

# Une cause exceptionnelle de pneumopathie interstitielle diffuse chez l'enfant : Proteinose alvéolaire pulmonaire d'origine génétique

## An Exceptional Cause of Diffuse Interstitial Pneumonia in Children : Genetic Pulmonary Alveolar Proteinosis

Beddi. L, Larbi Ouassou. K, Hassani. A, Ourrai. H, Kmari. M, Dini. N, Abilkassem. R, Agader. A

Service de pédiatrie. Hôpital militaire d'instruction Mohammed V- Rabat

### RESUME

La protéinose alvéolaire pulmonaire (PAP) est une affection rare caractérisée par l'accumulation intra-alvéolaire de matériel lipoprotéinique secondaire à un défaut de clairance du surfactant par les macrophages. Chez l'enfant, les formes génétiques regroupent principalement les anomalies des gènes des surfactants (SFT-PB, SFTPC, ABCA3) et du récepteur du GM-CSF. Nous rapportons le cas d'une fillette de 13 ans, issue d'un mariage consanguin, présentant depuis l'âge de 3 ans une toux sèche chronique et une dyspnée d'effort progressive. La tomodensitométrie thoracique montrait des opacités en verre dépoli et un aspect en crazy paving. Le lavage bronchoalvéolaire (LBA) ramenait un liquide laiteux riche en matériel lipoprotéinique PAS positif. L'étude génétique a identifié une mutation de la chaîne  $\alpha$  du récepteur du GM-CSF. La prise en charge comportait des LBA itératifs avec amélioration clinique et radiologique. Sur le plan physiopathologique, les PAP génétiques relèvent d'un défaut de production ou de clairance du surfactant. Le lavage pulmonaire thérapeutique reste le traitement de référence, mais d'autres approches émergent : GM-CSF inhalé ou sous-cutané, échanges plasmatiques et rituximab. Le pronostic s'est amélioré, avec une survie estimée à 95 %.

**Mots-clés :** protéinose alvéolaire pulmonaire, enfant, GM-CSF, surfactant, lavage bronchoalvéolaire

### ABSTRACT

Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare disorder characterized by intra-alveolar accumulation of lipoproteinaceous material due to defective surfactant clearance by alveolar macrophages. In children, genetic forms mainly involve mutations of surfactant-related genes (SFTPB, SFTPC, ABCA3) and the GM-CSF receptor. We report the case of a 13-year-old girl born to consanguineous parents, presenting since age 3 with chronic dry cough and progressive exertional dyspnea. Chest CT revealed diffuse ground-glass opacities with a crazy-paving pattern. Bronchoalveolar lavage (BAL) yielded a milky fluid containing PAS-positive lipoproteinaceous material. Genetic analysis identified a mutation in the  $\alpha$ -chain of the GM-CSF receptor. The patient underwent repeated whole-lung lavage procedures with gradual clinical and radiological improvement. Genetic PAP results from impaired surfactant production or clearance. Therapeutic lung lavage remains the standard of care, though newer approaches, such as inhaled or subcutaneous GM-CSF, plasma exchange, and rituximab, aim to restore macrophage function. Recent series report markedly improved survival, approaching 95 %.

**Keywords:** pulmonary alveolar proteinosis, child, GM-CSF, surfactant, bronchoalveolar lavage

---

Auteur correspondant :

**Dr Lemrabott Beddi**

Service de pédiatrie. Hôpital militaire d'instruction Mohammed V- Rabat

## INTRODUCTION

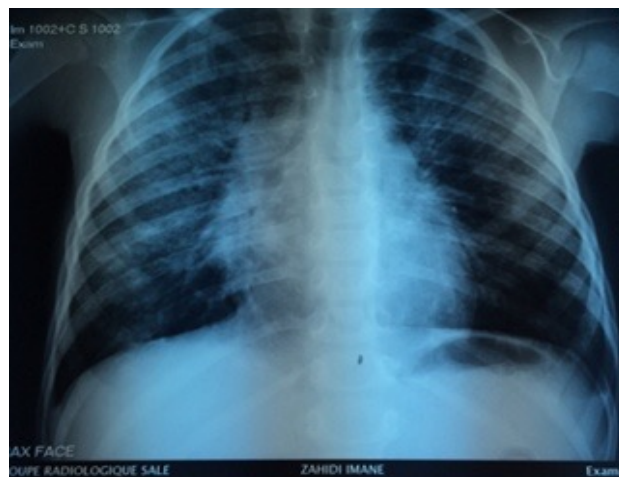
La protéinose alvéolaire pulmonaire (PAP) génétique est une affection exceptionnelle, définie par une accumulation alvéolaire de matériel lipoprotéinique formé des protéines et des lipides du surfactant [1]. Chez l'enfant, les protéinoses alvéolaires sont classées en 3 catégories : congénitales (mutations des gènes des surfactants SFTPB, SFTPC et ABCA3, les mutations du récepteur du GM-CSF ainsi que l'intolérance aux protéines dibasiques), primaires (auto-immunes dues à des auto-anticorps anti-GM-CSF et héréditaires dues à des mutations des gènes codant pour des sous-unités du récepteur du GM-CSF) et secondaires [2]. Nous rapportons une nouvelle observation de PAP héréditaire ayant une bonne évolution clinique et paraclinique sous traitement.

## OBSERVATION

Imane âgée de 13 ans, première d'une fratrie de trois, admise aux urgences pédiatriques à l'âge de 6 ans pour dyspnée aiguë fébrile. Dans ses antécédents familiaux, on note des parents cousins germains et une grande mère paternelle décédée suite à une pathologie respiratoire chronique. Cependant les antécédents personnels trouvent 3 à 4 épisodes par an de bronchopneumopathie fébrile en période automno-hivernale avec parfois une expectoration muqueuse ou mucopurulente. L'histoire de la maladie remonte à l'âge de 3 ans par l'installation d'une toux sèche chronique d'aggravation progressive, sans signes extra respiratoires. Néanmoins la persistance de la symptomatologie respiratoire avec l'installation d'une dyspnée d'effort était responsable d'un retentissement notable (absentéisme scolaire et d'une cassure de la courbe de croissance).

L'examen clinique à l'admission trouvait une température à 38,8°C, une fréquence respiratoire à 38 cycles par minute, une fréquence cardiaque à 98 battements par minutes, une SaO<sub>2</sub> sous air ambiante à 90%, une tension artérielle à 105/65 mmHg, un poids à 13 kg (-3DS) et une taille à 109 cm (-1DS), des râles crépitants aux bases pulmonaires, un discret hippocratisme digital et une hypotrophie. La radiographie du thorax montrait un syndrome alvéolo-interstitielle bilatéral avec une condensation basale gauche (Fig. 1) et l'échographie cardiaque était normale.

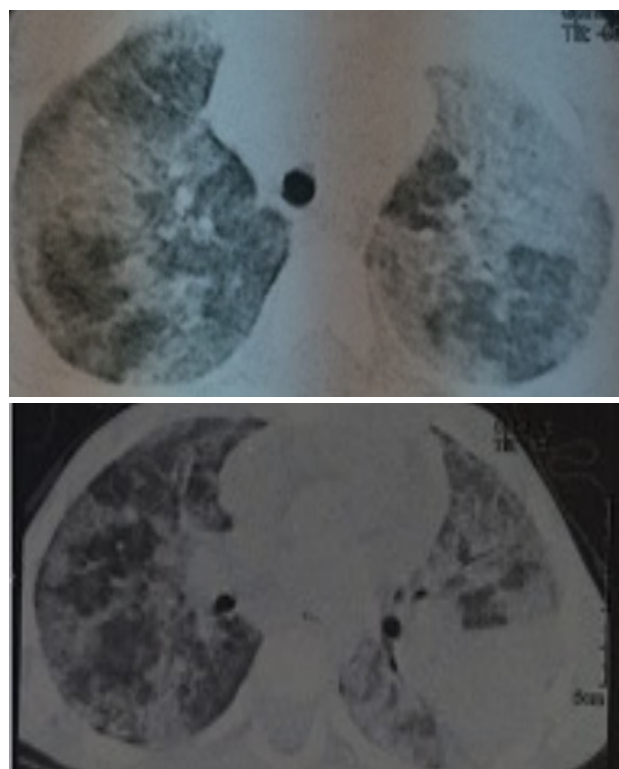
Le bilan allergologique et celui du déficit immunitaire étaient négatifs. Le bilan à la recherche d'une maladie du système à localisation pulmonaire était négatif. Le bilan phtysiologique comportant la recherche de bacilles acido-alcool-résistants dans l'expectoration (examen direct et culture) et l'intradermo-réaction à la tuberculine était négatif. Par ailleurs la glycémie, la lipasémie et le bilan hépatique étaient corrects.



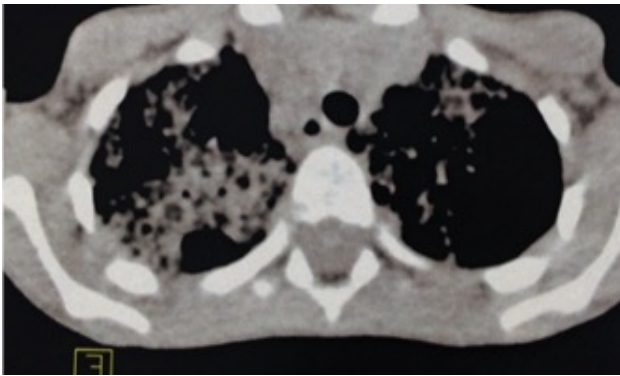
**Figure 1 :** Syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral avec condensation basale gauche

L'Exploration fonctionnelle respiratoire trouvait un syndrome restrictif avec une capacité vitale à 62% et une capacité de transfert du CO (DLCO) à 71.26%, sans syndrome obstructif associé. La gazométrie à l'air ambiant montrait : PCO<sub>2</sub> à 38 mmHg, PH à 7,37 et Bicarbonate à 21,6mmol/l.

La tomодensitométrie thoracique montrait un aspect de pneumopathie infiltrative diffuse avec un syndrome interstitiel fait d'opacités en "verre dépoli" prédominant en périphérie (figure 2). Elle montrait également un épaississement des septas interlobulaires aspect en "crazy paving" et des foyers de condensation bilatéraux (figure 3).



**Figure 2 :** tomодensitométrie thoracique montrant un syndrome interstitiel avec opacités en "verre dépoli" prédominant en périphérie



**Figure 3** : épaississement des septas interlobulaires faisant aspect en "crazy paving" à la tomodensitometrie thoracique

L'Endoscopie bronchique montrait un aspect macroscopique normal et le lavage bronchoalvéolaire (LBA) ramenait des sécrétions épaisses et laiteuses dont la formule cytologique comportait 89% de macrophages dont 40% positifs à l'huile rouge, 5% de lymphocytes et 6% de polynucléaires neutrophiles. L'étude du liquide du LBA montrait la présence de matériel lipoprotéinacé prenant la coloration à l'acide périodique de Schiff (PAS).



**Figure 4** : Aspect macroscopique laiteux avec sédimentation du matériel lipoprotéinacé du liquide de lavage bronchoalvéolaire

L'Etude génétique a retrouvé une mutation de la chaîne alpha du récepteur du GM-CSF est identifiée (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor). La Prise en charge thérapeutique consistait à un lavage broncho-alvéolaire thérapeutique ramenant 2600ml de liquide du poumon droit initialement sale puis de plus en plus clair, puis un lavage du poumon gauche ramenant 2100ml s'éclaircissant au fur et à mesure avec un dernier pot clair sans dépôt. Ce lavage était réalisé à 3 reprises à un mois d'intervalle. Notre patient avait reçu des vaccins anti pneumocoque et antigrippal, de l'azithromycine (3 fois/ semaine) et du fortimel® (2 flacons par jour).

## DISCUSSION

La protéinose alvéolaire pulmonaire (PAP) a été décrite pour la première fois par Rosen et Castleman en 1958 [3]. Il s'agit d'une maladie extrêmement rare, caractérisée par l'accumulation de matériel protéinacé dans les alvéoles, en rapport avec un défaut de clairance du surfactant pulmonaire lié à des anomalies fonctionnelles des macrophages alvéolaires [4]. Sur le plan physiopathologique, les protéinoses alvéolaires pulmonaires d'origine génétique regroupent principalement les désordres de production du surfactant, les mutations du ré-

cepteur du GM-CSF et les intolérances protéiques lysinuriques [5]. Selon les données de la littérature, Les mutations de CSFR2A (sous-unité  $\alpha$ ), retrouvées notamment chez notre patiente, pourraient correspondre à 6 % de toutes les PAP. La transmission est autosomique récessive, mais certaines mutations ont une pénétrance variable et incomplète. La PAP est une affection rare qui atteint toutes les tranches d'âge, une étude américaine a estimé la prévalence globale d'environ sept personnes sur 1000000, mais il y avait moins de deux personnes sur 1000000 âgées de moins de 18 ans [6]. Par conséquent, la prévalence de PAP pédiatrique est probablement bien inférieure à un cas sur 1000000. La présentation clinique est dominée par la présence d'une dyspnée d'installation progressive et une toux sèche, chez les enfants atteints de PAP par mutations des récepteurs du GM-CSF, une présentation plus systémique, avec de la fièvre, perte de poids, douleurs thoraciques et fatigue [7]. L'examen physique est souvent normal, parfois il existe un hippocratisme digital [7].

Pour les mutations de CSFR2A, l'âge au moment de l'apparition des symptômes varie de 1,5 à 9 ans [8], ce qui était retrouvé chez notre patiente. Le diagnostic de PAP est posé sur Le LBA montrant un aspect « laiteux », contenant une grande quantité d'un matériel granuleux acellulaire éosinophile protéinacé qui est PAS positif [9]. L'origine génétique est confirmée par la biologie moléculaire et jusqu'à ce jour 13 mutations ont été identifiées via un séquençage de l'exome [10]. Une nouvelle variante homozygote du gène MARS est identifiée récemment par séquençage de l'exome entier, ce variant a été prédit comme étant dommageable et délétère [11].

Le lavage pulmonaire thérapeutique appelé Poumon entier lavage (WLL) est l'option thérapeutique actuelle [10], mais il n'entraîne de rémission complète que chez 30% des patients.

D'autres traitements, à l'étude, visent à améliorer la clairance du surfactant par les macrophages : soit en stimulant directement les macrophages par l'apport de GM-CSF, soit en diminuant la quantité d'anticorps anti-GM-CSF en réalisant des échanges plasmatiques ou en inhibant leur production par du rituximab [12]. Le traitement par GM-CSF (Sargramostim®) administré par voie sous-cutanée ou inhalée [12]. Il agit en augmentant le niveau de PU.1 (facteur de transcription) améliorant ainsi les différentes fonctions des macrophages alvéolaires. Un résultat spectaculaire par un traitement à base de GM-CSF inhalé, a été décrit récemment par López Monzoni et al aboutissant à une rémission clinico-radiologique et normalisation de la DLCOc (82%) après deux mois de traitement [13].

L'évolution des PAP est émaillée par des complications, notamment les infections intercurrentes, plus fréquemment rencontrées, chez 5 à 13 % des patients et qui totalisent 20 % des décès [14]. Les auteurs rapportent une amélioration de la survie

dans les séries les plus récentes qui est de l'ordre de 95 % [15]. Les infections secondaires, représentant la complication intercurrente la plus fréquente, sont rencontrées chez 5 à 13 % des patients et totalisent 20 % des décès [6,10]. La hantise de la PAP est la fibrose pulmonaire, une complication qui survient rarement selon la littérature [1].

## CONCLUSION

La PAP génétique, bien que rare, doit être évoquée devant une pneumopathie interstitielle diffuse persistante chez l'enfant. Le diagnostic repose sur le LBA et la confirmation génétique ; le lavage pulmonaire reste la pierre angulaire du traitement, avec un pronostic désormais favorable.

## REFERENCES :

- [1] Borie R, Danel C, Debray MP, Taille C, Dombret MC, Aubier M, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *European Respiratory Review*. 1 juin 2011;20(120):98-107.
- [2] Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, Campo I, Griese M, Hamilton J, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Rev Dis Primers*. déc 2019;5(1):16.
- [3] Rosen SH, Castleman B, Liebow AA, Enzinger FM, Hunt RTN. Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med*. 5 juin 1958;258(23):1123-42.
- [4] Cherni N. Réponse du e-*quid* de juillet-août. *Journal de Radiologie*. sept 2009;90(9):1093-5.
- [5] Jouneau S, Kerjouan M, Briens E, Lenormand JP, Meunier C, Letheulle J, et al. La protéinose alvéolaire pulmonaire. *Revue des Maladies Respiratoires*. déc 2014;31(10):975-91.
- [6] McCarthy C, Avetisyan R, Carey BC, Chalk C, Trapnell BC. Prevalence and healthcare burden of pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis*. déc 2018;13(1):129.
- [7] Bush A, Pabary R. Pulmonary alveolar proteinosis in children. *Breathe (Sheff)*. juin 2020;16(2):200001.
- [8] Enaud L, Hadchouel A, Coulomb A, Berteloot L, Lacaille F, Boccon-Gibod L, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in children on La Réunion Island: a new inherited disorder? *Orphanet J Rare Dis*. déc 2014;9(1):85.
- [9] Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juill 2002;166(2):215-35.
- [10] Hadchouel A, Drummond D, Abou Taam R, Lebourgeois M, Delacourt C, de Blic J. Alveolar proteinosis of genetic origins. *Eur Respir Rev*. 31 déc 2020;29(158):190187.
- [11] Alzaid M, Alshamrani A, Harbi ASA, Alenzi A, Mohamed S. Methionyl-tRNA synthetase novel mutation causes pulmonary alveolar proteinosis. *SMJ*. févr 2019;40(2):195-8.
- [12] Borie R, Kannengiesser C, Nathan N, Tabèze L, Pradère P, Crestani B. Familial pulmonary fibrosis. *Revue des Maladies Respiratoires*. avr 2015;32(4):413-34.
- [13] López Monzoni S, Fernández Francés J, Ampuero López A. Proteinosis alveolar. Remisión completa tras tratamiento con GM-CSF inhalado. *Open Respiratory Archives*. avr 2022;4(2):100165.
- [14] Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, et al. Characteristics of a Large Cohort of Patients with Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med*. avr 2008;177(7):752-62.
- [15] Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med*. 25 déc 2003;349(26):2527-39.