sont ensuite transportés vers la surface alvéolaire. Les protéines hydrophiles SP-A et SP-D transitent dans des vésicules sécrétoires vers l'espace alvéolaire. Les SP s'assemblent aux phospholipides du surfactant, après « débobinage » des corps lamellaires, formant ainsi une structure en mailles souples appelée myéline tubulaire. Le film de surfactant est en partie recyclé par les AEC-2, et dégradé par les macrophages alvéolaires et la clairance muco-ciliaire.

2.2.2 Anomalies moléculaires des gènes du système du surfactant

Elles sont résumées en [Annexe 3](#).

Le déficit en SP-B a été la première maladie du surfactant décrite en 1993 (32). La quasi-totalité des enfants sont des nouveau-nés à terme présentant une détresse respiratoire néonatale (DRNN) rapidement fatale malgré une prise en charge intensive. De rares cas de survie prolongée ont été décrits, notamment après transplantation pulmonaire néonatale (33). La transmission est autosomique récessive. Le gène *SFTPB* est localisé sur le chromosome 2 et code pour un précurseur protéique préproSP-B qui subit plusieurs clivages protéolytiques de ses extrémités N- et C-terminales pour aboutir au peptide mature SP-B de 79 acides aminés (8 kDa) (34). La mutation décalant le cadre de lecture NM_000542.4 ou .5 :c.361delinsGAA, p.(Asp121Glufs*95), entraîne l'apparition d'un codon stop prématuré est rapportée dans 2/3 des cas mais plus de 40 autres mutations ont été décrites (6,7).

Les mutations de *SFTPC* représentent probablement, la plus fréquente des causes de maladies du surfactant chez l'enfant. Le phénotype est très hétérogène, depuis une DRNN sévère jusqu'à des PID d'apparition plus progressive dans l'enfance voire des fibroses pulmonaires à l'âge adulte. La transmission est autosomique dominante avec une pénétrance incomplète et

une expressivité variable. Le gène *SFTPC* est situé sur le chromosome 8. SP-C est également synthétisé à partir d'un précurseur protéique, proSP-C, qui subit plusieurs modifications post-traductionnelles (palmitoylation et clivages protéolytiques) pour aboutir au peptide mature SP-C de 35 acides aminés soit 4 kDa. Il semble que la moitié des mutations soient des mutations *de novo*. La mutation faux-sens c.218T>C (p.Ile73Thr ou I73T) est rapportée dans environ 1/3 des cas, mais plus de 50 autres mutations ont été décrites (8–14). Les mutations du gène *SFTPC* sont actuellement classées en deux groupes selon le domaine de la protéine qu'elles affectent : on distingue les mutations « BRICHOS » et les mutations « non-BRICHOS » dont les conséquences fonctionnelles sont différentes. Le domaine BRICHOS a des fonctions chaperonnes et est secondairement clivé (35). Il est nécessaire au bon adressage et à l'insertion de la proSP-C dans la membrane phospholipidique.

ABCA3 est un transporteur de phospholipides, localisé au niveau de la membrane limitante externe des corps multi-vésiculaires et des corps lamellaires. Il est indispensable à la formation de ces organites qui sont spécifiques de la voie de synthèse du surfactant. Les mutations du gène *ABCA3* ont d'abord été associées à des DRNN le plus souvent fatales chez des nouveau-nés à terme (15,36). Cependant, des formes d'expression plus tardive ont été décrites telles que des PID de l'enfant, mais aussi des PID et/ou fibroses pulmonaires de l'adulte (16,17). La transmission est autosomique récessive. Toutefois, des mutations hétérozygotes d'*ABCA3* ont aussi été associées à un risque plus élevé de DRNN chez des enfants présentant une prématurité modérée (18,37). *ABCA3* est localisé sur le chromosome 16. Le variant c.875A>T (p.Glu292Val ou E292V) est observé chez 0,4% de la population générale. Sa pathogénicité semble modérée dans la mesure où il n'est pas rapporté dans la littérature comme responsable de PID à l'état homozygote mais a déjà été décrit à l'état hétérozygote chez des enfants porteurs d'une autre mutation d'*ABCA3* sur le second allèle et développant une PID (18). À ce jour, plus de 200 mutations ont été décrites dans *ABCA3*, et une classification de leur pathogénicité en mutations « nulles », qui abolissent totalement la fonction d'*ABCA3*, « non-nulles » avec fonction résiduelle ou « autre » a été proposée (38–41).

Le gène *NKX2-1* est localisé sur le chromosome 14. La maladie est de transmission dominante, avec une pénétrance et une expressivité variables (20,21). Les mutations hétérozygotes de *NKX2-1* sont associées au syndrome « cerveau-poumon-thyroïde » associant avec une pénétrance variable une hypotonie évoluant vers une chorée bénigne, une PID du

nouveau-né, de l'enfant ou de l'adulte, et une hypothyroïdie périphérique (19). En effet, NKX2-1 (anciennement appelé TTF-1) est un facteur de transcription qui régule notamment l'expression des gènes *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3*, mais également des gènes codant la thyroglobuline et un substrat diencéphalique. Environ la moitié des cas décrits sont liés à des mutations *de novo*. Plus de 50 mutations ont été décrites à ce jour et sont à type de mutations ponctuelles ou de grandes délétions emportant la totalité du gène, voire des gènes contigus (22).

Le complexe protéique SP-A est le plus abondant des SP et est formé d'une oligomérisation en octadécamères de SP-A1 et SP-A2, des protéines hydrophiles de la famille des collectines de type C. SP-A1 et SP-A2 sont des protéines hautement homologues (42,43). Les gènes *SFTPA1* et *SFTPA2* sont localisés sur le chromosome 10. Les mutations de *SFTPA1* et *SFTPA2* ont surtout été décrites chez des adultes présentant des formes variables de PID fibrosantes mais aussi des adénocarcinomes pulmonaires (23–26). Cependant, un cas pédiatrique de mutation *SFTPA1* a été rapporté chez un nourrisson décédé de PID (28).

Dans ce PNDS, le diagnostic et la prise en charge des pathologies liées aux anomalies moléculaires de *SFTPA1*, *SFTPA2*, *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3* et *NKX2-1* seront développées.

2.3 Méthode

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la « méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins par le centre de référence d'une maladie rare » publiée par la Haute autorité de santé (HAS) en octobre 2012. Le contenu du PNDS a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire ([Annexe 2](#)) coordonné par la filière de santé des maladies respiratoires rares RespiFIL, en lien avec le centre de référence des maladies respiratoires rares RespiRare, prenant ainsi en compte les spécificités de l'organisation du parcours de soins en France.

Les coordonnateurs ont fixé les objectifs, élaboré un calendrier, défini 2 groupes de travail indépendants : un groupe de rédacteurs et un groupe de relecteurs. Le PNDS a été élaboré en 2 temps : un travail initial de rédaction par un groupe de travail constitué de rédacteurs selon le domaine d'expertise de chacun, puis un travail de validation par un groupe d'experts relecteurs.

2.4 Liens d'intérêt

La plupart des membres ont, en tant qu'experts des PID, des relations avec l'industrie pharmaceutique, mais aucun n'a de relation exclusive avec l'un des industriels concernés, garantissant ainsi l'indépendance du travail réalisé et du document final. Toutes les personnes impliquées dans la réflexion, la rédaction et la relecture de ce PNDS ont renseigné et signé une « Déclaration publique d'intérêts » que le coordonnateur tient à disposition.

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Évoquer le diagnostic devant des manifestations respiratoires néonatales ou persistantes non expliquées
- Évoquer le diagnostic devant une histoire respiratoire familiale
- Exclure les diagnostics différentiels les plus fréquents
- Rechercher l'étiologie moléculaire de la maladie
- Apprécier le retentissement clinique, socio-familial, psychologique de la maladie

3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge du patient sont multidisciplinaires, effectués dans un centre de référence ou de compétence du réseau RespiRare. Les professionnels impliqués sont (liste non exhaustive) :

- Médecin spécialiste des PID (pneumopédiatre, pneumologue) ;
- Médecin traitant (pédiatre, médecin généraliste) ;
- Autres médecins spécialistes pédiatriques et adultes : gastroentérologue, cardiologue, réanimateur, radiologue, généticien, anatomopathologiste, physiologiste, autre spécialiste en fonction des atteintes extra-respiratoires, notamment endocrinologue pédiatre et neurologue pédiatre pour les maladies liées à NKX2-1;
- Paramédicaux : kinésithérapeute, diététicien(ne), psychologue, infirmier(ère) coordonateur(rice), orthophoniste, psychomotricien(ne), conseiller en génétique ;
- Autres professionnels : assistant(e) sociale, assistant(e) de vie scolaire, enseignant(e) en activité physique adaptée (EAPA), prestataire de soins.

3.3 Circonstances de découverte

Les symptômes au diagnostic ne sont pas spécifiques. On peut distinguer des circonstances de découverte différentes en fonction de l'âge et en fonction du gène impliqué.

- En période néonatale : détresse respiratoire chez le nouveau-né à terme, éventuellement associée à une HTAP, et persistante malgré des traitements usuels (oxygénothérapie, support ventilatoire). Il est souvent rapporté une amélioration transitoire après instillation intra-trachéale de surfactant exogène ;
- Chez le nourrisson :
 - Symptômes respiratoires progressifs ou persistants au décours d'une virose respiratoire : toux sèche non productive, polypnée, difficulté à la prise des biberons avec essoufflement, signes de lutte respiratoire (tirage), cyanose et parfois wheezing, oxygénodépendance ;
 - Mauvaise prise pondérale secondaire aux difficultés alimentaires et à l'augmentation des dépenses énergétiques dues au travail respiratoire important ;
- Chez le grand enfant : installation le plus souvent insidieuse sur plusieurs semaines voire plusieurs mois de symptômes respiratoires non spécifiques (comme pour les nourrissons, dyspnée au jeu puis à l'effort). Le diagnostic peut également être évoqué à l'occasion d'une décompensation respiratoire aiguë lors d'une infection respiratoire ou au stade d'insuffisance respiratoire chronique avec hippocratisme digital, cyanose, tirage et mauvaise prise pondérale.
- Chez l'adulte : installation le plus souvent insidieuse sur plusieurs semaines ou mois de symptômes respiratoires non spécifiques : toux et dyspnée. Le diagnostic peut également être évoqué à l'occasion d'une décompensation respiratoire aiguë ou de manière fortuite.
- Au cours d'un dépistage familial.

Dans la majorité des cas le diagnostic d'une maladie du surfactant se fait en période néonatale ou dans les premières années de vie (6,44).

3.4 Diagnostic, évaluation de la sévérité et démarche étiologique (45–51)

3.4.1 Critères diagnostiques

La confirmation clinique d'une PID a été décrite dans le PNDS correspondant (50). Le diagnostic de pathologie du surfactant repose sur la présence d'une PID et d'une confirmation moléculaire. Dans de rares cas, une pathologie du surfactant est fortement suspectée (scanner thoracique, biopsie pulmonaire), mais l'anomalie moléculaire n'est pas (encore) identifiée par les techniques actuelles. Une étude moléculaire négative n'exclut donc pas le diagnostic de maladie du surfactant. Dans tous les cas, le diagnostic de PID par anomalie du surfactant alvéolaire étant souvent complexe, la discussion du dossier du patient en réunion de

concertation pluridisciplinaire (RCP) est recommandée. Les informations concernant les RCP-PID nationales organisées par la filière de santé des maladies respiratoires rares RespiFIL sont disponibles à <https://respifil.fr/professionnels/rcp-nationales/>.

3.4.2 Interrogatoire

Il est similaire à l'interrogatoire d'un patient présentant une suspicion de PID.

Il devra tout particulièrement recueillir les éléments suivants :

- Origine ethnique des deux parents (pas de prédominance ethnique connue dans les maladies du surfactant)
- Notion de consanguinité (notamment pour SP-B, ABCA3)
- Antécédents familiaux de PID, de fibrose pulmonaire, et établissement d'un arbre généalogique élargi précis
- Antécédent personnel et familiaux de détresse respiratoire néonatale
- Atteintes d'autres organes : hypothyroïdie périphérique, trouble neurologique (en particulier hypotonie, chorée bénigne familiale)
- Environnement respiratoire et expositions potentielles notamment au tabac
- Recherche de signes en faveur d'une maladie systémique comme des douleurs articulaires
- Recherche de prise médicamenteuse potentiellement toxique pour le poumon

L'interrogatoire évalue ensuite les signes d'insuffisance respiratoire tels que la toux, une dyspnée d'effort ou de repos, une difficulté à la prise des biberons, une limitation des activités induite par la maladie respiratoire, une cyanose à l'effort ou au repos.

Les principaux symptômes associés à rechercher sont une altération de la courbe de croissance pondérale voire staturo-pondérale, des difficultés alimentaires, des vomissements, une dysoralité, et un RGO qui peut être secondaire à l'atteinte respiratoire.

3.4.3 Examen clinique

- **Examen général**

L'état général doit être évalué : poids, taille, température et périmètre crânien pour les enfants.

- **Examen respiratoire**

Il recherche des signes d'insuffisance respiratoire : intensité de la polypnée (fréquence respiratoire au repos), signes de lutte, hippocratisme digital, cyanose, déformation thoracique et/ou rachidienne, anomalies auscultatoires en particulier des crépitations. Il est complété par la

mesure de la SpO₂ à la recherche d'arguments pour une hypoxémie. Cette mesure peut être ponctuelle, ou prolongée nocturne selon le degré de sévérité de la maladie.

- **Examen extra-respiratoire**

L'examen clinique doit être complet afin de rechercher des éléments de retentissement de l'atteinte respiratoire tels que des signes de dénutrition ou des arguments cliniques pour une HTAP. Il doit aussi rechercher une atteinte extra-thoracique qui permettra d'orienter le diagnostic étiologique en particulier des signes neurologiques ou une atteinte thyroïdienne.

3.4.4 Examens complémentaires

Ils sont récapitulés en [Annexe 4](#).

L'imagerie thoracique et la mesure des échanges gazeux (SpO₂, et parfois gaz du sang (GDS)) permettent de poser le diagnostic de PID et d'en évaluer la sévérité. L'aspect radiologique peut faire évoquer une maladie du surfactant. Celle-ci pourra ensuite être confirmée par une analyse histologique ou par l'analyse génétique. D'autres examens complémentaires permettront d'évaluer la sévérité de la maladie.

3.4.4.1 Radiologie (44,46,52–63)

La radiographie thoracique est indiquée en première intention. Elle est réalisée de face, sans incidence complémentaire. Elle met typiquement en évidence des opacités diffuses en verre dépoli et à un stade plus évolué, on peut retrouver des réticulations.

Une déformation thoracique (coup de hache sous-costal, asymétrie thoracique, déformation rachidienne) peut aussi être mise en évidence, parfois secondaire aux signes de lutte chroniques ou à une distorsion pulmonaire par la fibrose pulmonaire. Rarement, la radiographie thoracique peut être normale. C'est notamment le cas des individus porteurs de mutations mais non symptomatiques (pénétrance incomplète).

La TDM thoracique haute résolution occupe un rôle central dans l'évaluation initiale et la prise en charge ultérieure des PID.

Pour les enfants, elle est préférentiellement réalisée dans des centres spécialisés en imagerie pédiatrique, expérimentés dans la prise en charge pédiatrique et l'optimisation des protocoles TDM, c'est-à-dire aptes à obtenir des images à des doses d'irradiation les plus faibles possibles sans compromettre la qualité diagnostique de l'image. Il n'existe pas de consensus sur la réalisation du scanner. La rapidité de la technique permet le plus souvent d'éviter sa réalisation sous sédation ou anesthésie générale, en l'effectuant après la prise du biberon chez

le nourrisson et/ou avec une simple contention chez les enfants de moins de 4-5 ans. Avant l'âge de 5-6 ans, elle est réalisée en respiration calme. Après cet âge, une apnée en inspiration bloquée sera demandée à l'enfant.

Pour les adultes, elle doit être réalisée en coupes millimétriques, en inspiration forcée, et parfois en procubitus.

La TDM retrouve typiquement chez le nourrisson des opacités en verre dépoli diffuses plus ou moins denses, parfois confluentes et dont la densité est proche des condensations alvéolaires, des épaissements des septa interlobulaires, des réticulations intralobulaires et parfois des kystes intra-parenchymateux.

Chez les grands enfants et les adultes, ces opacités ont tendance à diminuer et apparaissent des signes de fibrose : réticulations, lésions en rayon de miel, bronchiolectasies et bronchectasies de traction, kystes de traction en particulier sous-pleuraux.

L'injection intraveineuse de produit de contraste n'est pas réalisée de façon systématique. Elle permet notamment la recherche d'un élargissement des branches de l'artère pulmonaire en faveur d'une HTAP ou, en particulier chez l'adulte, d'écarter un processus thrombo-embolique en cas d'exacerbation aiguë. Des exemples de TDM thoraciques d'enfants atteintes de pathologie du surfactant alvéolaire sont fournis en [Annexe 5](#).

L'échographie pulmonaire semble être un outil diagnostique intéressant pour le dépistage et le suivi des PID. Les quelques études disponibles chez l'adulte mettent en évidence une bonne sensibilité de l'échographie pulmonaire dans le diagnostic d'un syndrome interstitiel mais avec une faible spécificité (64,65). Son manque de spécificité ne lui permet pas pour le moment de se substituer à la réalisation d'une TDM thoracique, et sa place dans le suivi des PID reste à évaluer. Le syndrome interstitiel est défini en échographie pulmonaire par la présence d'au moins 3 lignes B par espace intercostal, espacées ou confluentes. Elles peuvent s'associer à une irrégularité et/ou un épaissement de la ligne pleurale, à une diminution du glissement pleural et à la présence de condensations alvéolaires lorsqu'une atteinte alvéolaire est associée à l'atteinte interstitielle. Un exemple d'échographie pulmonaire réalisée chez un enfant suivi pour une pathologie du surfactant est fourni en [Annexe 6](#).

3.4.4.2 Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR), mesure des échanges gazeux et exploration du sommeil (66–71)

Chez le nourrisson et l'enfant, l'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) participe à l'évaluation de la sévérité de la PID.

La première EFR devrait se situer dans le délai le plus court possible après le diagnostic, si l'état de l'enfant le permet. Il est alors possible d'évaluer de manière objective les conséquences fonctionnelles de la pathologie.

Les maladies du surfactant, comme toutes les PID, sont habituellement caractérisées par un trouble ventilatoire restrictif, avec une diminution de la capacité pulmonaire totale (CPT) et de la capacité vitale (CV). D'autres mesures peuvent compléter l'analyse : la mesure de la diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) qui sera réalisée selon l'âge par la technique en *rebreathing* ou en apnée, et la mesure de la compliance pulmonaire (examen invasif qui nécessite la pose d'un cathéter œsophagien). Chez le nourrisson, des mesures de volumes sont possibles mais les EFR ne peuvent être réalisées que pendant le sommeil et nécessitent donc l'utilisation d'une prémédication. Entre 3 et 6 ans, l'exploration demande une coopération active (accepter au moins un pince-nez et un embout buccal).

Après l'âge de 6-8 ans, l'exploration se rapproche de celle de l'adulte. La capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) est la mesure la plus répandue. Les mesures recherchant un trouble ventilatoire obstructif peuvent compléter l'examen (résistances, volumes et débits expiratoires forcés) car une association à une pathologie obstructive n'est pas exceptionnelle. Enfin l'examen pourra être complété par une analyse des GDS artériels ou capillaires artérialisés. L'atteinte des échanges gazeux n'est observée que dans les formes sévères mais la réalisation d'une épreuve d'effort peut démasquer une hypoxémie dans des atteintes moins importantes, et peut être proposée selon l'âge et les capacités de l'enfant. Le test de marche de 6 minutes est particulièrement adapté dans ce type de pathologie et peut être réalisé à partir de l'âge de 4 ans.

3.4.4.3 Examens biologiques (49,50)

Les examens biologiques permettent principalement d'évaluer le retentissement de la maladie (nutritionnel en particulier) et d'en orienter la recherche étiologique (bilan thyroïdien). Il permet aussi d'écarter certains diagnostics différentiels (numération, bilan hépatique, bilan immunitaire, fonction rénale, bilan métabolique, etc.).

3.4.4.4 Lavage broncho-alvéolaire et biopsie pulmonaire (48,72–78)

- **Endoscopie bronchique et LBA**

Le LBA est souvent réalisé au cours de la démarche étiologique des PID. Il peut avoir un aspect lactescent et montrer des amas lipoprotéiques en rapport avec un certain degré de protéinose alvéolaire correspondant à une accumulation de surfactant anormal dans les alvéoles pulmonaires et qui s'observe surtout dans le déficit en SP-B. Ce matériel lipoprotéique est coloré par la coloration à l'acide périodique de Schiff (PAS). Les analyses en microscopie électronique et les études d'expression des différentes protéines du surfactant sont réalisées à titre de recherche. Il peut aussi retrouver une alvéolite neutrophilique, des stigmates d'hémorragie alvéolaire sur la coloration de Perls ou encore une coloration de l'Oil-red-O positive en faveur d'un reflux gastro-oesophagien ou de micro-inhalations, mais il peut être aussi normal. Le LBA permet par ailleurs de rechercher une pathologie infectieuse concomitante et également des cellules tumorales chez l'adulte pour qui il semble exister une augmentation du risque de cancer bronchique.

- **Biopsie percutanée guidée par scanner**

Une biopsie guidée par scanner peut être justifiée en cas de lésion pulmonaire nodulaire suspecte d'infection ou de cancer et sans diagnostic après la réalisation d'une endoscopie bronchique.

- **Biopsie pulmonaire**

Les indications de la biopsie pulmonaire sont actuellement limitées avec l'avancée des diagnostics génétiques. Elle est désormais proposée en seconde intention. Elle est discutée au cas par cas et relève de l'expertise. Elle est réalisée par voie chirurgicale ou transbronchique par cryobiopsie selon les centres et selon l'âge du patient. L'analyse de la biopsie doit être réalisée par un anatomopathologiste expérimenté. L'examen microscopique est réalisé sur les colorations standards (HES). Les colorations spéciales et les immunomarquages des différentes populations cellulaires et des protéines du surfactant peuvent orienter le diagnostic étiologique et apprécier la sévérité de la maladie ([Annexe 7](#)).

3.4.4.5 Études génétiques (50,79,80,28)

Une analyse génétique est recommandée pour tous les patients pédiatriques et jeunes adultes qui présentent une PID chronique, qu'elle soit sporadique ou familiale sans autre cause retrouvée. Ces analyses nécessitent une information du patient / de ses parents et le recueil d'un consentement éclairé signé. Lors de cette consultation, préalablement à la prescription de

l'analyse, les implications des possibles résultats pour les patients et leurs apparentés doivent être expliquées. L'analyse doit être réalisée par un laboratoire de génétique spécialisé, et la mise en évidence d'une anomalie génétique doit toujours s'accompagner, pour le patient et sa famille, d'une consultation de conseil génétique. Pour certains gènes, il existe un risque de développer à l'âge adulte une fibrose pulmonaire et/ou un adénocarcinome pulmonaire, le conseil génétique correspond alors à celui d'un diagnostic chez un sujet pré-symptomatique. Là encore, la discussion du dossier du patient en RCP de génétique des PID familiales est recommandée (81).

La recherche d'anomalies génétiques de l'ensemble des gènes *SFTPA1*, *SFTPA2*, *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3*, *NKX2-1* est désormais le plus souvent réalisée par une technique de séquençage haut débit d'emblée (next generation sequencing, NGS) chez les cas index, et les éventuelles anomalies génétiques sont recherchées chez les apparentés par séquençage Sanger. La(les) mutation(s) doi(ven)t être recherchée(s) chez les deux parents afin de déterminer leur ségrégation et leur caractère hérité ou *de novo*.

3.4.4.6 pH-métrie ou pH-impédancemétrie

Un RGO est très fréquemment retrouvé chez les patients pédiatriques ayant une maladie du surfactant. La pH-métrie n'est pas systématique mais est indiquée dans ces situations :

- Confirmation du RGO en cas de doute diagnostique, avant de poursuivre un traitement anti-sécrétoire au long cours (examen à réaliser sans traitement)
- Diagnostic de guérison d'un RGO afin d'arrêter le traitement (examen à réaliser au moins 3 jours après arrêt du traitement anti-sécrétoire)
- Vérification de l'efficacité d'un traitement, et dans le cas contraire le majorer voire discuter avec les chirurgiens et les gastro-entérologues d'un traitement de chirurgie anti-reflux (examen à réaliser sous traitement anti-sécrétoire)
- Eventuellement avant la mise en place d'un support nutritionnel par gastrostomie.

Dans certaines situations, une manométrie ou une pH-impédancemétrie œsophagiennes seront discutées avec les gastro-entérologues.

Ces indications ne sont pas consensuelles pour les patients adultes.

3.4.4.7 Echographie cardiaque

Elle doit être effectuée de façon précoce et systématique dans le cadre du bilan de sévérité. Elle sera répétée de façon annuelle. En cas d'anomalie, elle peut être complétée par un

cathétérisme cardiaque droit pour la mesure des pressions pulmonaires. Le suivi doit se faire en collaboration avec les cardiologues. Elle a pour but principal de rechercher une HTAP, qui est un facteur pronostic important et pourrait justifier d'un traitement spécifique.

3.5 Annonce du diagnostic, information du patient et conseil génétique (82)

3.5.1 Annonce du diagnostic

L'annonce du diagnostic doit être faite dans un environnement préservé, en prenant suffisamment de temps, et de préférence en présence des deux parents pour les enfants ou d'une personne de confiance. Elle associe dans la mesure du possible les médecins et les membres du personnel soignant (infirmière, psychologue, etc.).

Elle comprend :

- L'explication du diagnostic et des différents résultats paracliniques
- L'information sur la maladie, le mode de transmission pour la fratrie actuelle et future et les autres apparentés, la sévérité de l'atteinte actuelle, le traitement et ses modalités, les effets indésirables potentiels
- L'information sur la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire et le suivi régulier
- La présentation d'éventuelles études et recherches en cours, et de la possibilité d'y participer le cas échéant

Un livret d'aide à l'annonce diagnostic est diffusé aux médecins par la filière RespiFIL et comporte des informations sur les maladies du surfactant et sur les différents modes de transmission de ces maladies. Il peut être donné par le médecin aux apparentés pendant la consultation d'annonce diagnostique et/ou de conseil génétique. Les coordonnées des associations de patients sont aussi remises à la famille.

3.5.2 Conseil génétique

Les maladies du surfactant sont d'origine génétique. Le conseil génétique est indispensable. Il est réalisé lors d'une consultation de génétique clinique qui permettra d'établir l'arbre généalogique de la famille. Il a pour objectif d'informer les parents :

- Du caractère héréditaire de l'affection
- Du mode de transmission qui peut être :
 - Autosomique dominant (AD), comme par exemple les gènes *SFTPA1*, *SFTPA2*, *SFTPC*, *NKX2-1*, avec une mutation transmise par un des parents dans les formes familiales mais aussi fréquemment *de novo*. Autosomique récessif (AR), comme par

exemple les gènes *SFTPB* et *ABCA3* avec deux mutations identiques (homozygote) ou différentes (hétérozygote composite), chacune transmise par l'un des deux parents.

- Du risque de récurrence pour chaque nouvelle grossesse qui sera à évaluer en fonction du mode de transmission :
 - Risque de récurrence de 25% à chaque grossesse pour un mode de transmission AR
 - Risque de récurrence de 50% à chaque grossesse pour un mode de transmission AD en cas de portage de la mutation par un des parents. En cas de mutation *de novo*, il existe un risque faible de récurrence dû aux possibles mosaïques germinales parentales.
- De l'existence d'une expressivité clinique variable (tous les gènes) et/ou d'une pénétrance incomplète (comme par exemple en cas de mutation dans les gènes *SFTPA1*, *SFTPA2*, *NKX2-1* et *SFTPC*).

Depuis le décret n° 2013-527 du 20 juin 2013, l'information de la parentèle est une obligation légale, au cas où une anomalie génétique grave serait diagnostiquée, dès lors que des mesures de prévention ou de soins peuvent être proposées. Pour les personnes mineures, ce sont les parents/représentants légaux de l'enfant atteint qui sont tenus de diffuser l'information à leur famille ; les sujets à informer et la nature du risque les concernant sont discutés au cours de la consultation avec le généticien et/ou le conseiller en génétique. Les apparentés informés peuvent ainsi prendre rendez-vous en consultation de conseil génétique. Si les porteurs d'une anomalie génétique ne souhaitent pas transmettre eux-mêmes l'information aux membres de leur famille potentiellement concernés, ils peuvent demander au médecin de le faire. Les apparentés sont alors invités à se rendre à une consultation de génétique, sans que leur soient communiqués ni le nom de la personne porteuse, ni l'anomalie génétique, ni les risques associés. Cette information concerne particulièrement les PID de transmission AR avec consanguinité dans la famille et les formes de transmission AD héritées. En cas de mutation *de novo*, il n'y a pas de risque particulier pour les fratries des parents.

Un diagnostic prénatal ou un diagnostic préimplantatoire peuvent être proposés quand la ou les mutations ont été préalablement identifiées. Chaque demande est préalablement discutée par un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) en fonction de l'état actuel des connaissances et au cas par cas. Le diagnostic prénatal est effectué soit précocement par prélèvement de villosités chorales entre la 11^{ème} et la 13^{ème} semaine d'aménorrhée, soit par amniocentèse à partir de la 15^{ème} semaine d'aménorrhée.

4 Prise en charge thérapeutique (44,49,83–87)

Elle doit être réalisée par des centres d'expertise. Elle est multidisciplinaire et comprend des traitements médicamenteux, non médicamenteux, et des prises en charge paramédicale, sociale et psychologique.

4.1 Objectifs

- Améliorer la qualité de vie
- Améliorer la fonction respiratoire et/ou la tolérance à l'effort ou les stabiliser
- Maintenir une PaO₂ et/ou une SpO₂ satisfaisante
- Prévenir et traiter les exacerbations et décompensations
- Prévenir et traiter l'apparition d'une HTAP, d'une insuffisance cardiaque
- Maintenir un état nutritionnel optimal et prévenir ou traiter les troubles de l'oralité
- Assurer l'éducation thérapeutique du patient et/ou de ses parents
- Assurer la prise en charge psychologique et sociale des patients et de leur famille
- Informer et lutter contre les facteurs environnementaux pouvant aggraver la pathologie respiratoire tels que le tabagisme passif.

4.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire, coordonnée par un centre de référence ou un centre de compétence de la filière RespiFIL, en relation étroite avec le service de pneumopédiatrie ou de pédiatrie de proximité du domicile du patient. Elle se fait en collaboration avec le pédiatre ou le médecin traitant du patient. Les professionnels impliqués sont listés dans le [chapitre 3.2](#).

4.3 Prise en charge respiratoire

4.3.1 Oxygène / Soutien ventilatoire

Les PID s'accompagnent souvent d'une hypoxie chronique d'effort, voire de repos, nocturne et/ou diurne, ponctuelle ou permanente. Dans les stades évolués, une hypercapnie peut apparaître. Dans tous les cas, on fera un contrôle régulier de la SpO₂ et de la gazométrie (GDS). Des enregistrements nocturnes des échanges gazeux par oxymétrie (SpO₂ transcutanée) ou Sen TecTM (SpO₂ et pCO₂ transcutanés) sont nécessaires pour optimiser la prise en charge d'éventuelles anomalies de l'hématose.

En cas d'hypoxie chronique, un avis médical spécialisé est nécessaire, et un dépistage des complications associées doit être réalisé (HTAP, hypertrophie du ventricule droit voire

insuffisance cardiaque droite, polyglobulie, altération de la croissance). Les indications d'une oxygénothérapie au long cours ne sont pas spécifiques aux PID. Elles sont rappelées dans le schéma ci-dessous (**Figure 2**, d'après les recommandations du Groupe de recherche sur les avancées en pneumologie pédiatrique, GRAPP 2012).

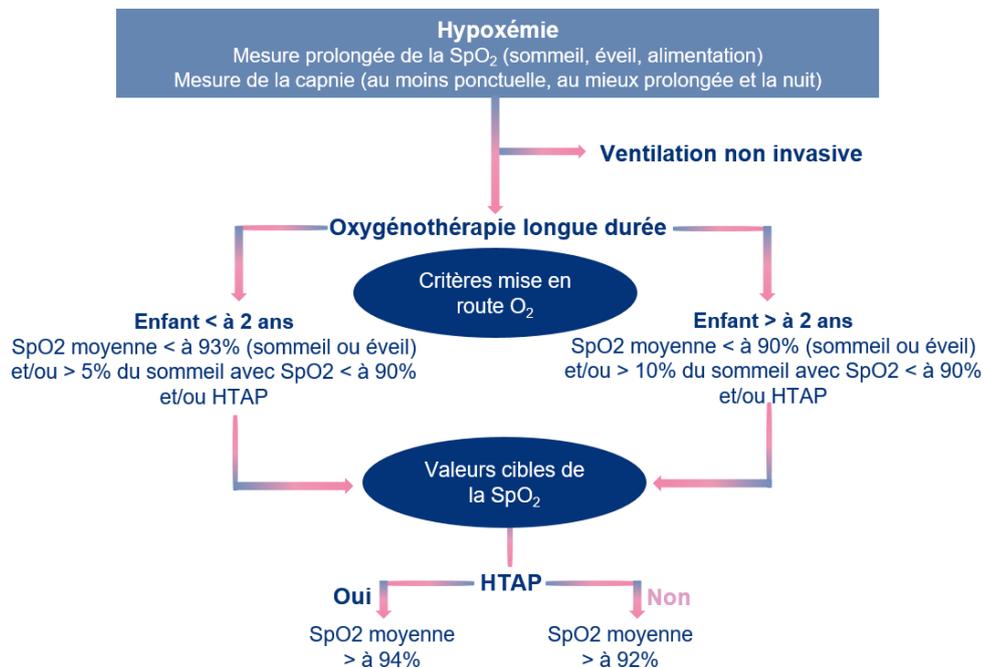


Figure 2 : Prise en charge de l'hypoxémie chez l'enfant (d'après Aubertin et al. (86))

Une ventilation non invasive au long cours peut être discutée chez l'enfant en cas d'hypercapnie. Enfin, en dernier recours, et dans des cas exceptionnels une ventilation invasive au long cours sera mise en place.

4.3.2 Corticothérapie

La corticothérapie est actuellement le traitement principal des maladies du surfactant (44,50).

Les molécules les plus utilisées sont la prednisolone, la méthylprednisolone et la cortisone.

La corticothérapie peut être utilisée sous forme de bolus intraveineux (IV) ou orale.

- La corticothérapie en bolus IV est le plus souvent utilisée à la phase initiale du traitement chez l'enfant, et tant qu'une hypoxémie importante ou des signes d'insuffisance respiratoire persistent. Les bolus utilisent la méthylprednisolone à la dose de 300 à 500 mg/m²/j ou 10mg/kg/j (maximum 500 mg) 3 jours de suite. Les séries de bolus sont répétées toutes les 3-4 semaines, en hospitalisation de jour ou conventionnelle sous surveillance étroite des constantes (FC, TA, SpO₂, température) et des glycémies.

- La corticothérapie orale est débutée le plus souvent à la dose de 2 mg/kg/j (maximum 60 mg), dans l'intervalle entre deux bolus IV dans les formes sévères. Elle peut être maintenue à ces doses plusieurs semaines à 2-3 mois avant d'entamer une décroissance lente sur plusieurs mois, en fonction de l'évolution de l'état respiratoire. La dose minimale efficace doit être recherchée, et un arrêt complet de la corticothérapie orale peut être envisagé si l'état respiratoire est normalisé ou stabilisé, sous couvert d'une prévention de l'insuffisance surrénale.

- L'efficacité et la posologie de la corticothérapie chez l'adulte est aujourd'hui inconnue.

Les effets secondaires des corticoïdes doivent être prévenus et surveillés (hypertension artérielle, hyperglycémie, troubles de l'humeur, prise de poids avec aspect cushingoïde, ralentissement de la croissance staturale, hypertrichose, glaucome, déminéralisation osseuse, hypokaliémie, insuffisance surrénale, dépression de l'immunité cellulaire, etc)

- Les mesures associées aux bolus et/ou à une corticothérapie au long cours sont donc :
 - Un traitement prophylactique par trimetoprim sulfaméthoxazole 20-30 mg/kg/j 3 jours par semaine (qui peut être interrompu si bolus seuls et lymphocytes supérieurs à $1000/\text{mm}^3$ ou $500 \text{ CD4}/\text{mm}^3$)
 - Une supplémentation calcique (500mg à 1g/jour), une supplémentation en vitamine D, et éventuellement une supplémentation potassique (chlorure de potassium 600 à 1800mg / jour)
 - Une surveillance de l'ostéodensitométrie à partir de 8-10 ans
 - Une surveillance ophtalmologique (risque de cataracte nucléaire et sous capsulaire postérieure, d'exophtalmie et d'augmentation de la pression oculaire)
 - Des mesures hygiéno-diététiques (limitation des apports sodés et des apports en hydrates de carbone)

4.3.3 Azithromycine

L'azithromycine est un antibiotique de la famille des macrolides. Depuis que ses effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs bénéfiques ont été rapportés dans les bronchiolites, puis d'autres maladies pulmonaires chroniques telles que la mucoviscidose, l'asthme, les bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO), une efficacité de l'azithromycine a été documentée chez des enfants présentant une PID (44,84,85). Son utilisation s'est largement développée dans les PID, en seconde ligne de traitement après ou en plus de la corticothérapie, ou, pour certains, en monothérapie dans des formes modérées ou peu évolutives de PID. L'azithromycine est utilisée à la dose de 10 à 20 mg/kg/j (maximum 250 à

500 mg) 3 jours par semaine seulement, en raison de sa demi-vie longue. Ses effets secondaires principaux sont d'ordres digestifs, avec des douleurs ou une accélération du transit, mais sa tolérance est généralement bonne. Son utilisation au long cours nécessite un contrôle préalable de l'électrocardiogramme (mesure du QT) et contre indique une association avec un traitement susceptible d'allonger le QT.

4.3.4 Hydroxychloroquine

Son utilisation dans les PID de l'enfant a été rapportée depuis plusieurs années, après que son efficacité dans le lupus, la polyarthrite rhumatoïde, puis d'autres types de connectivites et enfin dans la sarcoïdose pulmonaire a été observée (44,83). L'hydroxychloroquine est utilisée en association avec une corticothérapie à titre d'épargne cortisonique, ou par certaines équipes en monothérapie dans des formes stables et modérées de PID. Son efficacité a été rapportée dans plusieurs observations d'enfants présentant une PID, et une étude européenne est actuellement en cours pour préciser son indication dans les différentes formes de PID pédiatriques (88–90).

Elle est utilisée à la dose de 10 mg/kg/j (ou 6,5 mg/kg/j pour les enfants de moins de 6 ans) en une prise orale quotidienne. Ses effets secondaires sont principalement digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, perturbation du bilan hépatique), hématologiques (anémie, agranulocytose), et ophtalmologique (rétinopathie toxique avec risque de cécité). Elle nécessite une surveillance de la NFS, du bilan hépatique à J15-J30 puis tous les 6 mois, et une surveillance ophtalmologique. Les recommandations concernant le suivi ophtalmologique des patients adultes sont difficilement extrapolables à une population pédiatrique compte tenu des potentielles différences de pharmacocinétique, de physiologie et d'anatomie de la rétine (91,92). Cependant, un bilan initial avant la mise sous traitement ou dans les 6 premiers mois suivant le début du traitement est conseillé. Celui-ci comporte un fond d'œil, une tomographie en cohérence optique (OCT) +/- électrorétinogramme multifocal (réalisable à partir de l'âge de 6 ans). Le suivi sera à adapter en fonction des résultats du bilan initial, du terrain, des doses prescrites et de la durée d'exposition au traitement. Le risque de maculopathie liée à l'hydroxychloroquine est lié aux facteurs suivants : dose cumulée >1000g, durée d'exposition > 5 ans, dose quotidienne > 6,5mg/kg/j et terrain (âge élevé, insuffisance rénale ou hépatique, pathologie rétinienne ou maculopathie sous-jacente, obésité ou maigreur).

4.3.5 Futures thérapeutiques

Plusieurs thérapeutiques sont actuellement en cours de développement chez l'enfant.

Deux molécules anti-fibrosantes ont l'AMM chez l'adulte dans l'indication de fibrose pulmonaire idiopathique et une demande est en cours pour l'indication fibrose pulmonaire progressive : le nintedanib (inhibiteur de tyrosine kinase) et la pirfenidone (immunosuppresseur anti-inflammatoire). Une étude de tolérance du nintedanib est en cours chez l'enfant. Les patients adultes présentant une fibrose progressive liée à une mutation du surfactant peuvent remplir les critères d'inclusion des études cliniques qui ont permis au nintedanib et à la pirfenidone de faire une demande d'AMM (93,94). Un traitement antifibrosant peut ainsi être discuté chez les patients adultes.

Par ailleurs, du fait de l'homologie structurale entre ABCA3 et CFTR, des correcteurs et potentialisateurs de CFTR ont été étudiés et pourraient être une piste thérapeutique intéressante pour les patients porteurs de mutations d'ABCA3 (95,96).

4.3.6 Éducation sportive et réentraînement à l'effort

La pratique d'une activité physique favorise le maintien voire l'amélioration de la fonction respiratoire. Elle est donc recommandée en fonction des possibilités et de l'âge du patient.

Un travail coordonné peut être entrepris avec un enseignant en EAPA, et/ou avec l'aide d'un kinésithérapeute. Des programmes de réentraînement à l'effort existent dans certains centres spécialisés et peuvent permettre de maintenir une activité sportive monitorée et encadrée.

4.3.7 Transplantation pulmonaire

Dès l'apparition d'une insuffisance respiratoire chronique, le suivi vise également à repérer précocement et à prendre en charge les patients éligibles pour une greffe pulmonaire.

La transplantation pulmonaire peut être discutée de façon collégiale en fonction de l'âge et du projet thérapeutique pour le patient, du potentiel évolutif de la maladie, et des comorbidités (33). Compte-tenu de l'expression limitée au poumon de ces protéines (en dehors de NKX2-1), le risque de récurrence de la maladie en raison de la maladie génétique sous-jacente est en théorie nulle.

4.4 Nutrition et prise en charge de l'oralité

Les PID, comme toutes les pathologies pulmonaires chroniques, entraînent une dépense énergétique majorée. Des apports nutritionnels optimaux sont donc cruciaux pour maintenir un poids ou une croissance staturo-pondérale adéquate et optimiser les phénomènes de cicatrisation/renouvellement du parenchyme pulmonaire lésé. Les apports caloriques nécessaires sont supérieurs à la normale (120% environ) alors que ces enfants présentent souvent des difficultés alimentaires multifactorielles liées à l'insuffisance respiratoire, à la

dyspnée, à un éventuel RGO, et parfois à des troubles de l'oralité. La prise en charge nutritionnelle doit donc être assurée par une équipe spécialisée et inclure :

- Un apport calorique suffisant et équilibré, un apport calcique, vitaminique (vitamine D), potassique en cas de corticothérapie
- Des modalités de prise alimentaire optimisées : alimentation orale, entérale par sonde naso-gastrique si la nutrition entérale est envisagée pour une courte durée, entérale par gastrostomie sinon
- Un suivi diététique régulier par un(e) professionnel(le)

Les troubles de l'oralité chez l'enfant qui majorent les difficultés de prise pondérale doivent être pris en charge de façon spécifique par des équipes spécialisées médicales et paramédicales, orthophonique notamment.

4.5 Autres traitements

Un RGO est fréquemment associé aux PID et constitue un facteur aggravant de la pathologie du fait du risque de micro-inhalations acides. Un dépistage systématique à l'interrogatoire, et en cas de doute par une pH-métrie, et un traitement précoce maximal du RGO sont donc nécessaires.

Le traitement du RGO n'est pas spécifique aux PID. Il associe des mesures diététiques (épaississement de l'alimentation lactée des nourrissons), et des mesures médicamenteuses si nécessaire (inhibiteurs de la pompe à protons). Dans de rares cas de RGO persistant, un traitement chirurgical peut être discuté.

En cas d'HTAP, la prise en charge doit être discutée avec des équipes cardio-pédiatriques spécialisées. L'oxygénothérapie est le traitement principal mais un traitement médicamenteux (bosentan, sildenafil) peut être nécessaire. La réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit peut permettre de préciser les paramètres hémodynamiques et d'orienter le choix thérapeutique.

En cas d'atteinte thyroïdienne et/ou neurologique liée à *NKX2-1*, des prises en charge ciblées seront proposées.

Le schéma vaccinal habituel des enfants doit être poursuivi.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués pour les enfants traités par corticothérapie en bolus (et jusqu'à 3 mois après l'arrêt des bolus) ou à des doses supérieures à 2mg/kg/j ou supérieures à 10 mg/j d'équivalent prednisone. Les autres injections vaccinales seront réalisées à distance des bolus (J15).

- Une vaccination contre la grippe annuelle est indiquée pour les enfants ou leurs parents si l'enfant a moins de 6 mois.
 - En cas de PID sévère, l'immunothérapie anti-VRS peut être discutée si l'enfant a moins de 2 ans au début de l'épidémie.
 - Une vaccination anti-varicelleuse chez l'enfant doit être envisagée avant de débiter des bolus de corticoïdes en l'absence d'immunité acquise
 - La vaccination anti-hépatite B est aussi recommandée, et chez les adolescents, la vaccination contre les papillomavirus est à discuter, notamment si un projet de greffe pulmonaire est envisagé.
 - La vaccination anti-SARS-CoV-2 doit être proposée si l'âge du patient le permet
 - Une vaccination anti-pneumococcique selon le schéma suivant :

Âge	Statut vaccinal pour le Pneumocoque	Conduite à tenir
2 - 5 ans	Correctement vacciné avant 2 ans (primo-vaccination + rappel à 11 mois par Prevenar 13)	1 dose de Pneumovax à renouveler tous les 5 ans
	Pas de vaccination avant 2 ans	2 doses de Prevenar 13 à deux mois d'intervalle puis 1 dose de Pneumovax au moins 2 mois après la dernière injection de Prevenar 13
> 5 ans	Correctement vacciné avant 2 ans + rappel par Pneumovax entre 2 et 5 ans	Renouveler 1 dose de Pneumovax tous les 5 ans
	Correctement vacciné avant 2 ans sans rappel par Pneumovax entre 2 et 5 ans ou aucune vaccination antérieure par le Prevenar 13	1 dose de Prevenar 13 suivie d'une dose de Pneumovax 2 mois plus tard puis 1 dose tous les 5 ans
Adulte	Non vacciné	1 dose de Prevenar 13 suivie d'une dose de Pneumovax 2 mois plus tard puis 1 dose tous les 5 ans

Dans tous les cas, sous corticothérapie, l'efficacité vaccinale peut être amoindrie et un contrôle des sérologies vaccinales peut aider à guider une éventuelle revaccination.

- Une activité physique régulière favorise le maintien de la fonction respiratoire. Elle est donc recommandée en fonction des possibilités et de l'âge du patient.

4.6 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

La prise en charge des patients présentant une maladie du surfactant est souvent lourde et chronique. Comme toutes les maladies chroniques pédiatriques, elle entraîne un bouleversement du mode de vie et une adaptation aux contraintes de la maladie et de son traitement.

En règle générale, le mode de garde en collectivité est contre-indiqué pour les nourrissons du fait de la forte exposition virale.

Les patients doivent pouvoir bénéficier d'une éducation thérapeutique réalisée par une équipe soignante expérimentée.

4.7 Prise en charge psychologique

Une prise en charge psychologique des patients et de leur famille doit également être systématiquement proposée.

4.8 Prise en charge sociale

Une évaluation des besoins spécifiques de la famille doit être réalisée avec l'aide d'une assistante sociale.

La prise en charge sociale pourra comprendre par exemple :

- Une demande d'exonération du ticket modérateur prenant en charge les soins paramédicaux
- Une demande d'évaluation pour l'attribution de l'allocation adulte ou enfant handicapé auprès de la maison départementale des personnes handicapées (MDPH)
- Une demande d'assistante de vie scolaire
- Une demande d'allocation de présence parentale.

4.9 Recours aux associations de patients

Les maladies du surfactant sont des maladies rares. Plusieurs associations de patients existent. Leur liste est disponible sur le site www.respirare.fr.

5 Suivi (87,97–100)

5.1 Objectifs

Le suivi des enfants atteints de maladie du surfactant a pour but d'assurer une régression ou une stabilisation des symptômes et de proposer, lorsque cela est possible, une décroissance progressive des thérapeutiques proposées. Le suivi a pour objectifs : d'identifier et traiter les épisodes d'exacerbations ; et de surveiller et limiter l'apparition possible d'effets secondaires liés aux thérapeutiques mises en place.

5.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire, coordonnée par un centre expert de la filière RespiFIL, autant que possible en relation étroite avec le service de pédiatrie de proximité du domicile du patient et avec le pédiatre ou le médecin traitant du patient. Les professionnels impliqués sont listés dans le [chapitre 3.2](#).

5.3 Rythme et contenu des consultations

5.3.1 Clinique

Le suivi peut être réalisé au cours de consultations ou d'hospitalisations. Au moins 4 visites annuelles sont indiquées mais la fréquence de ce suivi dépend de la gravité initiale, de l'état clinique, et des thérapeutiques utilisées. Un travail en réseau avec les correspondants libéraux et hospitaliers est nécessaire pour faciliter la vie du patient et de son entourage.

L'interrogatoire recherche notamment la survenue d'exacerbations respiratoires, de surinfections, et évalue la tolérance respiratoire au repos et à l'effort. Comme pour toute maladie chronique respiratoire, un RGO doit être recherché et les troubles de l'oralité doivent également être dépistés.

Un ralentissement staturo-pondéral chez l'enfant en rapport avec l'atteinte respiratoire ou les thérapeutiques proposées est dépisté au cours du suivi et nécessite une prise en charge multidisciplinaire.

L'examen clinique doit être complet à chaque consultation. Il comprend la mesure du poids, de la taille, de la fréquence respiratoire, de la SpO₂, de la TA et la recherche d'un hippocratisme digital. L'insuffisance respiratoire est évaluée, de même que la recherche d'une insuffisance cardiaque secondaire à une HTAP chez les patients les plus sévères. Un trouble

de la statique vertébrale secondaire à une déformation thoracique importante est également recherché. La surveillance des atteintes extra-respiratoires fait également partie du suivi.

Enfin, les scores de qualité de vie (QoL) doivent être évalués régulièrement. Un questionnaire générique (PedsQL™ 4.0, Copyright © 1998 JW Varni, disponible sur demande à <http://www.pedsq.org>) a été validé en français, et un questionnaire spécifique a été proposé en anglais (101). Ils sont utiles pour le suivi des PID, et sont indispensables pour les essais thérapeutiques (102).

5.3.2 Radiologie (54–56,103)

Le suivi évolutif est effectué généralement par une radiographie thoracique annuelle en l'absence de modification clinique. Pour des raisons de radioprotection, les TDM ne sont réalisées que devant une aggravation clinique inexplicée et/ou si les résultats attendus aboutissent à une modification de la prise en charge du patient. Elles sont généralement effectuées sans injection de produit de contraste. Elles évaluent l'évolution de l'extension de chacune des lésions élémentaires, et l'apparition de signes de fibrose pulmonaire telles que des bronchectasies ou bronchiolectasies par traction, des zones de distorsion de l'architecture pulmonaire et l'apparition de lésions kystiques disposées en rayon de miel.

L'échographie pulmonaire doit être évaluée dans le suivi des PID (à l'aide notamment de la mesure automatisée du nombre de lignes B). Elle peut être facilement réalisée par le clinicien au cours des consultations de suivi et/ou dans le cadre du bilan annuel.

Le suivi évolutif par IRM a également été proposé mais n'est pas encore utilisé dans la pratique courante. Les progrès techniques récents, notamment la réalisation de séquences à TE ultra court, permettent d'obtenir une étude anatomique proche de celle du scanner.

5.3.3 Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR), mesure des échanges gazeux et exploration du sommeil (34-42)

Le suivi fonctionnel respiratoire devrait pouvoir être réalisé aussi souvent que nécessaire en fonction de l'évolution de la pathologie. Il permet un suivi évolutif avec appréciation de l'efficacité thérapeutique et une évaluation de la croissance pulmonaire. Un suivi minimal biannuel, selon le type de pathologie et son évolution est recommandé.

Une hypoxémie à l'effort est recherchée par des épreuves d'effort réalisées tous les ans à tous les 2 ans lorsque l'âge de l'enfant le permet (test de marche de 6 minutes, test en navette, mesure de la VO₂max). Chez les patients bénéficiant d'une supplémentation en oxygène, une surveillance par oxymétrie nocturne est recommandée. Au stade d'insuffisance respiratoire

chronique, une surveillance gazométrique est indiquée ainsi qu'une surveillance de l'oxymétrie nocturne et un monitoring de l'hypercapnie nocturne par mesure transcutanée, en particulier chez les patients bénéficiant d'une ventilation non invasive.

5.3.4 Examens biologiques (50,104)

Au cours du suivi, les examens biologiques consistent principalement à évaluer le retentissement de la maladie et de ses traitements. Un bilan nutritionnel (bilan martial, albumine, pré-albumine, dosages vitaminiques) est également nécessaire pour évaluer le retentissement de la maladie sur la croissance.

5.3.5 Échographie cardiaque

Sa réalisation est le plus souvent annuelle. La survenue d'une HTAP est recherchée par une échographie cardiaque trans-thoracique, et éventuellement confirmée par un cathétérisme cardiaque.

5.4 Suivi des thérapeutiques

En cas de traitement par corticostéroïdes prolongés ou hydroxychloroquine, il conviendra également de contrôler régulièrement leur tolérance sur le plan biologique (NFS, bilan hépatique, bilan rénal).

L'ostéodensitométrie doit être réalisée pour évaluer le retentissement des corticoïdes et du déconditionnement physique sur la croissance osseuse et peut conduire à une prise en charge médicale spécifique.

Les patients traités par corticothérapie au long cours et/ou hydroxychloroquine nécessitent par ailleurs une surveillance ophtalmologique spécifique comme indiqué au chapitre 4.3.4.

5.5 Transition enfant-adulte

Les maladies du surfactant se manifestent généralement à l'âge pédiatrique et doivent être prises en charge avec la perspective d'un suivi ultérieur dans des structures médicales d'adultes. Le centre de référence RespiRare travaille de façon coordonnée avec le centre de référence des maladies pulmonaires rares de l'adulte OrphaLung au sein de la filière de santé des maladies respiratoires rares enfants-adultes RespiFIL. Ce regroupement des réseaux de soins permet de gérer au mieux la transition enfant-adulte du patient.

La transition enfant/adulte est une étape particulièrement importante et critique dans les maladies rares (notamment pour l'observance thérapeutique) (105). L'organisation de la

transition enfants-adultes est facilitée par des unités d'adolescents, des espaces de transition (en cours de développement dans certains centres de référence), et par des consultations mixtes des membres des équipes médicales et soignantes pédiatriques et adultes.

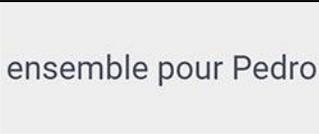
6 Annexes

6.1 Annexe 1 : Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

Le centre de référence des maladies respiratoires rares de l'enfant **RespiRare** est multi-site. Il comprend les centres suivants (coordonnées complètes disponibles sur : www.respirare.fr).

Le centre de référence des maladies pulmonaires rares de l'adulte OrphaLung est multi-site. Il comprend les centres suivants (coordonnées complètes disponibles sur : www.maladies-pulmonaires-rares.fr).

Plusieurs associations de patients existent. Leur liste est disponible sur le site www.respirare.fr

	« Association Respirer c'est Grandir » https://www.facebook.com/Respirarebelleherbe
	Association française des pneumopathies interstitielles de l'enfant www.pneumopathie-interstitielle.fr
	Association « Ensemble pour Pedro » pour le syndrome cerveau-poumon-thyroïde http://ensemblepourpedro.simplesite.com/
	« Alliance maladies rares » http://www.alliance-maladies-rares.org/
	« Maladies rares info services » http://www.maladiesraresinfo.org/

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

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

6.2 Annexe 2 : Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Céline Delestrain et le Dr Nadia Nathan, pneumopédiatres, centre de référence des maladies respiratoires rares (RespiRare).

Ont participé à l'élaboration du PNDS (par ordre alphabétique) :

Rédacteurs

- Dr Céline Delestrain, pneumopédiatre, Créteil
- Dr Nadia Nathan, pneumopédiatre, Paris

Relecteurs

- Dr Laureline Berteloot, radiologue pédiatre, Paris
- Dr Alix de Becdelièvre, généticien moléculaire, Créteil
- Dr Lauren Bitton, pédiatre, Paris & Versailles
- Pr Raphaël Borie, pneumologue, Paris
- Mme Yaelle Castellana, association française des pneumopathies interstitielles de l'enfant (AFPIE)
- Pr Aurore Coulomb, anatomopathologiste, Paris
- Pr Hubert Ducou le Pointe, radiologue, Paris
- Pr Ralph Epaud, pneumopédiatre, Créteil
- Dr Marie Legendre, généticien moléculaire, Paris
- Dr Laura Moscova, médecin généraliste - assistante universitaire, Coulommiers
- Dr Frédéric Schlemmer, pneumologue, Créteil
- Dr Chiara Sileo, radiologue pédiatre, Paris

Déclarations d'intérêt

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

6.3 Annexe 3 : Gènes et protéines impliqués dans les maladies du surfactant alvéolaire, mode de transmission et phénotypes associés

Gène	Protéine	Mode de transmission	Phénotype
<i>SFTPA1</i> et <i>SFTPA2</i>	Protéines A1 et A2 du surfactant SP-A1 et SP-A2	Dominant	PID de l'adulte +/- de l'enfant Adénocarcinomes pulmonaires de l'adulte
<i>SFTPB</i>	Protéine B du surfactant SP-B	Récessif	Détresse respiratoire néonatale avec pneumopathie alvéolo-interstitielle diffuse
<i>SFTPC</i>	Protéine C du surfactant SP-C	Dominant	Détresse respiratoire néonatale avec PID PID de l'enfant ou de l'adulte
<i>ABCA3</i>	ATP binding cassette sub-family A member 3 ABCA3	Récessif	Détresse respiratoire néonatale avec PID PID de l'enfant ou de l'adulte
<i>NKX2-1 / TTF1</i>	NK2 homeobox 1 ou thyroid transcription factor 1 NKX2-1 / TTF1	Dominant	Syndrome cerveau-poumon-thyroïde associant de façon inconstante : <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypotonie, retard de développement, chorée bénigne ○ PID néonatale, de l'enfance ou de l'adulte ○ Hypothyroïdie périphérique

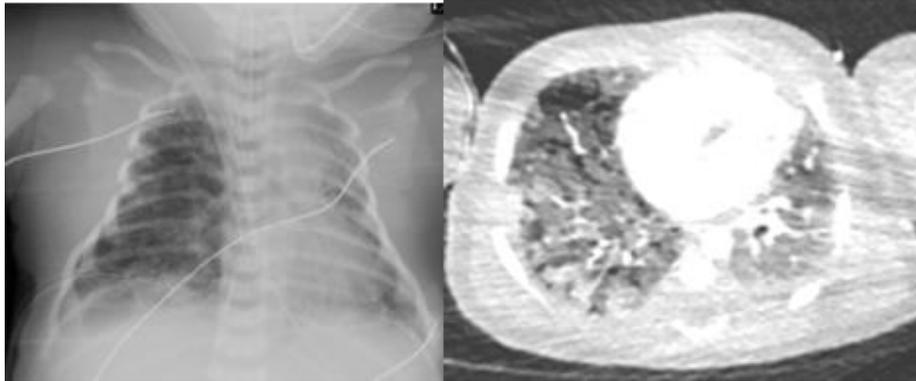
6.4 Annexe 4 : Examens complémentaires dans les maladies du surfactant pulmonaire

Les examens seront répétés au cours du suivi à un rythme dépendant du degré de gravité et des éventuelles modifications thérapeutiques.

Examens complémentaires		Commentaire	Proposition de fréquence de suivi *
IMAGERIE PULMONAIRE	Scanner thoracique		Selon l'évolution clinique
	Radiographie thoracique		1 an
	Échographie thoracique		En cours d'évaluation
FONCTION RESPIRATOIRE	Gaz du sang artériel ou capillaire artérialisé	Si possible	1 an
	EFR	Si l'âge le permet	1 an
	Épreuve d'effort ou test de marche de 6 min	Si l'âge le permet	1 an
	Enregistrement des échanges gazeux nocturnes	Si suspicion d'hypoxie nocturne	Ponctuel
BIOCHIMIE	Ionogramme sanguin, créatinine, glycémie à jeun	Si corticothérapie	Avant chaque bolus IV ou 2 fois/an si corticothérapie au long cours
	Bilan hépatique	Si traitement par hydroxychloroquine	J15 et J30 de traitement puis / 6 mois
	T4, TSH	Si syndrome cerveau-poumon-thyroïde	Selon avis endocrinologique
	Albumine, Fer, ferritine	Évaluation nutritionnelle et carencielle	1 an
	Calcium, calcium ionisé, phosphore	Évaluation nutritionnelle et carencielle	1 an 6 mois si corticothérapie au long cours
FIBROSCOPIE AVEC LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE	Cytologie, microbiologie	Marquages PAS et immunomarquages surfactant	
BIOPSIE	Pulmonaire	Avec inclusion en paraffine pour analyse histologique et colorations + congélation pour microscopie électronique	
GENETIQUE	<i>SFTPA1, SFTPA2, SFTPB, SFTPC, ABCA3, NKX2-1</i>	Après consentement écrit des parents dans le cadre d'une consultation spécialisée de génétique	
EXPLORATION DIGESTIVE	pH-métrie	Si suspicion de RGO	
	Manométrie œsophagienne		
	Transit œso-gastro-duodéal		
EXPLORATION CARDIAQUE	Échographie cardiaque	Recherche d'HTAP	1 an 6 mois si oxygénothérapie et jusqu'à 1 an après le sevrage
EXPLORATION OPHTALMOLOGIQUE	Fond d'œil, acuité visuelle, tension oculaire, vision des couleurs, +/- électrorétinogramme	Si traitement par hydroxychloroquine ou corticothérapie prolongée	6 mois

*Plus si aggravation ou si permet de guider les modifications thérapeutiques

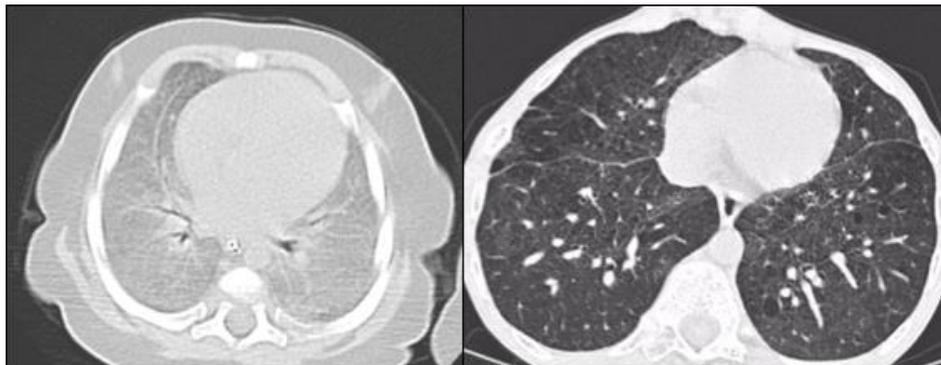
6.5 Annexe 5 : Imageries thoraciques d'enfants présentant une pathologie du surfactant alvéolaire



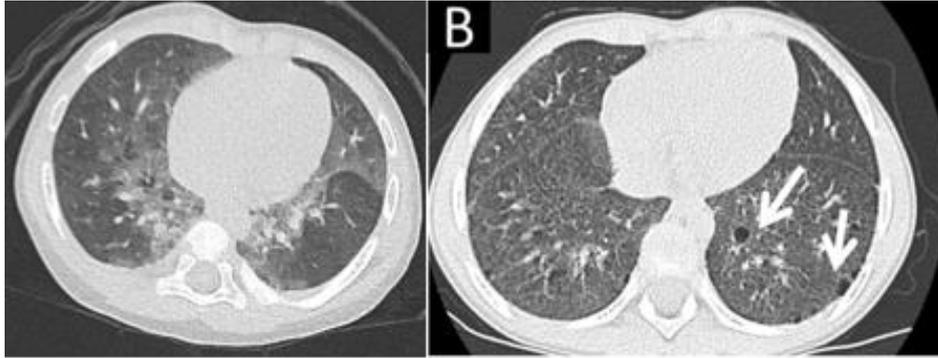
Nouveau-né avec mutations de *SFTPB*
Images du service d'imagerie de l'hôpital Armand Trousseau, Pr Ducou le Pointe



Enfants de 3 mois, 15 mois et 15 ans respectivement avec mutation de *SFTPC*
Images du service d'imagerie de l'hôpital Armand Trousseau, Pr Ducou le Pointe

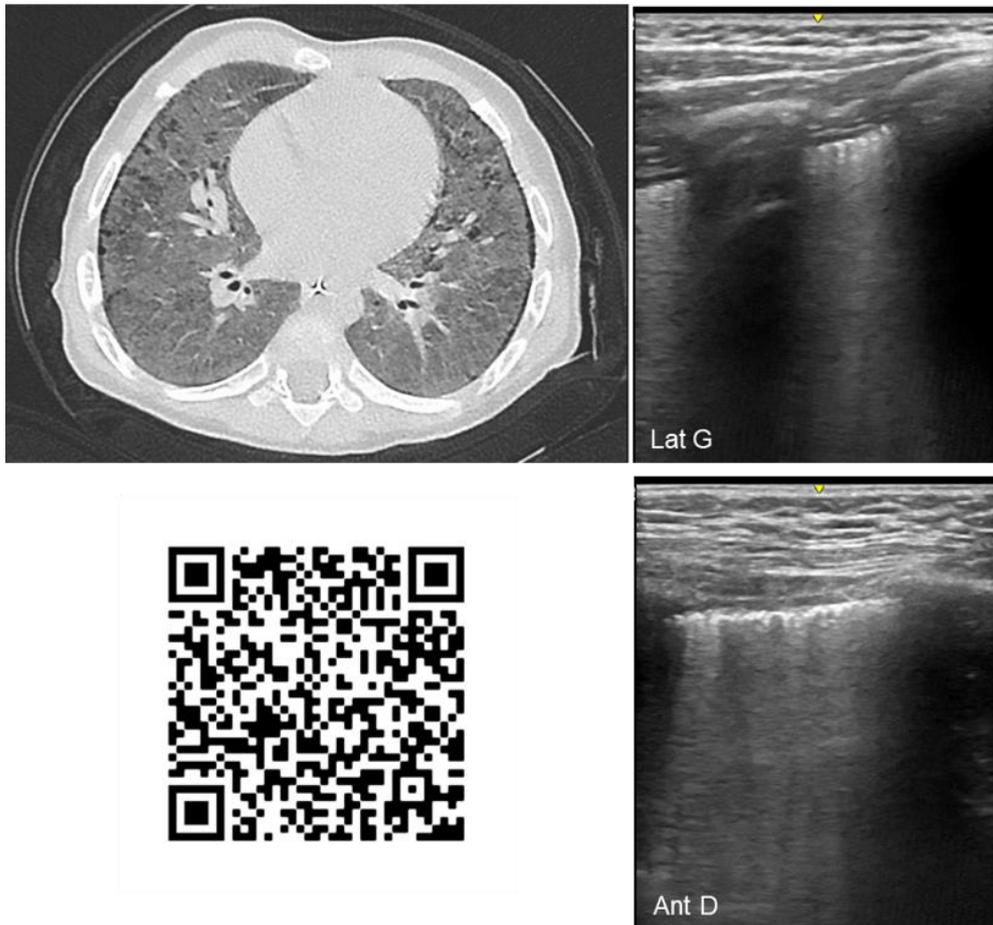


Enfant de 5 mois et 15 ans respectivement avec mutations d'*ABCA3*
Images du service d'imagerie de l'hôpital Armand Trousseau, Pr Ducou le Pointe



Enfants de 16 mois et 3 ans avec mutation de *NKX2-1*
D'après Nattes E et al. Resp Med 2017 (22) et
Images du service d'imagerie de l'hôpital Armand Trousseau, Pr Ducou le Pointe

6.6 Annexe 6 : Échographie pulmonaire d'un enfant présentant une pathologie du surfactant alvéolaire



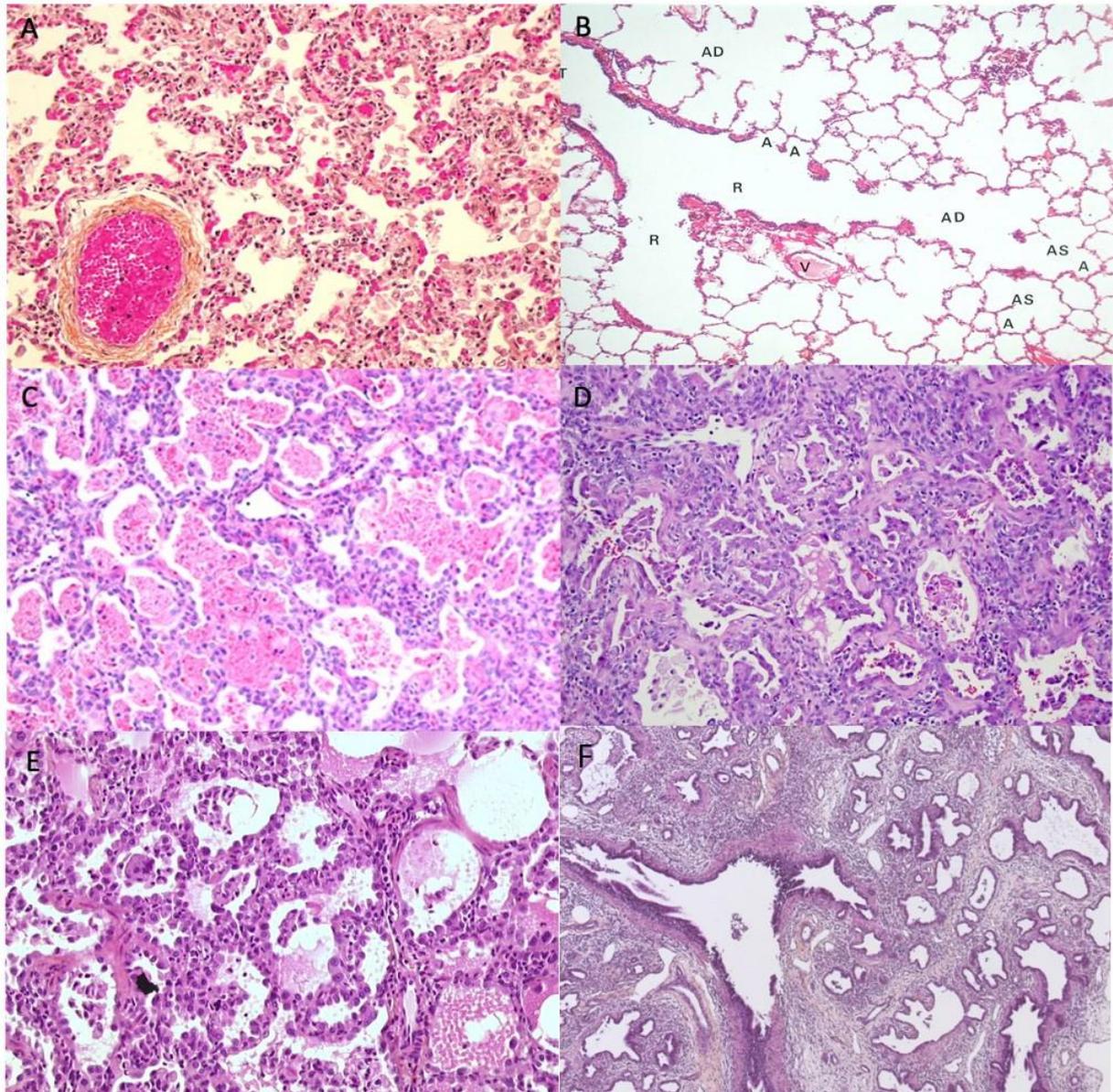
Enfant de 16 mois avec mutations d'ABCA3.

Scanner thoracique montrant des anomalies en verre dépoli diffus bilatéral et des formations kystiques infracentimétriques.

Échographie pulmonaire (vues latérale gauche (Lat G) et antérieure droite (Ant D) : présence de >3 lignes B (verticales) confluentes par espace intercostal avec aspect de « tempête de neige ». La ligne pleurale est irrégulière.

Le QR code vous permettra de regarder une vidéo de l'échographie pulmonaire de cet enfant.

6.7 Annexe 7 : Analyses tissulaires pulmonaires d'enfants présentant une pathologie du surfactant alvéolaire



Aspect du poumon normal chez un nourrisson (A) et un adulte (B) montrant la ramification des voies de conduction jusqu'aux alvéolaires où ont lieu les échanges gazeux. Biopsie pulmonaire d'un nouveau-né avec un matériel éosinophile comblant les alvéoles correspondant à une accumulation de matériel lipoprotéique (protéïnose alvéolaire) caractéristique des mutations de SFTPB (C). Biopsie pulmonaire d'un nourrisson avec un épaississement de l'interstitium pulmonaire, un collapsus alvéolaire avec des alvéoles contenant des macrophages alvéolaires et un peu de matériel lipoprotéique évocateur d'une mutation de SFTPC (D). Biopsie pulmonaire d'un nourrisson montrant des cloisons alvéolaires rigides, épaissies avec une importante hyperplasie des pneumocytes 2 évoquant des mutations d'ABCA3 (E). Biopsie pulmonaire d'un nourrisson montrant une anomalie du développement alvéolaire se rapprochant d'une PID pour laquelle l'étude génétique a montré une mutation de NKX2-1 (F).

Images du service d'anatomopathologie de l'hôpital Armand Trousseau, Pr Coulomb

7 Références bibliographiques

1. Nathan N, Berdah L, Delestrain C, Sileo C, Clement A. Interstitial lung diseases in children. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2020 Jun;49(2):103909.
2. Pérez-Gil J. Molecular interactions in pulmonary surfactant films. *Biol Neonate*. 2002;81 Suppl 1:6–15.
3. Glasser JR, Mallampalli RK. Surfactant and its role in the pathobiology of pulmonary infection. *Microbes Infect Inst Pasteur*. 2012 Jan;14(1):17–25.
4. Rooney SA, Young SL, Mendelson CR. Molecular and cellular processing of lung surfactant. *FASEB J*. 1994 Jan 9;8(12):957–67.
5. Lopez-Rodriguez E, Pérez-Gil J. Structure-function relationships in pulmonary surfactant membranes: from biophysics to therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Jun;1838(6):1568–85.
6. Nathan N, Taam RA, Epaud R, Delacourt C, Deschildre A, Reix P, et al. A national internet-linked based database for pediatric interstitial lung diseases: the French network. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:40.
7. 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.
8. Salerno T, Peca D, Menchini L, Schiavino A, Boldrini R, Esposito F, et al. Surfactant Protein C-associated interstitial lung disease; three different phenotypes of the same SFTPC mutation. *Ital J Pediatr*. 2016 Feb 29;42:23.
9. Hawkins A, Guttentag SH, Deterding R, Funkhouser WK, Goralski JL, Chatterjee S, et al. A non-BRICHOS SFTPC mutant (SP-CI73T) linked to interstitial lung disease promotes a late block in macroautophagy disrupting cellular proteostasis and mitophagy. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015 Jan 1;308(1):L33-47.
10. Avital A, Hevroni A, Godfrey S, Cohen S, Maayan C, Nusair S, et al. Natural history of five children with surfactant protein C mutations and interstitial lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Nov;49(11):1097–105.
11. 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.
12. 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.
13. Litao MKS, Hayes D, Chiwane S, Nogee LM, Kurland G, Guglani L. A novel surfactant protein C gene mutation associated with progressive respiratory failure in infancy. *Pediatr Pulmonol*. 2017 Jan;52(1):57–68.

14. Delestrain C, Simon S, Aissat A, Medina R, Decrouy X, Nattes E, et al. Deciphering the mechanism of Q145H SFTPC mutation unmasks a splicing defect and explains the severity of the phenotype. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2017;25(6):779–82.
15. Shulenin S, Noguee LM, Annilo T, Wert SE, Whitsett JA, Dean M. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med*. 2004;350(13):1296–303.
16. El Boustany P, Epaud R, Grosse C, Barriere F, Grimont-Rolland E, Carsin A, et al. Unusual long survival despite severe lung disease of a child with biallelic loss of function mutations in ABCA-3. *Respir Med Case Rep*. 2018;23:173–5.
17. Epaud R, Delestrain C, Louha M, Simon S, Fanen P, Tazi A. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome associated with ABCA3 mutations. *Eur Respir J*. 2014 Feb;43(2):638–41.
18. Wambach JA, Wegner DJ, Depass K, Heins H, Druley TE, Mitra RD, et al. Single ABCA3 mutations increase risk for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2012 Dec;130(6):e1575-1582.
19. Devriendt K, Vanhole C, Matthijs G, de Zegher F. Deletion of thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. *N Engl J Med*. 1998;338(18):1317–8.
20. 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 NKX2-1. *Chest*. 2013 Sep;144(3):794–804.
21. Jovien S, Borie R, Doummar D, Clement A, Nathan N. Respiratory Distress, Congenital Hypothyroidism and Hypotonia in a Newborn. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2016;92(3):188–91.
22. Nattes E, Lejeune S, Carsin A, Borie R, Gibertini I, Balinotti J, et al. Heterogeneity of lung disease associated with NK2 homeobox 1 mutations. *Respir Med*. 2017 Aug;129:16–23.
23. 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. *Am J Hum Genet*. 2009;84(1):52–9.
24. Coghlan MA, Shifren A, Huang HJ, Russell TD, Mitra RD, Zhang Q, et al. Sequencing of idiopathic pulmonary fibrosis-related genes reveals independent single gene associations. *BMJ Open Respir Res*. 2014;1(1):e000057.
25. van Moorsel CHM, Ten Klooster L, van Oosterhout MFM, de Jong PA, Adams H, Wouter van Es H, et al. SFTPA2 Mutations in Familial and Sporadic Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Nov 15;192(10):1249–52.
26. Doubková M, Staňo Kozubík K, Radová L, Pešová M, Trizuljak J, Pál K, et al. A novel germline mutation of the SFTPA1 gene in familial interstitial pneumonia. *Hum Genome Var*. 2019;6:12.
27. Legendre M, Butt A, Borie R, Debray M-P, Bouvry D, Filhol-Blin E, et al. Functional assessment and phenotypic heterogeneity of SFTPA1 and

- SFTPA2 mutations in interstitial lung diseases and lung cancer. *Eur Respir J.* 2020 Aug 27;
28. Nathan N, Giraud V, Picard C, Nunes H, Dastot-Le Moal F, Copin B, et al. Germline SFTPA1 mutation in familial idiopathic interstitial pneumonia and lung cancer. *Hum Mol Genet.* 2016 Jan 19;25(8):1457–67.
 29. Dinwiddie R, Sharief N, Crawford O. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34(1):23–9.
 30. Nathan N, Borensztajn K, Clement A. Genetic causes and clinical management of pediatric interstitial lung diseases. *Curr Opin Pulm Med.* 2018 May;24(3):253–9.
 31. Garcia CK. Idiopathic pulmonary fibrosis: update on genetic discoveries. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8(2):158–62.
 32. Nogee LM, de Mello DE, Dehner LP, Colten HR. Brief report: deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 1993;328(6):406–10.
 33. 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. *J Pediatr.* 2017 May;184:157-164.e2.
 34. Olmeda B, García-Álvarez B, Pérez-Gil J. Structure-function correlations of pulmonary surfactant protein SP-B and the saposin-like family of proteins. *Eur Biophys J EBJ.* 2013 Mar;42(2–3):209–22.
 35. Willander H, Askarieh G, Landreh M, Westermark P, Nordling K, Keränen H, et al. High-resolution structure of a BRICHOS domain and its implications for anti-amyloid chaperone activity on lung surfactant protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Feb 14;109(7):2325–9.
 36. 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.
 37. Zhou W, Zhuang Y, Sun J, Wang X, Zhao Q, Xu L, et al. Variants of the ABCA3 gene might contribute to susceptibility to interstitial lung diseases in the Chinese population. *Sci Rep.* 2017 Jun 22;7(1):4097.
 38. Campo I, Zorzetto M, Mariani F, Kadija Z, Morbini P, Dore R, et al. A large kindred of pulmonary fibrosis associated with a novel ABCA3 gene variant. *Respir Res.* 2014 Apr 15;15:43.
 39. 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.
 40. Höppner S, Kinting S, Torrano AA, Schindlbeck U, Bräuchle C, Zarbock R, et al. Quantification of volume and lipid filling of intracellular vesicles carrying the ABCA3 transporter. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2017 Dec;1864(12):2330–5.

41. Schindlbeck U, Wittmann T, Höppner S, Kinting S, Liebisch G, Hegermann J, et al. ABCA3 missense mutations causing surfactant dysfunction disorders have distinct cellular phenotypes. *Hum Mutat.* 2018;39(6):841–50.
42. Hoover RR, Floros J. Organization of the human SP-A and SP-D loci at 10q22-q23. Physical and radiation hybrid mapping reveal gene order and orientation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1998;18(3):353–62.
43. Silveyra P, Floros J. Genetic complexity of the human surfactant-associated proteins SP-A1 and SP-A2. *Gene.* 2013 Dec 1;531(2):126–32.
44. 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.
45. de Blic J, Delacourt C. Pneumopathies interstitielles de l'enfant. In: *Pneumologie Pédiatrique.* Flammarion; 2017.
46. Vece TJ, Young LR. Update on Diffuse Lung Disease in Children. *Chest.* 2016 Mar;149(3):836–45.
47. Hime NJ, Zurynski Y, Fitzgerald D, Selvadurai H, Phu A, Deverell M, et al. Childhood interstitial lung disease: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2015 Dec;50(12):1383–92.
48. Fan LL, Dishop MK, Galambos C, Askin FB, White FV, Langston C, et al. Diffuse Lung Disease in Biopsied Children 2-18 Years of Age: Application of the chILD Classification Scheme. *Ann Am Thorac Soc.* 2015 Aug 20;12(10):1498–505.
49. Clement A, Nathan N, Epaud R, Fauroux B, Corvol H. Interstitial lung diseases in children. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:22.
50. 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 Aug 1;188(3):376–94.
51. Kuo CS, Young LR. Interstitial lung disease in children. *Curr Opin Pediatr.* 2014 Jun;26(3):320–7.
52. Sileo C, Ducou-le-Pointe H. Exploration du thorax en haute résolution (en imagerie pédiatrique). In: *Scanner en pratique.* Société française de Radiologie; 2015. p. 187.
53. Lucaya J, Ducou-le-Pointe H. High-Resolution CT of the lung in Children. In: *Pediatric Chest Imaging.* Lucaya J and Strife JL Editors; 2008. p. 78–121.
54. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008 Mar;246(3):697–722.
55. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2012 Aug 4;380(9840):499–505.

56. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ*. 2013 May 21;346:f2360.
57. Brody AS, Guillerman RP. Don't let radiation scare trump patient care: 10 ways you can harm your patients by fear of radiation-induced cancer from diagnostic imaging. *Thorax*. 2014 Aug;69(8):782–4.
58. Guillerman RP. Imaging of Childhood Interstitial Lung Disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2010 Mar;23(1):43–68.
59. Clement A, ERS Task Force. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur Respir J*. 2004 Oct;24(4):686–97.
60. Kang M-J, Park CM, Lee C-H, Goo JM, Lee HJ. Dual-energy CT: clinical applications in various pulmonary diseases. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2010 May;30(3):685–98.
61. Vrielynck S, Mamou-Mani T, Emond S, Scheinmann P, Brunelle F, de Blic J. Diagnostic value of high-resolution CT in the evaluation of chronic infiltrative lung disease in children. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Sep;191(3):914–20.
62. Long FR, Castile RG. Technique and clinical applications of full-inflation and end-exhalation controlled-ventilation chest CT in infants and young children. *Pediatr Radiol*. 2001 Jun;31(6):413–22.
63. Mechri M, Epaud R, Emond S, Coulomb A, Jaubert F, Tarrant A, et al. Surfactant protein C gene (SFTPC) mutation-associated lung disease: high-resolution computed tomography (HRCT) findings and its relation to histological analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Oct;45(10):1021–9.
64. Delle Sedie A, Doveri M, Frassi F, Gargani L, D'Errico G, Pepe P, et al. Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: a useful tool to detect lung interstitial fibrosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Oct;28(5 Suppl 62):S54.
65. 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).
66. Amsallem F, Gauthier R, Ramonatxo M, Counil F, Voisin M, Denjean A, et al. [Respiratory function testing in infants: recommendations on normal values]. *Rev Mal Respir*. 2008 Apr;25(4):405–32.
67. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012 Dec;40(6):1324–43.
68. Beydon N. [PFTing in children aged 3-5 years : which material, which measurements]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2010 Apr;17(4):442–5.

69. Hughes JMB, Pride NB. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DL(CO)) in relation to its KCO and VA components. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jul 15;186(2):132–9.
70. Klepper SE, Muir N. Reference values on the 6-minute walk test for children living in the United States. *Pediatr Phys Ther Off Publ Sect Pediatr Am Phys Ther Assoc*. 2011;23(1):32–40.
71. Kim Y-J, Christoph K, Yu Z, Eigen H, Tepper RS. Pulmonary diffusing capacity in healthy African-American and Caucasian children. *Pediatr Pulmonol*. 2016 Jan;51(1):84–8.
72. Picinin IF de M, Camargos PAM, Marguet C. Cell profile of BAL fluid in children and adolescents with and without lung disease. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. 2010 Jun;36(3):372–85.
73. Dishop MK. Paediatric interstitial lung disease: classification and definitions. *Paediatr Respir Rev*. 2011 Dec;12(4):230–7.
74. de Blic J, Midulla F, Barbato A, Clement A, Dab I, Eber E, et al. Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 2000 Jan;15(1):217–31.
75. Clement A, Chadelat K, Masliah J, Housset B, Sardet A, Grimfeld A, et al. A controlled study of oxygen metabolite release by alveolar macrophages from children with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1987 Dec;136(6):1424–8.
76. Ratjen F, Bredendiek M, Brendel M, Meltzer J, Costabel U. Differential cytology of bronchoalveolar lavage fluid in normal children. *Eur Respir J*. 1994 Oct;7(10):1865–70.
77. Midulla F, Villani A, Merolla R, Bjermer L, Sandstrom T, Ronchetti R. Bronchoalveolar lavage studies in children without parenchymal lung disease: cellular constituents and protein levels. *Pediatr Pulmonol*. 1995 Aug;20(2):112–8.
78. Tessier V, Chadelat K, Baculard A, Housset B, Clement A. BAL in children: a controlled study of differential cytology and cytokine expression profiles by alveolar cells in pediatric sarcoidosis. *Chest*. 1996 Jun;109(6):1430–8.
79. Hamvas A, Deterding R, Balch WE, Schwartz DA, Albertine KH, Whitsett JA, et al. Diffuse lung disease in children: summary of a scientific conference. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Apr;49(4):400–9.
80. Epaud R, Jonard L, Ducou-le-Pointe H, Delestrain C, Fanen P, Guillot L, et al. [Genetic disorders of surfactant]. *Arch Pediatr*. 2012;19(2):212–9.
81. Borie R, Kannengiesser C, Gouya L, Dupin C, Amselem S, Ba I, et al. Pilot experience of multidisciplinary team discussion dedicated to inherited pulmonary fibrosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 03;14(1):280.
82. Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l’information de la parentèle dans le cadre d’un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale [Internet]. *Journal Officiel de la République Française n°0143* du 22 juin 2013 page 10403

texte n° 4; 2013. Available from:
<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2013/6/20/AFSP1311381D/jo/texte>

83. Braun S, Ferner M, Kronfeld K, Griese M. Hydroxychloroquine in children with interstitial (diffuse parenchymal) lung diseases. *Pediatr Pulmonol*. 2015 Apr;50(4):410–9.
84. Thouvenin G, Nathan N, Epaud R, Clement A. Diffuse parenchymal lung disease caused by surfactant deficiency: dramatic improvement by azithromycin. *BMJ Case Rep*. 2013;2013.
85. Hayes D Jr, Lloyd EA, Fitch JA, Bush A. ABCA3 Transporter Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(8):807.
86. 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]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2012 May;19(5):528–36.
87. Clement A, de Blic J, Epaud R, Galeron L, Nathan N, Hadchouel A, et al. Management of children with interstitial lung diseases: the difficult issue of acute exacerbations. *Eur Respir J*. 2016 Dec;48(6):1559–63.
88. Williamson M, Wallis C. Ten-year follow up of hydroxychloroquine treatment for ABCA3 deficiency. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Mar;49(3):299–301.
89. Manali ED, Legendre M, Nathan N, Kannengiesser C, Coulomb-L’Hermine A, Tsiligiannis T, et al. Bi-allelic missense ABCA3 mutations in a patient with childhood ILD who reached adulthood. *ERJ Open Res [Internet]*. 2019 Jul 22 [cited 2020 May 4];5(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6646961/>
90. Griese M, Köhler M, Witt S, Sebah D, Kappler M, Wetzke M, et al. Prospective evaluation of hydroxychloroquine in pediatric interstitial lung diseases: Study protocol for an investigator-initiated, randomized controlled, parallel-group clinical trial. *Trials [Internet]*. 2020 [cited 2020 May 4];21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118852/>
91. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF, American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386–94.
92. Rosenbaum JT, Costenbader KH, Desmarais J, Ginzler EM, Fett N, Goodman SM, et al. ACR, AAD, RDS, and AAO 2020 Joint Statement on Hydroxychloroquine Use with Respect to Retinal Toxicity. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2021 Feb 9;
93. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Feb;8(2):147–57.
94. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019 Oct 31;381(18):1718–27.

95. Kinting S, Höppner S, Schindlbeck U, Forstner ME, Harfst J, Wittmann T, et al. Functional rescue of misfolding ABCA3 mutations by small molecular correctors. *Hum Mol Genet.* 2018 15;27(6):943–53.
96. Kinting S, Li Y, Forstner M, Delhommel F, Sattler M, Griese M. Potentiation of ABCA3 lipid transport function by ivacaftor and genistein. *J Cell Mol Med.* 2019 Aug;23(8):5225–34.
97. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax.* 2008 Sep;63 Suppl 5:v1-58.
98. Liu J-R, Xu X-F, Zhou C-J, Yang H-M, Zhao S-Y. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia due to gastroesophageal reflux. *Pediatrics.* 2015 Jun;135(6):e1510-1513.
99. Andersen C, Mellekjær S, Hilberg O, Bendstrup E. NT-proBNP <95 ng/l can exclude pulmonary hypertension on echocardiography at diagnostic workup in patients with interstitial lung disease. *Eur Clin Respir J.* 2016;3:32027.
100. Olson AL, Brown KK, Swigris JJ. Understanding and optimizing health-related quality of life and physical functional capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Patient Relat Outcome Meas.* 2016;7:29–35.
101. Niemitz M, Schwerk N, Goldbeck L, Griese M. Development and validation of a health-related quality of life questionnaire for pediatric patients with interstitial lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 2018 Apr 23;
102. Lauby C, Boelle P-Y, Abou Taam R, Bessaci K, Brouard J, Dalphin M-L, et al. Health-related quality of life in infants and children with interstitial lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(6):828–36.
103. Dournes G, Grodzki D, Macey J, Girodet P-O, Fayon M, Chateil J-F, et al. Quiet Submillimeter MR Imaging of the Lung Is Feasible with a PETRA Sequence at 1.5 T. *Radiology.* 2015 Jul;276(1):258–65.
104. Soares JJ, Deutsch GH, Moore PE, Fazili MF, Austin ED, Brown RF, et al. Childhood interstitial lung diseases: an 18-year retrospective analysis. *Pediatrics.* 2013 Oct;132(4):684–91.
105. Spagnolo P, Griese M, Cocconcelli E, Bernardinello N, Bush A. Abandoning developmental silos: what can paediatricians and adult interstitial lung disease physicians learn from each other? *Curr Opin Pulm Med.* 2019 May 28;