

Apport du lavage broncho-alvéolaire dans la protéinose alvéolaire primitive de l'enfant

Contribution of bronchoalveolar lavage in pulmonary alveolar proteinosis in children

S. Hamouda¹, M. Brika¹, S. Ben Khalifa², N. Ben Jaballah³, F. Tinsa¹, Kh. Boussetta¹

¹ Service de Médecine Infantile B, Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis

² Service d'Anesthésie et de Réanimation Pédiatriques, Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis

³ Service de Réanimation Polyvalente Pédiatriques, Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis

Résumé

Introduction : La protéinose alvéolaire pulmonaire (PAP) est une pathologie pulmonaire rare en pédiatrie. Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) a un double rôle : diagnostique et thérapeutique. Nous étudions son apport à travers deux cas pédiatriques de PAP pris en charge à l'hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis.

Observations : Nos deux patientes étaient âgées de trois et de neuf mois. La PAP était découverte à l'occasion d'une pneumopathie trainante et oxygène-dépendante, dans le premier cas, et de broncho-pneumopathies récidivantes dans le deuxième cas. L'imagerie thoracique a révélé des lésions alvéolo-interstitielles diffuses. Le LBA était en faveur d'une PAP. L'enquête étiologique était négative permettant de retenir l'origine primitive. Après quatre LBA thérapeutiques, la première patiente était guérie avec un recul évolutif de six ans. La deuxième, âgée actuellement de quatre ans, a bénéficié de huit LBA thérapeutiques. Elle est hypotrophe et encore oxygène-dépendante. Ses lésions tomodensitométriques sont stables.

Conclusion : Le seul traitement efficace de la PAP reste le LBA thérapeutique, un geste invasif nécessitant une collaboration multidisciplinaire étroite.

Abstract:

Introduction: Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare lung disease in children. The bronchoalveolar lavage (BAL) has a diagnostic and a therapeutic role. We describe its benefits in two pediatric PAP cases managed in the Children's hospital of Tunis.

Observations: The first patient was three-month-old and presented oxygen-dependent persistent pneumonia. The second patient was nine-month-old and presented recurrent respiratory tract infections in the second case. Thoracic imaging revealed diffuse alveolar and interstitial lesions. BAL showed PAP. The etiological investigation was negative, suggesting a primitive origin in the two cases. On the follow-up, the first patient was cured after four therapeutic BAL. Eight therapeutic BAL were performed in the second patient. At the age of four years, she has a failure to thrive and was depended on oxygen. Her chest CT scan lesions are stable.

Conclusion: The only effective treatment for PAP remains the therapeutic BAL, an invasive procedure requiring close multidisciplinary collaboration.

Mots clés : Protéinose alvéolaire pulmonaire ; Enfant ; Lavage broncho-pulmonaire ; Traitement.

Keywords : Pulmonary alveolar proteinosis; Child; Bronchoalveolar lavage, Treatment.

Auteur correspondant :

Dr. S Hamouda / Mail : samia.hamouda@gmail.com

Introduction

La protéinose alvéolaire pulmonaire (PAP) est une pathologie pulmonaire rare et peu connue. Elle est caractérisée par l'accumulation intra-alvéolaire de protéines et de lipides du surfactant réduisant les échanges gazeux. Elle se manifeste dans les cas les plus sévères par une insuffisance respiratoire chronique. Chez l'enfant, on distingue les PAP congénitales d'évolution fatale et les PAP à révélation postnatale (primitive ou secondaire) dont l'évolution est polymorphe, allant des formes asymptomatiques aux défaillances respiratoires graves [1,2]. Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) est essentiel aussi bien pour le diagnostic que pour le traitement. En effet, d'une part, l'aspect lactescent du liquide du LBA est caractéristique de la PAP. L'analyse anatomopathologique de ce liquide confirme la maladie. D'autre part, le LBA thérapeutique répété est le seul traitement des formes symptomatiques [1,3]. Nous étudions l'apport de cet examen à travers deux cas pédiatriques de PAP pris en charge à l'hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis.

Observation n°1

H.S., une fille âgée de trois mois, était adressée pour une pneumopathie bilatérale hypoxémiante, évoluant depuis l'âge de 40 jours malgré une antibiothérapie à large spectre. Elle était issue d'un mariage non consanguin et n'avait pas d'antécédents particuliers. L'examen physique a trouvé une apyrexie, une hypotrophie sévère (poids à 3850g (-3 DS), taille à 54 cm (-2DS)), une polypnée à 85 cycles/min, une saturation en oxygène égal à 91% en air ambiant et à 95% sous 2 l/min d'oxygène, et une auscultation cardio-pulmonaire normale. Le reste de l'examen était normal. La radiographie du thorax a montré un aspect voilé des deux champs pulmonaires avec des opacités alvéolaires bilatérales et basales.



a



b



c

Figure 1 : Données de l'imagerie thoracique et du lavage broncho-alvéolaire : aspect voilé des poumons avec des opacités basales à la radiographie du thorax (a), verre dépoli bilatéral, infiltrat alvéolaire, et micronodules centro-lobulaires au scanner thoracique (b), aspect franchement laiteux du liquide du lavage broncho-alvéolaire (tube à droite) (c).

Le scanner thoracique a objectivé un verre dépoli bilatéral notamment aux segments postérieurs du lobe supérieur droit et du culmen et des deux lobes inférieurs avec des micronodules centro-lobulaires au niveau du lobe moyen et de la lingula (Figure 1b). Les premières explorations de cette pneumopathie interstitielle chronique à début précoce étaient revenues normales : test de la sueur, échographie cardiaque, bilan de l'immunité humorale et cellulaire, sérologie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et chromatographie des acides aminés et des acides organiques. La fibroscopie bronchique était normale. Le LBA a trouvé un liquide franchement lactescent (Figure 1c). L'étude anatomopathologique de ce liquide a conclu à une hyper-cellularité à 2 100 000/mm³, une élévation du taux des polynucléaires, et surtout à la présence de nombreux macrophages spumeux prenant la coloration Periodic Acid Schiff (PAS).

Tableau I Résultats de l'étude anatomopathologique du liquide du lavage broncho-alvéolaire

Etude anatomopathologique	Observation n°1	Observation n°2
Compte cellulaire (éléments /mm ³)	2 100 000	1 745 000
Macrophages (%)	90,8	53,6
Lymphocytes (%)	1,8	1,4
Polynucléaires neutrophiles (%)	7,2	43,6
Polynucléaires éosinophiles (%)	0,2	1,4
Coloration Periodic Acid Schiff (PAS)	Nombreux macrophages spumeux PAS+	Nombreux macrophages spumeux PAS+

Le diagnostic de PAP était ainsi retenu. L'étude génétique n'a pas retrouvé de mutation des protéines du surfactant. Le traitement par des LBA thérapeutiques a été débuté à l'âge de cinq mois.

Chaque séance se déroulait au bloc opératoire sous anesthésie générale. Elle traitait un poumon à la fois. Tous les lobes du poumon étaient successivement lavés par un volume total égal à 150 ml/kg de sérum physiologique maintenu à 37°C. En postopératoire, le nourrisson séjournait en réanimation durant deux à quatre jours pour une ventilation mécanique. Les opérations étaient espacées de trois à six mois en fonction de l'état clinique de la patiente et de la disponibilité du bloc opératoire et d'une place en réanimation. Au bout de quatre LBA thérapeutiques, soit à l'âge de 23 mois, H.S. était sevrée de l'oxygène avec un examen clinique et un enregistrement de la saturation nocturne en oxygène normaux. Actuellement, elle a six ans et demi. Elle est eutrophique et asymptomatique. Son scanner thoracique est normal.

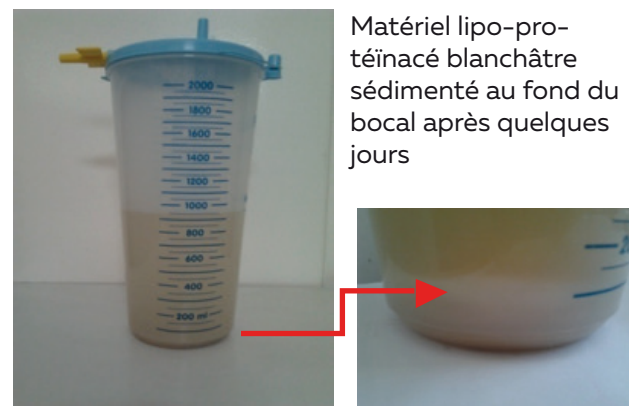
Observation n°2

B.B.D., une fille âgée de neuf mois, était hospitalisée pour une exploration de broncho-pneumopathies récidivantes. Elle n'avait pas d'antécédents particuliers hormis des parents consanguins de premier degré. Depuis l'âge de deux mois, elle présentait des épisodes récurrents de dyspnée +/- sifflante avec une polypnée persistante en inter-critique. A quatre mois, elle était mise sous une corticothérapie inhalée sans résultat. L'examen physique a trouvé un nourrisson apyrétique et hypotrophe (poids à 6500 g (-2 DS), taille à 70 cm (M)). La fréquence respiratoire était égale à 63 c/min, et la saturation en oxygène à 94% en air ambiant. L'auscultation pulmonaire a noté quelques râles crépitants bilatéraux. Le reste de l'examen était normal. L'imagerie thoracique a révélé un syndrome interstitiel réticulaire et un infiltrat alvéolaire diffus prédominants au niveau des lobes inférieurs (Figure 2a).



a

Le test de la sueur était négatif. L'échographie cardiaque était normale, de même que le bilan immunitaire, la sérologie du VIH, et la chromatographie des acides aminés et des acides organiques. La fibroscopie bronchique a trouvé une légère inflammation bronchique. Le LBA a mis en évidence à un liquide d'aspect trouble, une hyper-cellularité à 1 745 000/mm³, une formule à polynucléaires neutrophiles (43,6%), et la présence de nombreux macrophages à cytoplasme spumeux prenant la coloration PAS (Tableau 1). La culture du liquide était revenue positive à Haemophilus influenzae. Le diagnostic de PAP primitive a été retenu, associé à une surinfection pulmonaire. L'étude génétique n'a pas trouvé de mutation. Le traitement par des LBA thérapeutiques a débuté à l'âge de 19 mois, le nourrisson ayant été perdu de vue durant neuf mois. Actuellement, B.B.D. a quatre ans. Elle a eu huit LBA thérapeutiques à des intervalles variables de trois à six mois (Figure 2b).



b

Figure 2 : Données de l'imagerie thoracique et du lavage broncho-alvéolaire : syndrome interstitiel avec un infiltrat alvéolaire diffus au scanner thoracique (a), Liquide recueilli après un lavage broncho-alvéolaire thérapeutique et dépôt de matériel lipo-protéïnacé (b).

Elle pèse 12 kg (-2 DS) et mesure 92 cm (-2 DS). Elle a un hippocratisme digital et elle est sous oxygénothérapie de longue durée. Les lésions tomométriques sont stables.

Discussion

Le LBA était d'un grand apport pour nos deux patientes. Il a permis le diagnostic de la PAP, et ce de façon précoce à l'âge de trois mois dans l'observation n°1. Il a également contribué à la guérison de la première patiente et à la stabilisation des lésions radiologiques de la deuxième. Ces cas représentent les premiers cas pris en charge intégralement à l'hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis. Le suc-

cès du LBA thérapeutique, un geste lourd à réaliser et à gérer, revient à la collaboration étroite entre le pneumo-pédiatre, le médecin anesthésiste-réanimateur, le réanimateur, et les équipes soignantes. En Tunisie, trois cas pédiatriques antérieurs ont été rapportés [4,5]. Ils étaient pris en charge par des pneumologues d'adultes. Un patient âgé de trois mois, et ayant une PAP sévère et précoce, était décédé après trois LBA thérapeutiques. Les deux autres cas étaient frère et sœur. La fille était âgée de quatre ans au moment du diagnostic. Elle s'est améliorée sur le plan respiratoire après une série de six lavages. Le garçon, âgé de deux ans, était asymptomatique au moment du diagnostic et au cours du suivi.

La PAP est une cause rare et méconnue de pneumopathie interstitielle chronique chez l'enfant. Elle est secondaire à l'accumulation de matériel protéique et lipidique du surfactant dans les alvéoles [1]. Les PAP à révélation immédiate dès la naissance sont liées à des erreurs innées du métabolisme du surfactant. Elles sont d'évolution rapidement fatale en l'absence de transplantation pulmonaire [1,2]. Les PAP à début postnatal sont soit primitives soit secondaires. Les PAP secondaires sont essentiellement causées par l'intolérance aux protéines dibasiques, le déficit immunitaire congénital cellulaire, le déficit immunitaire acquis par le VIH, les hémopathies, l'anémie sidéroblastique, les infections à *Pneumocystis carinii*, et la dermatomyosite [1,2]. Les PAP primitives sont auto-immunes ou génétiques. L'origine auto-immune est en rapport avec la présence d'auto-anticorps dirigés contre le GM-CSF, facteur de croissance de la lignée granuleuse et monocytaire. Cette forme est surtout rencontrée chez l'adulte [2]. L'hypothèse génétique était avancée devant la constatation de formes familiales et d'une incidence particulièrement élevée de la PAP en l'île de la Réunion. L'anomalie génétique causale dans ce pays vient d'être découverte. Il s'agit de la mutation de la methionyl-tRNA synthetase [6]. Nos deux cas de PAP correspondaient à la forme primitive à révélation postnatale.

La symptomatologie clinique de la PAP est variable. Le patient peut être asymptomatique, ou présenter une toux, une dyspnée, une polypnée chronique, une cyanose, une hypotrophie, un hypocratisme digital, voire une insuffisance respiratoire chronique [7]. Etant donné que ces manifestations sont peu spécifiques, et que la PAP est une maladie rare et méconnue, le diagnostic positif de la maladie est le plus souvent tardif, comme était le cas de l'observation n°2.

La radiographie du thorax montre des opacités alvéolo-interstitielles diffuses, bilatérales et symétriques associées à des zones de condensation [1,2]. A la tomodynamométrie, les aspects les plus fréquents sont les images en verre dépoli et le comblement alvéolaire, comme dans nos obser-

vations. La caractéristique principale, détectée par des équipes expérimentées, est la superposition d'épaississements septaux et de lignes intra-lobulaires sur les opacités en verre dépoli, réalisant l'aspect de « crazy paving ». Des lésions réticulo-micro-nodulaires secondaires au remplissage des alvéoles par le matériel lipo-protéinacé peuvent également s'observer. Toutes ces anomalies radiologiques prédominent d'abord au niveau des bases, puis s'étendent progressivement vers les sommets [8].

Le LBA est l'outil diagnostique clé de la PAP. Il permet de supplanter la réalisation d'une biopsie pulmonaire, habituellement nécessaire dans les pneumopathies interstitielles chroniques chez l'enfant. Typiquement, le LBA révèle un aspect macroscopique laiteux du liquide recueilli, et le matériel lipo-protéinacé présent à l'extérieur et à l'intérieur des macrophages prend la coloration PAS. Les macrophages sont volumineux et spumeux. L'analyse cytologique du liquide du LBA ne montre pas de profil particulier au cours de la PAP en dehors d'une hyper-cellularité associée généralement à une lymphocytose [9]. Chez notre première patiente, l'aspect franchement lactescent du liquide du LBA a rapidement orienté le diagnostic. Dans l'observation n°2, il y avait une neutrophilie importante, expliquée par la présence concomitante d'une surinfection pulmonaire à *Haemophilus influenzae*. Par ailleurs, l'étude en microscopie électronique, dans des laboratoires spécialisés, montre un aspect pseudo-myélinique concentrique en bulbe d'oignon des feuillettes lipidiques du matériel lipo-protéinacé amorphe [10].

À ce jour, le traitement repose sur les LBA thérapeutiques, proposés initialement par Ramirez en 1965. Ils représentent la seule arme thérapeutique ayant démontré son efficacité. Leur but est d'éliminer le matériel qui comble les espaces aériens distaux et de restaurer la perméabilité de la barrière alvéolo-capillaire afin d'assurer une hémotose correcte [7,10]. Le LBA thérapeutique est pratiqué sous anesthésie générale. C'est un geste lourd, non dénoué de risque (désaturation, fuite contrôlée, pneumothorax, convulsion, hyperthermie, hémorragie alvéolaire). Il nécessite une coopération continue entre l'endoscopique et l'anesthésiste-réanimateur. Un seul poumon est lavé par séance avec un volume total de sérum physiologique de 150 ml/kg [3,11]. Chez nos patientes, les difficultés étaient surtout liées à la disponibilité à la fois du bloc opératoire et d'une place en réanimation pour une ventilation assistée en postopératoire. Ces conditions expliquaient la variabilité des délais entre les différentes séances. Dans la littérature, il n'y a pas de règle quand à la durée de cet intervalle. Les lavages sont réalisés initialement de façon rapprochée jusqu'à stabilisation de la maladie, puis à la demande [3].

D'autres alternatives techniques, telles que le LBA

thérapeutique sous circulation extracorporelle et la ventilation liquide partielle par du perfluorocarbonate, ont été pratiquées chez l'adulte, mais étaient inefficaces chez l'enfant. Le GM-CSF en injection sous-cutanée ou en aérosol est réservé aux formes auto-immunes réfractaires observées chez l'adulte. La transplantation pulmonaire comporte le risque de récurrence [1,2,10].

L'efficacité immédiate du lavage se traduit par un éclaircissement progressif du recueil au cours de l'opération. Son efficacité à moyen et long terme est jugée sur la diminution de la fréquence respiratoire, la réduction des besoins en oxygène, et sur la reprise de la courbe pondérale [3]. Dans la série pédiatrique d'Asmar et al [7], elle était constatée dès le premier mois et augmentait avec le temps. Le nombre de LBA thérapeutiques nécessaires pour stabiliser la maladie est variable suivant les patients (2 à 16 séances) [1,4]. Quatre lavages ont suffi pour guérir notre première patiente. La deuxième en a reçu huit à ce jour, d'autres séances lui sont indispensables pour obtenir une amélioration clinique, et surtout le sevrage en oxygène.

L'évolution de la PAP chez l'enfant est très variable allant de la guérison jusqu'à la stabilisation des images radiologiques, ou encore la persistance des manifestations respiratoires à l'effort et le décès [4,5,7]. Celui-ci survient le plus souvent dans la première année suivant le diagnostic à l'occasion d'une infection pulmonaire sévère. Le taux de mortalité reste élevé allant de 20% à 75% [1,2]. L'étude des facteurs de risque de mauvaise réponse au traitement n'est pas concluante. Certains avancent le retard diagnostique et la mauvaise compliance des familles [7]. Ces mêmes facteurs ont retardé le traitement chez notre deuxième patiente et pourraient expliquer l'évolution de sa maladie. D'autres suggèrent des déficits qualitatifs et quantitatifs constitutionnels différents des protéines du surfactant [3].

Conclusion :

Le LBA est un outil incontournable dans la PAP. Son intérêt est double. Il permet le diagnostic de la maladie et épargne au patient des moyens plus invasifs comme la biopsie pulmonaire. Le LBA thérapeutique itératif reste le seul moyen efficace pour guérir ou stabiliser la PAP chez l'enfant. Cependant, il est difficile et requiert une collaboration multidisciplinaire étroite.

Références :

- [1] De Blic J. Pulmonary alveolar proteinosis in children. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5: 316-22.
- [2] Jouneau S, Kerjouan M, Briens E, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Rev Mal Respir* 91-975 :31 ;2014.

- [3] Tabatabaei SA, Karimi A, Tabatabaei SR, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in children: a case series. *J Res Med Sci* 2010; 15: 120-4.
- [4] Halioui-Louhaichi S, Ben Hariz M, Hamzaoui A, et al. La protéinose alvéolaire pulmonaire de l'enfant : A propos d'une observation familiale. *Tun Med* 2005; 83: 488-91.
- [5] Hammami S, Harrathi K, Lajmi K, Hadded S, Ben Meriem C, Gueddiche MN. Congenital Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Case Rep Pediatr* 2013; Article ID 2 ,764216 pages.
- [6] Hadchouel A, Wieland T, Griese M, et al. Biallelic Mutations of Methionyl-tRNA Synthetase Cause a Specific Type of Pulmonary Alveolar Proteinosis Prevalent on Reunion Island. *Am J Hum Genet* ;2015 831-826 :96.
- [7] Asmar E, Abou-Taam R, Desse B, De Blic J .Efficacité du lavage broncho-alvéolaire thérapeutique sur l'évolution de la protéinose alvéolaire pulmonaire chez l'enfant. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* ; 2006 601-588 :46.
- [8] Berteloot L, Abou-Taam R, Emond-Gonsard S, et al. Primary pulmonary alveolar proteinosis: computed tomography features at diagnosis. *Pediatr Radiol* 802-795 :44 ;2014.
- [9] Suzuki T, Sakagami T, Young L.R., et al. Hereditary Pulmonary Alveolar Proteinosis: Pathogenesis, Presentation, Diagnosis, and Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*, 1304-1292 :182 ;2010.
- [10] Campo I, Kadija Z, Mariani F, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: diagnostic and therapeutic challenges. *Multidiscip Respir Med* 4 :7 ;2012.