



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2021

Thèse N° : 16

L'INTÉRÊT DU LAVAGE BRONCHO-ALVÉOLAIRE DANS
LE TRAITEMENT DE LA PROTÉINOSE ALVÉOLAIRE
PULMONAIRE GÉNÉTIQUE CHEZ L'ENFANT : À PROPOS
D'UNE OBSERVATION ET UNE REVUE DE LA
LITTÉRATURE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2021

PAR :

Monsieur Abdelilah ATOU

Né le 13 Juin 1992 à Ksar El Kebir

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Protéinoase alvéolaire pulmonaire, Enfant, GM-CSF, Lavage broncho-alvéolaire thérapeutique.

Membres du Jury :

Monsieur AGADR Aomar

Professeur de Pédiatrie

Madame HASSANI Amale

Professeur de Pédiatrie

Monsieur ABILKASSEM Rachid

Professeur de Pédiatrie

Monsieur IBRAHIMI Azeddine

Professeur de Biotechnologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
الْعَظِيمُ

سورة البقرة الآية 31



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

*Enseignants Militaires

1. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité](#)

des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV](#)

Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen](#)

de la EMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

*Enseignants Militaires

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAoui CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

*Enseignants Militaires

Urologie [Inspecteur du SSM](#)

Pédiatrie

Traumatologie - Orthopédie

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Réanimation Médicale

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale

Oto-Rhino-Laryngologie Pr. IBEN ATTYA

Urologie

Ophtalmologie

Génétique

Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Néphrologie

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique

Neurologie

Cardiologie

Chirurgie Pédiatrique

Urologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)

Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Hématologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pneumo-phtisiologie

Neurochirurgie

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said

(Cheikh Khalifa)

Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Acad. Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*

*Enseignants Militaires

Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants**

Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International**

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie

Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim*
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir*
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed

*Enseignants Militaires

Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie

Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Ibn Sina Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRISS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhoussaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel

*Enseignants Militaires

Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital**

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale

Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHER Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha*
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*

*Enseignants Militaires

Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne **Directeur ERSSM**
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique

Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI
 Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI NIZARE
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JAOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria

*Enseignants Militaires

Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation

Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie

Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUY Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houde
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss*
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale*
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass*
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*

*Enseignants Militaires

Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham*

Pr. BENAZZOU Salma

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. BOUCHRIK Mourad*

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed*

Pr. LAKHAL Zouhair*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine

Pr. EL ASRI Fouad*

Pr. ERRAMI Nouredine*

Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*

Pr. ASFALOU Ilyasse*

Pr. BOUAITI El Arbi*

Pr. BOUTAYEB Saber

Pr. EL GHISSASSI Ibrahim

Pr. HAFIDI Jawad

Pr. MAJBAR Mohammed Anas

Pr. OURAINI Saloua*

Pr. RAZINE Rachid

Pr. SOUADKA Amine

Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa

Pr. BENTALHA Aziza

Pr. EL AHMADI Brahim

Pr. EL HARRECH Youness*

Pr. EL KACEMI Hanan

Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

Pr. FATIHI Jamal*

*Enseignants Militaires

Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Maxillo-Faciale

Biochimie-Chimie

Parasitologie

Pharmacie Clinique

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

O.R.L

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Pédiatrique

Psychiatrie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie

Rhumatologie

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

O.R.L

O.R.L

Microbiologie

Cardiologie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Oncologie Médicale

Oncologie Médicale

Anatomie

Chirurgie Générale

O.R.L

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Chirurgie Générale

Immunologie

Médecine interne

Anesthésie-Réanimation

Anesthésie-Réanimation

Urologie

Radiothérapie

Radiothérapie

Médecine Interne

Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIE NE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

*Enseignants Militaires

Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

2. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

*Enseignants Militaires



Dédicaces



À ma très chère mère
Fatima EL KHATIB

À la lumière de ma vie, la flamme de mon cœur et la source de mes efforts.

À la plus merveilleuse, la plus forte et la plus douce des mamans.

*Merci pour toute la charge affective et la qualité de l'éducation que tu as su
m'inculquer.*

Merci pour ton soutien indéfectible.

*Merci pour toute la tendresse et tout l'amour que tu m'as apportés et que tu
continues à me donner.*

*Tu as veillé sur mon éducation et mon bien être avec amour et dévouement. Ta
prière et ton soutien ont été pour moi un stimulant tout au long de mes études.*

Tu es une mère formidable.

*Puisse ALLAH te préserver et t'accorder santé, bonheur et longue vie, afin que je
puisse te combler à mon tour et te rendre un minimum de ce que je te dois.*

Je t'aime Maman

À mon très cher père

Ahmed ATOU

Tu as été toujours pour moi un exemple du père honnête et respectueux, je tiens à honorer l'homme que tu es.

Ce travail est le fruit de tous sacrifices déployés pour mon éducation.

Merci pour ton amour, pour tes prières et pour l'encouragement que tu ne cesses de m'offrir.

Merci d'avoir cru en moi, et de m'avoir permis de faire des études longues.

J'espère, cher père, que j'ai gagné ta satisfaction, ta confiance et ta fierté.

Qu'ALLAH te préserve, t'accorde bonne santé, quiétude d'esprit, bonheur et longue vie.

À ma très chère sœur

Soumaya ATOU

Aucune dédicace ne saurait reconnaître tout ce que tu as fait pour moi... Ne saurait rappeler chaque peine que tu as eu pour ma peine... Et chaque joie que tu as eu pour ma joie... Ne saurait exprimer tout le respect que j'ai pour ta personne... Ni tout l'amour que j'ai pour toi.

Je te remercie pour ces années qu'on a partagées ensemble, ces beaux moments qui ont marqué ma vie d'étudiant en médecine à tes côtés, ma sœur.

Tu m'as toujours encouragé et tu as toujours cru en moi, je suis très chanceux de t'avoir, VRAIMENT !

Je te souhaite plein succès dans ta carrière de Magistrat ; tu es la fierté de la famille.

Merci pour ton amour, ta générosité, ta compréhension et ton soutien qui me comblent au quotidien.

Merci de m'apporter force et Courage.

Je t'aime très Fort

À mon cher frère

Mohamed ATOU

Je te dédie ce travail en témoignage de mon attachement et mon amour.

*Je te remercie pour tous les moments d'enfance que nous avons partagés, et pour
tout le bonheur que tu me procure.*

*De tout mon cœur, Med, Je te souhaite une vie heureuse pleine de succès, de joie
et de santé.*

Puissent nos liens fraternels se pérenniser et se consolider encore plus.

À ma belle-sœur

Houriya CHERKAOUI

*Tu as toujours offert réconfort et soutien, j'exprime envers toi un profond respect
et une admiration.*

*Je tiens à te dédier ce travail et je te souhaite une vie pleine de prospérité, de joie,
de santé et de bonheur.*

À mes adorables neveux

Aaron et Yazan

Vous avez apporté beaucoup de joie à notre famille.

Que Dieu vous protège et vous bénisse.

À mon beau-frère
Dr Aniss DAHOUH

À l'homme qui est rentré dans la vie de ma Sœur et l'a remplie de bonheur et de joie, je t'ai apprécié dès le premier contact, et je tiens à te dédier ce travail, en témoignage de tout le respect que je porte pour toi.

Avec tous mes vœux de bonheur et santé.

*À la mémoire de mes grand-parents maternels et de ma grand-
mère paternelle*

*Le destin ne nous a pas laissé le temps pour partager ce moment ensemble et de
vous exprimer tout mon respect.*

Que ce travail soit une prière pour le repos de vos âmes.

À la mémoire de ma cousine

Imane El-khatib

La vie nous a privé de toi si tôt.

Que Dieu te garde dans son vaste paradis.

À mes chers oncles et tantes

« Hamid, M'hani, Souad, Rachid, Abdelali, Zineb, Abdessamad »

« Fatima, Mokhtar, Zhirou, Larbi »

À mes cousins et cousines

Je ne saurais exprimer mon fidèle attachement et mon affection.

*Même si on ne se voit pas souvent, sachez que vous êtes toujours dans mes
pensées.*

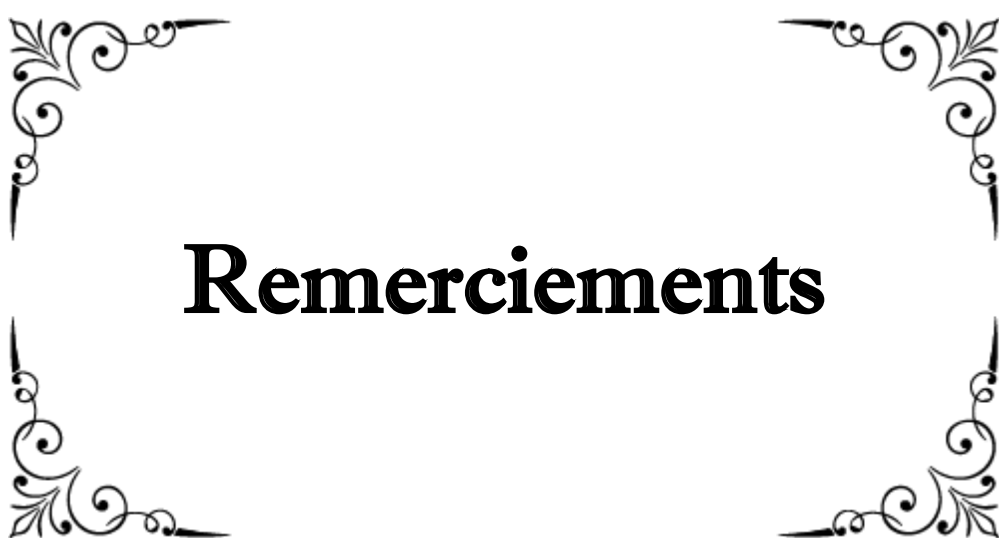
Trouvez en ce travail l'expression de mon grand respect et mon profond amour.

Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

À mes cher(e)s ami(e)s

Basma Dghoughi, Othmane Aragon, Chaimaa Alatrache, Yousra Aroudam, Hamza Arama, Faïçal Zoundou, Soumaya Amaizou, Rabab Atae-Allah, Doha Jaadi, Marwa Asermouh, Rim Zaher, Youssef El-moden, Mohamed Fizazi, Anas Harbouli, Hamza Mounir.

En témoignage de l'amitié qui nous unit, je vous dédie ce travail et vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite, autant dans votre vie privée que professionnelle.



Remerciements

À Notre Maître et Président de jury
Monsieur AGADR Aomar
Professeur de Pédiatrie
Chef de service de Pédiatrie à l'Hôpital Militaire d'Instruction
Mohamed V - Rabat

*Votre présidence de jury de cette thèse est pour moi l'occasion de vous
témoigner ma profonde reconnaissance pour votre générosité, votre rigueur,
vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités
humaines qui vous valent l'admiration.*

*Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et de
mon respect profond.*

À Notre Maître et Rapporteur de thèse
Madame HASSANI Amale
Professeur de Pédiatrie
Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V – Rabat

J'ai eu le privilège de bénéficier de votre encadrement.

Vous étiez toujours disponible et à l'écoute malgré vos obligations professionnelles et les conditions exceptionnelles que le Maroc mais aussi le monde a traversé ces derniers temps.

Vos conseils précieux et précis, vos remarques constructives et vos suggestions m'ont judicieusement orienté afin de finaliser ce travail, fruit consacrant les longues années d'études de médecine.

Je tiens à vous remercier infiniment de m'avoir confié ce travail et de la confiance que vous m'avez témoigné tout au long de cette thèse.

Je vous remercie également de m'avoir guidé avec rigueur et cordialité et surtout de votre patience.

J'espère de tout mon cœur que ce manuscrit est à la hauteur de vos attentes.

Veillez accepter mes sincères remerciements de même que le témoignage de mon profond respect.

*À Notre maître et juge de thèse
Monsieur ABILKASSEM Rachid
Professeur de Pédiatrie
Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V - Rabat*

*Qu'il me soit permis de vous exprimer ici toute ma reconnaissance pour m'avoir
fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.*

*Vos remarquables qualités professionnelles et humaines ont toujours suscité
ma profonde admiration.*

*Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et mes sincères
remerciements.*

*À Notre maître et juge de thèse
Monsieur IBRAHIMI Azeddine
Professeur de biotechnologie
Chef du Laboratoire de biotechnologie à la faculté de médecine et de
pharmacie – Rabat*

*C'est pour moi un grand honneur et une immense joie de vous voir siéger parmi
le jury de notre thèse.*

*Je ne saurais exprimer avec des mots l'admiration que je voue à toutes vos
qualités humaines et professionnelles.*

*Veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de ma très grande estime, et mon
profond respect.*



LISTE DES ABRÉVIATIONS



AA	: Air ambiant
ABCA3	: ATP binding cassette subfamily A member 3
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ARNm	: Acide ribonucléique messenger
BK	: Bacille de Koch
BTB	: Biopsie trans-bronchique
CFTR	: Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator
CMV	: Cytomégalovirus
CO	: Monoxyde de carbone
COPA	: Coatomer protein complex subunit alpha
CPT	: Capacité pulmonaire totale
CR	: Capacité résiduelle fonctionnelle
CRP	: C reactive protein
CSF2RA	: Colony Stimulating Factor 2 Receptor Subunit Alpha
CSF2RB	: Colony Stimulating Factor 2 Receptor Subunit Beta
CV	: Capacité vitale
CVF	: Capacité vitale forcée
CVL	: Capacité vitale lente
DEM 25	: Débit Expiratoire Maximal au point 25 de la CVF
DEP	: Débit Expiratoire de Pointe
DLCO	: Capacité de diffusion du monoxyde de carbone / diffusion libre du CO
DPPC	: Dipalmitoylphosphatidylcholine
DRNN	: Détresse respiratoire néonatale
DS	: Déviation standard
ECBC	: Examen cytbactériologique des crachats
EFR	: Epreuve fonctionnelle respiratoire
ETT	: Echographie trans-thoracique
FiO₂	: Fraction inspirée en oxygène

FOXF1	: Forkhead box F1
FR	: Fréquence respiratoire
GATA2	: GATA Binding Protein 2
GM-CSF	: Granulocyte macrophage colony stimulating factor
HTA	: Hypertension artérielle
HTAP	: Hypertension artérielle pulmonaire
IDR	: Intradermoréaction
IFN	: Interféron
Ig	: Immunoglobuline
IL	: Interleukine
IPD	: Intolérance protéique dibasique
IRF3	: Interferon regulatory factor 3
KCO	: Coefficient de diffusion du monoxyde de carbone
LBA	: Lavage broncho-alvéolaire
LBAT	: Lavage broncho-alvéolaire thérapeutique
LDH	: Lactate déshydrogénase
MARS	: Methionyl-tRNA Synthetase
NFS	: Numération de la Formule Sanguine
NKX2-1	: NK2 homeobox 1
ORL	: Oto-Rhino-Laryngologie
PAP	: Protéinoase alvéolaire pulmonaire
PAS	: Periodic Acid-Schiff
PCR	: Polymerase chain reaction
PID	: Pneumopathie interstitielle diffuse
PNI	: Programme national d'immunisation
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
PPARγ	: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
RE	: Réticulum endoplasmique

RGO	: Reflux gastro-oesophagien
SaO₂	: Saturation artérielle en oxygène
SFTPB	: Surfactant B protein
SFTPC	: Surfactant C protein
SLC7A7	: Solute Carrier Family 7 Member 7
STING1	: Stimulator of interferon response cGAMP interactor 1
TBX4	: T-box transcription factor 4
TCA	: Temps de céphaline activée
TDM	: Tomodensitométrie
TMEM173	: Transmembrane protein 173
TP	: Taux de prothrombine
VEMS	: Volume Expiré Maximal en 1 Seconde
VR	: Volume Résiduel

**LISTE DES
ILLUSTRATIONS**

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Radiographie thoracique: Syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral avec une condensation basale gauche.	9
Figure 2: TDM Thoracique montrant : un aspect de pneumopathie infiltrante diffuse avec des opacités en « verre dépoli » prédominant en périphérie, avec un épaissement des septa interlobulaires, l'ensemble réalisant un aspect en 'crazy paving' associé à des condensations alvéolaires bilatérales.	10
Figure 3: Radiographie thoracique réalisée le 17/07/2017 objectivant une amélioration significative des opacités interstitielles.	19
Figure 4: TDM thoracique réalisée le 17/07/2017 montrant un nettoyage radiologique avec une régression importante des lésions en crazy paving.	20
Figure 5: Radiographie thoracique réalisée le 24/01/2018 montrant un discret syndrome interstitiel.....	21
Figure 6: TDM thoracique : légère amélioration par rapport aux images de juillet 2017, avec des lésions de crazy paving en périphérie et aux apex. Début de bulles sous pleurales apicales.	21
Figure 7: Radiographie thoracique réalisée le 25/01/2019 : absence d'anomalies notables....	28
Figure 8: Scanner thoracique réalisé le 24/01/2019 retrouvant une stabilité des lésions de crazy paving.	28
Figure 9: Radiographie thoracique réalisée le 25/01/2021 : absence d'anomalies notables....	36
Figure 10: Scanner thoracique réalisé le 26/01/2021 montrant une infiltration pulmonaire diffuse (Syndrome alvéolo-interstitiel) avec un aspect en verre dépoli et confluent au niveau des deux champs pulmonaires à prédominance sous-pleurale au niveau du lobe inférieur....	37
Figure 11: Benjamin Castleman.....	40
Figure 12: José Ramirez-Rivera.....	40
Figure 13: Composition du surfactant pulmonaire naturel [11].	43
Figure 14: Schéma de la synthèse et du recyclage du surfactant au niveau de l'alvéole pulmonaire. CL : corps lamellaire[16].	45
Figure 15: Radiographie thoracique chez un enfant de 3 ans avec PAP sévère : des opacités alvéolo-interstitielles diffuses [25].	50

Figure 16: Scanner thoracique chez un enfant de 5 mois avec PAP : comblement alvéolaire prédominant aux deux bases [16].....	51
Figure 17: Scanner thoracique chez un enfant de 7 ans avec PAP sévère : aspect en verre dépoli, comblement alvéolaire, épaississements septaux et réalisant des formes polyédriques (crazypaving) [16].....	52
Figure 18: Scanner thoracique chez un enfant ayant une forme peu symptomatique de PAP : aspect réticulo-micronodulaire diffus[16].....	52
Figure 19: L'aspect macroscopique du LBA au cours d'une PAP. A droite : <i>aspect macroscopiquement laiteux caractéristique du LBA au cours d'une PAP</i> . A gauche : <i>aspect d'une solution saline</i>	54
Figure 20: L'aspect microscopique du LBA au cours d'une PAP. A : matériel lipoprotéique extracellulaire PAS positif, PASx400. B : macrophages chargés de vacuoles Huile-Rouge positives, Huile-rouge x 400 [27].....	54
Figure 21: Coupe histologique d'une protéinose alvéolaire sur biopsie pulmonaire chirurgicale : accumulation intra-alvéolaire par le matériel lipo-protéiné (coloration hématoxyline-éosine, grossissement x25) [30].	56
Figure 22: A - Aspect histologique normal d'un poumon néonatal avec de fines cloisons alvéolaires et des espaces d'air dépourvus de débris. . B - l'histopathologie du poumon d'un enfant atteint d'un déficit en SP-B fatal montrant des septa alvéolaires épais et du matériel lipoprotéinique mélangé à de gros macrophages alvéolaires mousseux (flèche) remplissant les espaces alvéolaires.	63
Figure 23: TDM haute résolution chez un enfant de 3 ans avec mutation du gène SFTPC : Aspect en verre dépoli diffus [25].....	65
Figure 24: Biopsie pulmonaire chez un patient présentant une mutation du gène SFTPC. Elle montre l'hyperplasie des pneumocytes II (les flèches larges), les macrophages alvéolaire et le matériel protéiné (les flèches noires) et aussi un épaississement de l'interstitium (les flèches blanches) [63].....	66
Figure 25: Physiopathologie de l'intolérance aux protéines dibasiques [75].....	69
Figure 26:Atteintes pulmonaires dans l'intolérance aux protéines dibasiques et hétérogénéité familiale. a. Fibrose pulmonaire avec lignes septales et bulles sous-pleurales chez le père. b. Protéinose alvéolaire avec des opacités de comblement alvéolaire des deux bases chez son fils âgé de 2 ans [78].....	70
Figure 27: Radiographie thoracique chez un nourrisson de 6 mois avec PAP due à une mutation du gène MARS : <i>des opacités alvéolaires diffuses plus proéminentes dans les zones basales et péri-bronchiques</i> [86].....	72

Figure 28: Scanner thoracique chez un nourrisson de 6 mois – même patient que Figure 27 :des infiltrations pulmonaires bilatérales basales avec une atélectasie étendue [86].....	72
Figure 29: (a) Mise en place de l'ensemble de la procédure du LBAT et les équipements nécessaires. (b) le dispositif à trois voies fixé avec la sonde d'intubation sélective à double lumière avec une extrémité connectée à des poches de sérum physiologique tiédi, et l'autre connectée à la tubulure d'aspiration. (c) diminution de la turbidité du liquide recueilli lors d'une séance de LBAT [109].	78
Figure 30: Diminution de la turbidité du liquide de retour au cours du LBAT d'un patient atteint de la PAP, et du dépôt de matériel lipoprotéïnacé, témoignant de l'efficacité du lavage pulmonaire total [112].....	80
Figure 31: Prise en charge de l'hypoxie chronique (d'après Aubertin et coll.)[142].....	87
Figure 32: Protéïnose alvéolaire pulmonaire sévère chez un enfant de 5 ans avant le lavage broncho-alvéolaire thérapeutique. (A) Radiographie thoracique : des opacités alvéolo-interstitielles diffuses, (B) Scanner thoracique : aspect de "crazy-paving"[146].....	90
Figure 33: Protéïnose alvéolaire pulmonaire sévère chez un enfant de 5 ans, après 12 séances de lavage broncho-alvéolaire thérapeutique. (A) Radiographie thoracique : amélioration significative des infiltrats alvéolo-interstitiels, (B) : Scanner thoracique : régression importante des opacités avec un aspect micro-nodulaire résiduel[146].	91

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Résultats du lavage broncho-alvéolaire thérapeutique du poumon droit réalisé le 06/12/2016 et du poumon gauche le 08/12/2016.	15
Tableau II : Résultats de l'exploration respiratoire fonctionnelle réalisé le 17/07/2017 objectivant un syndrome restrictif léger avec une CPT à 73%.	18
Tableau III : Résultats de l'exploration respiratoire fonctionnelle réalisée le 30/07/2018 et qui objective un syndrome restrictif modéré avec une CPT à 60%.	26
Tableau IV : Résultats du lavage broncho-alvéolaire du poumon gauche réalisé le 31/07/18.	26
Tableau V : Résultats du lavage broncho-alvéolaire du poumon droit réalisé le 07/08/2018.	27
Tableau VI : Résultats de l'exploration respiratoire fonctionnelle réalisée le 25/01/2019 objectivant un syndrome restrictif léger avec une CVF à 74%.	29
Tableau VII : Résultats du lavage broncho-alvéolaire thérapeutique du poumon gauche réalisé le 29/01/2019 et du poumon droit le 05/02/2019.	29
Tableau VIII : Résultats de l'exploration respiratoire fonctionnelle réalisée le 23/07/2019 objectivant un syndrome restrictif modéré aux dépens des volumes mobilisables.	32
Tableau IX : Résultats de l'ensemble des explorations respiratoires fonctionnelles que la patiente a subi depuis 2017.	33
Tableau X : Résultats de la fibroscopie bronchique avec un LBAT du poumon gauche réalisé le 23/07/19 et du poumon droit le 30/07/19.	34
Tableau XI : Résultats de l'exploration respiratoire fonctionnelle réalisée le 26/01/2021 objectivant un syndrome restrictif léger avec une CPT à 70 %.	38
Tableau XII : Classification des PAP [9].	42
Tableau XIII : Diagnostics différentiels de la protéinose alvéolaire pulmonaire devant un aspect scanographique de crazy paving [49].	61



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
OBSERVATION	4
DISCUSSION	39
I. Historique	40
II. Epidémiologie	41
III. Physiopathologie	43
1. Surfactant pulmonaire	43
1.1. Composition	43
1.2. Métabolisme et fonctions	44
2. Rôle du GM-CSF	45
2.1. Dans la forme génétique	46
2.2. Dans la forme secondaire	46
2.3. Dans la forme auto-immune	46
IV. Diagnostic positif	48
1. Clinique	48
1.1. Protéïnose à révélation immédiate	48
1.2. Protéïnose à révélation tardive	49
2. Imagerie	50
2.1. Radiographie thoracique standard	50
2.2. Scanner thoracique	51
3. Lavage broncho-alvéolaire diagnostique	53
4. Biopsie pulmonaire	55
5. Epreuves fonctionnelles respiratoires	57
6. Biologie	57
V. Diagnostic différentiel	58
1. Autres formes de PAP	58
1.1. PAP auto-immunes	58
1.2. PAP secondaires	58
2. Autres maladies	60
VI. Formes étiologiques de la PAP génétique (Voir Annexe 2)	62
1. Désordres de production du surfactant	62

1.1. Déficit en SP-B	62
1.2. Déficit en SP-C	64
1.3. Déficit en ABCA3.....	66
1.4. Déficit en TTF-1	68
2. Mutations du récepteur du GM-CSF	68
3. Intolérances protéiques lysinuriques	69
4. Autres causes génétiques de PAP.....	71
4.1. Mutation MARS.....	71
4.2. Mutation GATA2.....	73
4.3. Mutation STING1	74
4.4. Mutation COPA	74
VII. Traitement.....	76
1. Lavage broncho-alvéolaire thérapeutique	76
1.1. Technique chez l'adulte	76
1.2. Technique chez l'enfant	77
1.3. Autres techniques.....	78
1.3.1. Lavage thérapeutique sous circulation extracorporelle.....	78
1.3.2. Ventilation liquide partielle	79
1.4. Efficacité du LBAT.....	80
1.5. Indications du LBAT	80
1.5.1. En fonction de l'étiologie de la PAP.....	80
1.5.2. En fonction de la sévérité de la PAP.....	81
1.6. Contre-indications du LBAT	81
1.7. Complications du LBAT.....	81
2. Autres moyens de traitement.....	82
2.1. Supplémentation en GM-CSF.....	82
2.1.1. Injections sous-cutanées de GM-CSF	82
2.1.2. Aérosols de GM-CSF.....	83
2.2. Biothérapie par le Rituximab	84
2.3. Échanges plasmatiques	85
2.4. Transplantation intra- pulmonaire de macrophages.....	85

2.5. Traitement ciblant l'homéostasie du cholestérol	85
2.6. Transplantation pulmonaire	86
3. Traitement symptomatique et mesures associées	87
3.1. Oxygénothérapie	87
3.2. Traitement de l'HTAP	88
3.3. Support nutritionnel	88
3.4. Mesures associées	89
VIII. Evolution et pronostic	90
CONCLUSION.....	92
RÉSUMÉS.....	94
ANNEXES.....	98
RÉFÉRENCES	101



INTRODUCTION



La protéinose alvéolaire pulmonaire (PAP), appelée également : protéinose alvéolaire, lipoprotéinose alvéolaire, phospholipoprotéinose alvéolaire, lipidose pulmonaire, est une cause exceptionnelle de pneumopathie alvéolo-interstitielle chez l'enfant.

Elle est caractérisée par une accumulation anormale d'une substance lipo-protéinée (lipides et protéines du surfactant) dans les alvéoles pulmonaires.

Cette accumulation est due à un trouble de clairance du surfactant par les macrophages alvéolaires [1], [2].

La PAP a été décrite pour la première fois par Samuel Rosen et coll. en 1958 bien que le premier cas ait été rapporté en 1953 par Benjamin Castleman.

Le tableau clinique est celui d'une dyspnée d'effort progressivement croissante possiblement compliquée d'épisodes de surinfection ou d'une insuffisance respiratoire chronique aboutissant, en l'absence de traitement, au décès du patient.

Le diagnostic de la protéinose alvéolaire pulmonaire est évoqué sur la TDM thoracique avec une pneumopathie infiltrative diffuse ayant un aspect classique en crazy paving, puis confirmé par un lavage broncho-alvéolaire (LBA) qui met en évidence un aspect laiteux avec la présence d'un matériel lipoprotéinéé prenant la coloration à l'acide périodique de Schiff (PAS +) [3], [4].

Dernièrement, des progrès ont été réalisés dans la classification, la physiopathologie et la prise en charge thérapeutique de la PAP.

On distingue trois types de PAP : les protéinoses alvéolaires auto-immunes qui sont caractérisées par la présence d'anticorps sériques anti-GM-CSF et qui sont les plus fréquentes ; les PAP secondaires à une maladie sous-jacente, notamment hématologique ; enfin, les PAP d'origine génétique.

Chez l'enfant, les protéinoses alvéolaires pulmonaires sont principalement d'origine génétique et leur présentation clinico-radiologique est relativement spécifique du gène en cause. Elles regroupent essentiellement les anomalies de production du surfactant, les mutations du gène MARS et les mutations du récepteur du GM-CSF.

La prise en charge est purement symptomatique : elle repose essentiellement sur le lavage broncho-alvéolaire thérapeutique (LBAT). Les autres alternatives thérapeutiques utilisées chez l'adulte n'ont pas prouvé leur efficacité chez l'enfant.

Les objectifs de notre thèse est de :

- Mettre le point sur les particularités épidémiologiques, physiopathologiques, cliniques, para-cliniques et thérapeutiques de la maladie.
- Attirer l'attention sur cette maladie rare et discuter les difficultés diagnostiques et de prise en charge.
- Souligner l'intérêt du lavage broncho-alvéolaire dans le traitement de la protéinose alvéolaire pulmonaire génétique chez l'enfant, illustrée par une première observation pédiatrique marocaine d'une petite fille suivie au service de pédiatrie de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat.

Four decorative floral corner ornaments, each featuring a central flower with symmetrical, swirling petals and leaves, positioned at the corners of the page to frame the central text.

OBSERVATION

Première hospitalisation du 28/05/2015

Identité :

L'enfant Imane de sexe féminin, née le 30/11/2009, âgée de 6 ans et demi le jour de son admission en 2015, première d'une fratrie de 2, originaire d'Errachidia et habitante à Salé, mutualiste des Forces Armées Royales.

Motif d'hospitalisation : Dyspnée aigue fébrile.

Antécédents :

➤ **Antécédents familiaux :**

- Consanguinité de premier degré
- Grand-mère paternelle décédée d'une bronchopneumopathie chronique
- Frère cadet âgé de 18 mois bien portant
- Absence de tabagisme passif

➤ **Antécédents personnels :**

- Accouchement à terme par voie haute pour bassin rétréci, bonne adaptation néonatale, Apgar 10/10
- Poids de naissance : 2700 g
- Allaitement mixte depuis la naissance, diversification à 6 mois
- Vaccination à jour selon le programme national d'immunisation (PNI)
- Bon développement psychomoteur
- Absence d'animaux de compagnie, absence d'exposition aux polluants
- Absence de prise médicamenteuse et absence de tabagisme passif
- Rhino conjonctivite allergique
- Notion de bronchiolite à répétition
- Pas de contact tuberculeux

- Pas de notion de diarrhée chronique
- Pas de notion de vomissements chroniques

Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à l'âge de 3 ans par la survenue progressive d'une toux sèche puis d'une dyspnée d'effort, avec plusieurs épisodes de bronchopneumopathie fébrile en période automno-hivernale, avec parfois une expectoration muqueuse ou muco-purulente. La radiographie thoracique avait objectivé un syndrome alvéolo-interstitiel. Il n'y a pas de signes extra-respiratoires notamment pas d'arthralgies ni de signes cutanés. L'évolution est marquée par l'aggravation progressive de la symptomatologie respiratoire et d'une cassure de la courbe pondérale.

L'histoire de la maladie qui remonte à une semaine avant sa première hospitalisation du 28/05/2015, est caractérisée par l'apparition d'une rhinorrhée claire, d'une toux productive compliquée d'une gêne respiratoire, évoluant dans un contexte de fièvre chiffrée à 38-39°C.

Imane a été adressée à notre formation pour prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Examen clinique :

A son admission dans notre service, l'enfant était en bon état général, Poids : 13 kg (-3DS), Taille : 109 cm (-1DS).

Etat hémodynamique stable avec une fréquence cardiaque à 95 battements/min. Tension artérielle mesurée à 105/65 mmHg, et un temps de recoloration cutanée inférieur à 3 secondes.

L'examen pleuropulmonaire trouve une fréquence respiratoire (FR) à 32 cycles/mn, pas de déformation thoracique, un début d'hippocratisme digital, pas de signes de lutte respiratoire. Une saturation artérielle en oxygène (SaO₂) à l'air ambiant (AA) à 96%.

Le reste de l'examen somatique était sans particularité.

Conclusion clinique :

Fille âgée de 6 ans et demi, issue de parents consanguins premier degré, sans antécédents pathologiques notables qui présente une toux chronique d'aggravation progressive depuis 3 ans, avec des épisodes d'exacerbations respiratoires 3 à 4 fois par an, sans autres signes extra respiratoires chez qui l'examen clinique trouve une légère polypnée, des râles crépitants aux bases pulmonaires, un discret hippocratisme digital et une hypotrophie.

Discussion diagnostique :

Devant la notion d'une toux chronique d'aggravation progressive avec des épisodes d'exacerbations respiratoires à répétition. Nous avons évoqué plusieurs diagnostics :

- Une tuberculose pulmonaire
- Une protéinose alvéolaire
- Un déficit immunitaire
- Une maladie lysosomale (Niemann-pick)
- Une localisation pulmonaire d'une connectivite (Lupus)
- Une sarcoidose
- Une pneumopathie d'hypersensibilité
- Une fibrose interstitielle idiopathique
- Une bronchiolite oblitérante
- Une pneumopathie infiltrative diffuse

Paraclinique :

- Une NFS :

Hémoglobine	Leucocytes	polynucléaires neutrophiles	Lymphocytes	Plaquettes
14,2 g/dl	13000/mm ³	3290/mm ³	8830/mm ³	296000/mm ³

- Une CRP (172 mg/l) et une VS (17 mm la première heure)
- Ferritinémie : 352,93 ng/ml
- Ionogramme sanguin, bilan lipidique, bilan hépatique : normaux
- Dosage pondéral des immunoglobulines :

Immunoglobuline A	Immunoglobuline G	Immunoglobuline M
1,24 g/l	7,24 g/l	0,77 g/l

- Immunophenotypage lymphocytaire : normale
- Dosage du complément (CH 50 C 3 C 4) : normal
- Un examen cyto bactériologique des crachats (ECBC) : négatif
- Sérologie VIH 1 et 2 : négative
- Sérologie CMV Ig G Ig M : négative
- Sérologie pyocynanique : négative
- Anticorps anti-aviaires : présence d' 1 arc de précipitation anti déjection aviaire
- PCR CMV : négative

- Radiographie thoracique :

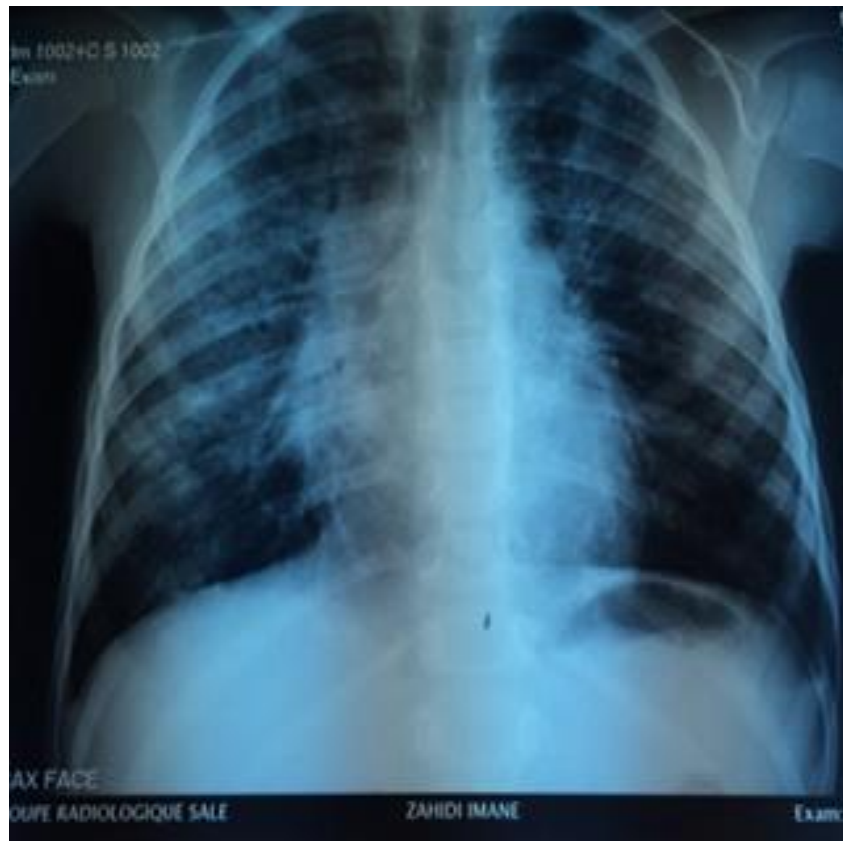


Figure 1: Radiographie thoracique: Syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral avec une condensation basale gauche.

- TDM thoracique (03/06/15) :

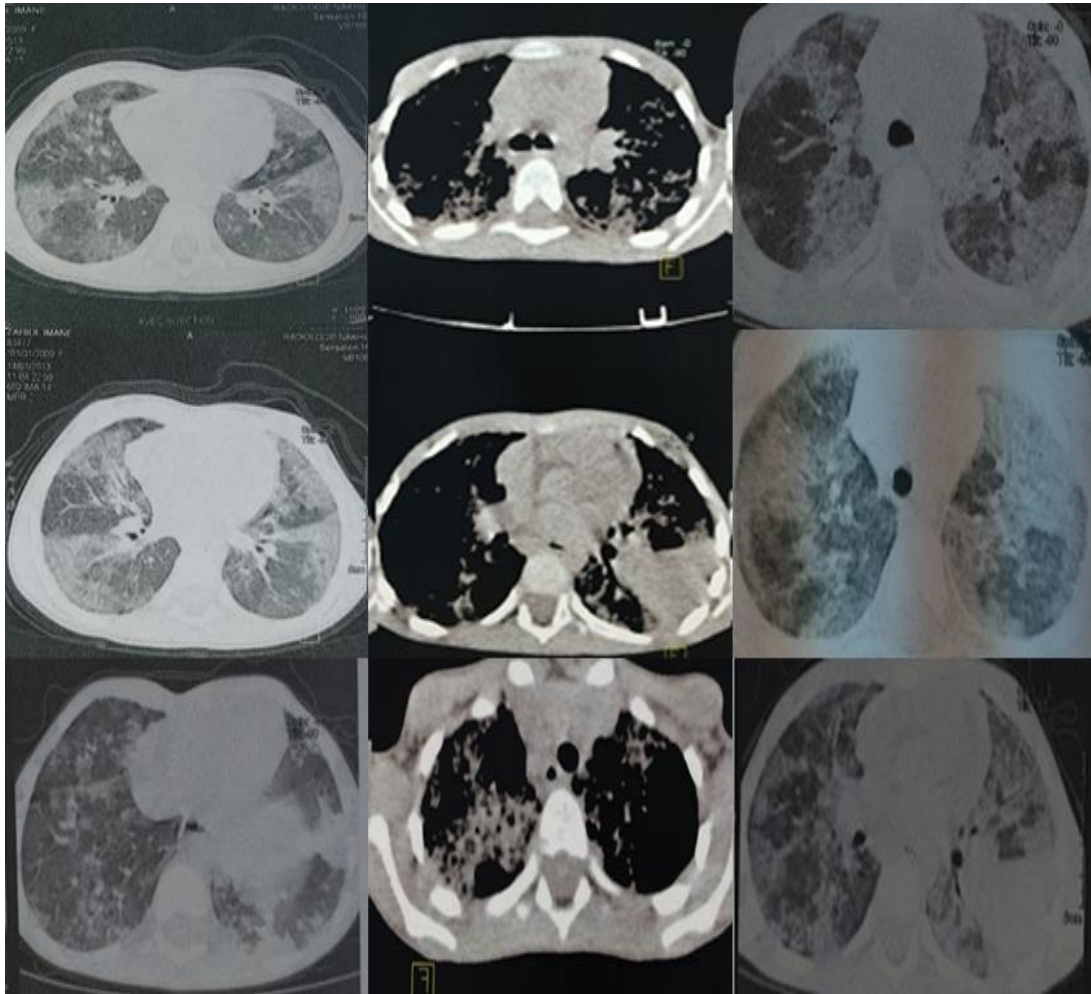


Figure 2: TDM Thoracique montrant : un aspect de pneumopathie infiltrante diffuse avec des opacités en « verre dépoli » prédominant en périphérie, avec un épaississement des septa interlobulaires, l'ensemble réalisant un aspect en "crazy paving" associé à des condensations alvéolaires bilatérales.

- Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) :
 - ✓ Syndrome restrictif avec une CV à 66% (coopération douteuse).
 - ✓ DLCO non faite, non disponible.
- PH-métrie : absence de RGO acide

- Les immunoglobulines E (Ig E) totales : 24 UI/ml
- Tests cutanés aux pneumallergènes classiques : négatifs
- Bilan phtysiologique négatif : IDR à la tuberculine et recherche de Bacille de Koch (BK) dans les tubages gastriques.
- Enzyme de conversion de l'angiotensine : 47 UI/L (30-100)
- Anticorps anti-nucléaires : positifs à 80 UI/L
- Anticorps anti-ADN natifs : négatifs
- Protéinurie de 24 heures : négative
- TP : 99% et TCA : 34/30 sec
- Protidogramme : profil normal
- Vit D (25 OH) : 9,7 ng/l
- Bronchoscopie avec lavage broncho-alvéolaire :
 - Bronchoscopie : Trachée et bronches alvéolaires sans anomalies.
 - L'étude de LBA a mis en évidence un aspect laiteux avec une grande quantité d'un matériel granuleux acellulaire éosinophile protéinacé prenant la coloration à l'acide périodique de Schiff (PAS+). On retrouve également des macrophages spumeux avec des inclusions intracellulaires PAS-positives : pathologie du surfactant (une protéinose alvéolaire).
 - L'étude génétique a affirmé le diagnostic d'une pathologie héréditaire du surfactant avec une anomalie du GM-CSF.

Diagnostic retenu : La protéinose alvéolaire pulmonaire génétique avec une mutation sur la chaîne alpha du gène GM-CSF.

Traitement et évolution

Hospitalisation du 06/12/2016

→ Hospitalisation pour un lavage broncho-alvéolaire thérapeutique et évaluation clinique.

➤ **Examen clinique :**

- Signes généraux : aucun
- Poids : 17,4 kg
- Taille : 117,5 cm
- Fréquence respiratoire : 32 cycles/min
- Fréquence cardiaque : 96 cycles/min
- Tension artérielle : 130/98 mmHg
- Température : 36.8 °C
- Saturation en oxygène (SaO₂) sous air ambiant : 100%
- Examen respiratoire : normal
- ♦ Pas de toux
- ♦ Expectoration absente
- ♦ Dyspnée : si effort important
- ♦ Pas de cyanose
- ♦ Pas d'hippocratisme digital
- ♦ Pas de déformation thoracique
- ♦ Signes de lutte : léger sus-sternal après un effort
- ♦ Auscultation pulmonaire : pas de râles bronchiques ni des sibilants
- Examen digestif : normal

- Examen ORL : normal
- Examen cardio-vasculaire : normal
- Examen neurologique : normal
- Pas d'adénopathies
- Examen cutané : une dermatite séborrhéique
- Examen orthopédique : Normal

➤ **NFS:**

- Hématies: 4,72 T/l
- Hémoglobine: 13,7 g/dl
- Hématocrite : 30,7 %
- Leucocytes: 11,8 G/l
- Neutrophiles: 3,1 G/l
- Eosinophiles: 0,4 G/l
- Basophiles: 0,1 G/l
- Lymphocytes: 7,4 G/l
- Monocytes: 0,8 G/l

➤ **Biochimie standard :**

- Na⁺: 140 mmol/l
- K⁺: 4,6 mmol/l
- Cl⁻: 111 mmol/l
- Bicarbonates: 23,2 mmol/l
- Osmolarité: 298 mosm/l
- Urée: 4,7 mmol/l

- Créatinine: 33 $\mu\text{mol/l}$
- ASAT-TGO: 35 UI/l
- ALAT-TGP: 16 UI/l
- GammaGT: 10 UI/l
- Phosphatases alcalines: 233 UI/l

➤ **Gaz du sang :**

- pH : 7,37
- PaCO₂ : 38 mmHg
- HCO₃⁻ : 21,6 mmol/l

➤ **Saturométrie nocturne:**

- SaO₂ moyenne : 97,5%
- Temps passé avec une SaO₂ <90% : 0% du temps de sommeil

➤ **Epreuve d'effort :**

- SaO₂ au repos: 99%
- SaO₂ après un effort : 97%
- Fréquence cardiaque au repos : 101 battements/minute
- Fréquence cardiaque après un effort : 141 battements/minute
- Distance parcourue : 468 m

➤ **Radiographie thoracique :**

→ Stable : Opacités interstitielles bilatérales avec des condensations alvéolaires basales.

➤ **Lavage broncho-alvéolaire thérapeutique :**

Tableau I : Résultats du lavage broncho-alvéolaire thérapeutique du poumon droit réalisé le 06/12/2016 et du poumon gauche le 08/12/2016.

<i>LBAT du poumon droit</i>	<i>LBAT du poumon gauche</i>
- LBA globalement peu sale, un peu plus trouble dans le lobe inférieur. - La recherche de cytomégalovirus et d'adénovirus par PCR est négative. - L'examen bactériologique est négatif. - 600 ml au total. - Bonne tolérance.	- LBA plus sale. - 1500ml au total. - Bonne tolérance, avec nécessité de 3 heures d'O₂ à 0,5l/mn.

- ✓ Lors de cette hospitalisation, l'évolution a été marquée par une amélioration respiratoire clinique et paraclinique permettant d'espacer les lavages à 7 mois avec une amélioration de la prise pondérale.

Hospitalisation du 17/07/2017

→ Hospitalisation pour un lavage pulmonaire thérapeutique et évaluation clinique de notre patiente âgée de 7 ans et 8 mois.

➤ Examen clinique :

- Signes généraux : aucun
- Poids : 20,45 kg
- Taille : 124 cm
- Fréquence respiratoire : 20 cycles/min
- Fréquence cardiaque : 104 cycles/min
- Tension artérielle : 101/67 mmHg
- Température : 36.7 °C
- Saturation en oxygène (SaO₂) sous air ambiant : 97%
- Examen respiratoire : normal
- ♦ Pas de toux
- ♦ Expectoration absente
- ♦ Dyspnée : si effort important
- ♦ Pas de cyanose
- ♦ Pas d'hippocratisme digital
- ♦ Pas de déformation thoracique
- ♦ Pas de signes de lutte
- ♦ Auscultation pulmonaire : normale (murmure vésiculaire normal, bilatéral et symétrique, pas de bruit surajouté)
- Examen digestif : normal
- Examen ORL : normal

- Examen cardio-vasculaire : normal
- Examen neurologique : normal
- Pas d'adénopathies
- Examen cutané : légère dermite séborrhéique au niveau des narines.
- Examen orthopédique : Normal

➤ **NFS :**

- Hématies : 4,89 T/l
- Hémoglobine : 14,3 g/dl
- Hématocrite : 40,2 %
- Leucocytes : 16,7 G/l
- Neutrophiles : 11 G/l
- Eosinophiles : 0,3 G/l
- Basophiles: 0,0 G/l
- Lymphocytes: 3,8 G/l
- Monocytes : 1,5 G/l
- Plaquettes : 231 G/l

➤ **Biochimie standard :**

- Na⁺ (mmol/l) : 135
- K⁺ (mmol/l) : 4,2
- Cl⁻ (mmol/l) : 106
- Urée (mmol/l) : 3,9
- Créatinine (μmol/l) : 29
- Glucose (mmol/l) : 5,2

▪ Protides (g/l) : 72

➤ **Gaz du sang :**

▪ PaCO₂ : 38 mmHg

▪ HCO₃⁻ : 21,9 mmol/L

➤ **Saturation nocture :**

▪ SaO₂ moyenne : 96%

▪ SaO₂ minimale : 82%

▪ Temps passé avec une saturation inférieure à 90% : 0,1% du temps du sommeil.

➤ **Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) :**

Tableau II : Résultats de l'exploration respiratoire fonctionnelle réalisée le 17/07/2017 objectivant un syndrome restrictif léger avec une CPT à 73%.

	Valeur attendue	Valeur mesurée	%
CPT (l)	2,26	1 ,65	73
VR (l)	0 ,61	0,6	80
VR/CPT	26,31	29	110
CVF (l)	1,57	1,17	75
VEMS (l)	1,36	0,96	71
VEMS/CVF	81	82	101
DEM 25-75 (l/s)	1,87	1 ,4	75
DEM 50 (l/s)	2,19	1,35	62
<u>DEM 25 (l/s)</u>	1,12	0,66	59

➤ **Epreuve d'effort :**

- Type d'effort : marche de 6 minutes
- Le test de marche n'a pas entraîné une désaturation après une distance parcourue normale.
- Distance parcourue : 488m

➤ **Radiographie thoracique :**

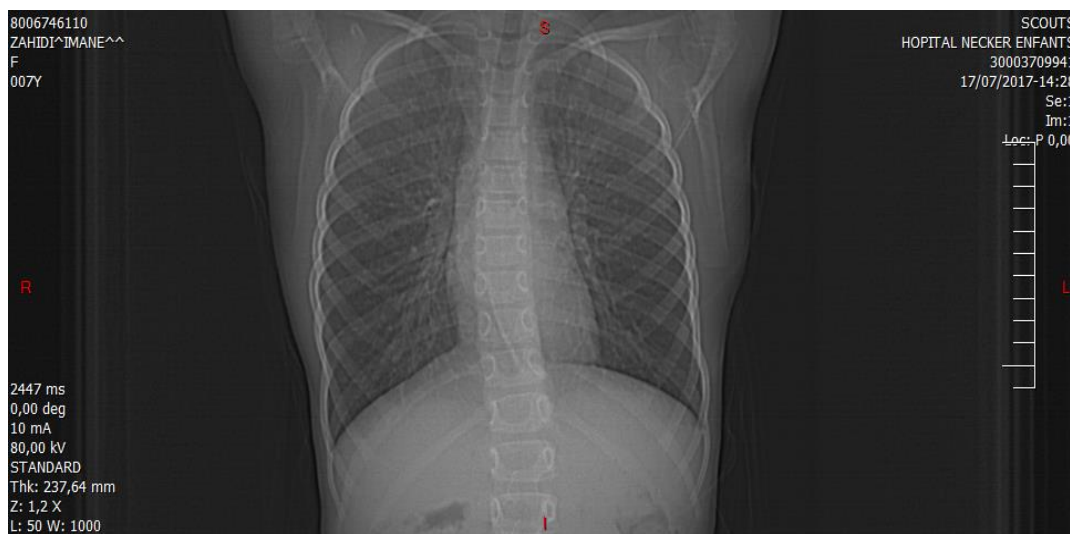


Figure 3: Radiographie thoracique réalisée le 17/07/2017 objectivant une amélioration significative des opacités interstitielles.

➤ TDM Thoracique :

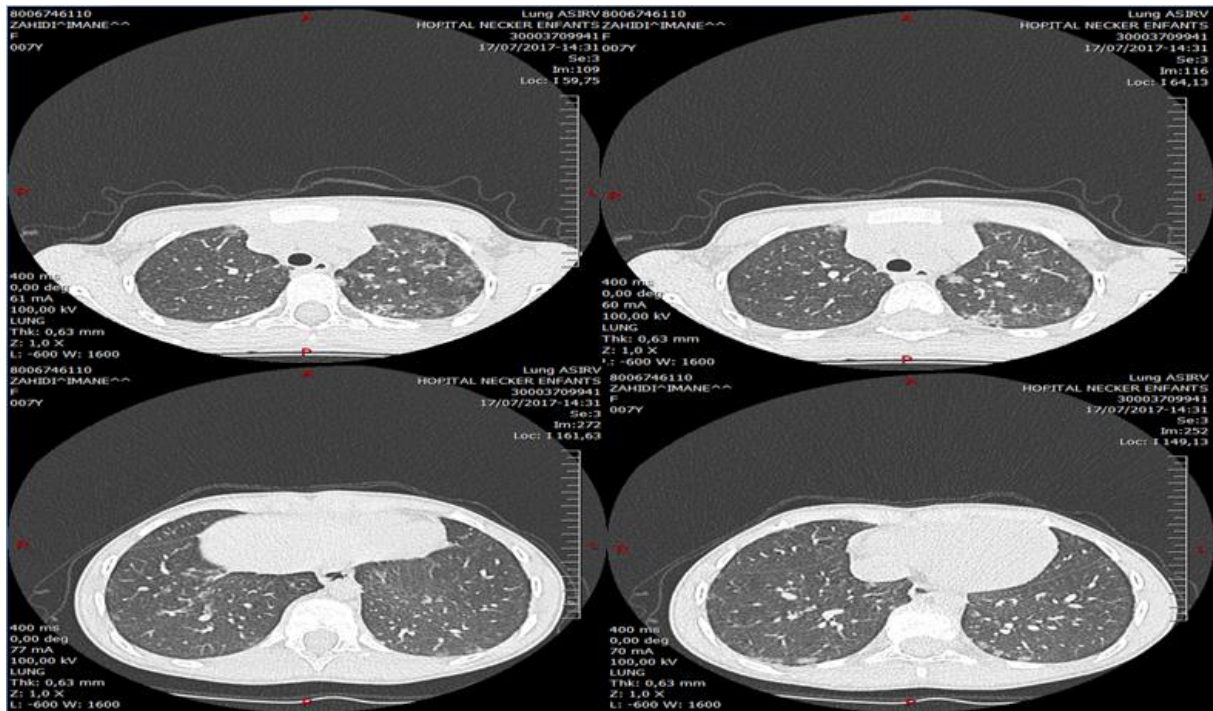


Figure 4: TDM thoracique réalisée le 17/07/2017 montrant un nettoyage radiologique avec une régression importante des lésions en crazy paving.

- ✓ Le lavage programmé du 26/07/2017 est annulé devant l'amélioration clinico-radiologique.
- ✓ Lors de cette hospitalisation, l'évolution a été marquée par une amélioration tomodensitométrique et des EFR avec une stabilité clinique et une prise pondérale de 3 kg depuis l'hospitalisation précédente (décembre 2016).
- ✓ Prochaine hospitalisation programmée dans 6 mois sans lavage programmé avec EFR, TDM thoracique et bilan sanguin.

Hospitalisation du 24/01/2018

→ Hospitalisation pour évaluation et bilans de contrôle.

➤ Radiographie thoracique :



Figure 5: Radiographie thoracique réalisée le 24/01/2018 montrant un discret syndrome interstitiel.

➤ TDM thoracique :

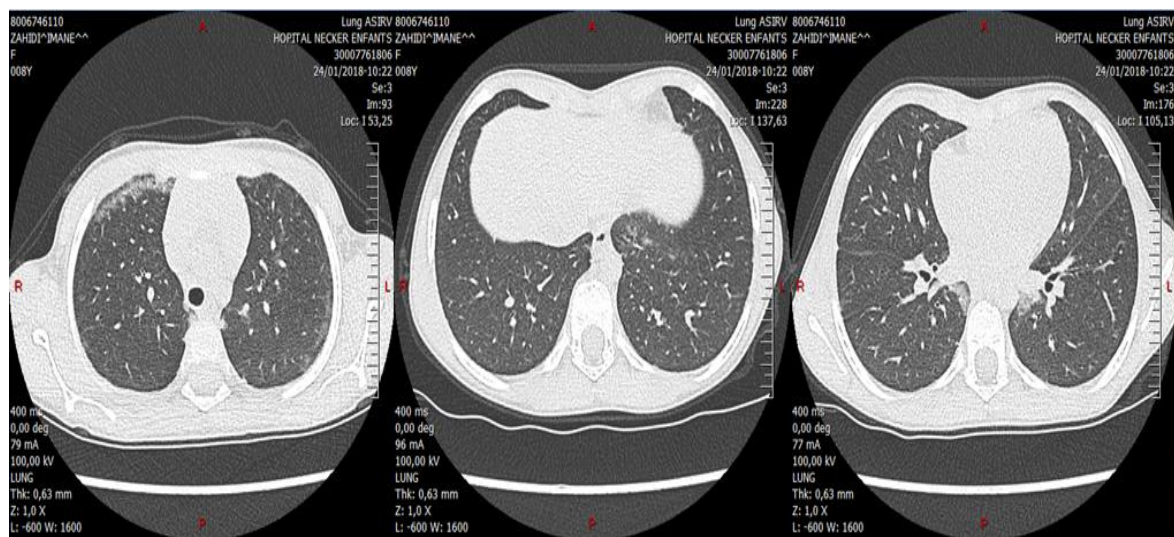


Figure 6: TDM thoracique : légère amélioration par rapport aux images de juillet 2017, avec des lésions de crazy paving en périphérie et aux apex. Début de bulles sous pleurales apicales.

➤ **Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) :**

→ Un syndrome restrictif modéré avec une CPT à 69%.

➤ **Epreuve d'effort :**

- Type d'effort : marche de 6 minutes
 - Le test de marche n'a pas entraîné une désaturation
 - Distance parcourue : 546m
- ✓ Devant l'amélioration aux EFR, une décision a été prise de ne pas réaliser le lavage broncho-alvéolaire thérapeutique.
- ✓ Prochaine hospitalisation programmée dans 6 mois avec EFR de contrôle et oxymétrie nocturne.

Hospitalisation du 30/07/2018 au 08/08/2019

→ Hospitalisation pour lavage broncho-alvéolaire thérapeutique.

➤ Examen clinique :

- Signes généraux : aucun
- Poids : 23 kg
- Taille : 131 cm
- Fréquence respiratoire : 24 cycles/min
- Fréquence cardiaque : 93 cycles/min
- Tension artérielle : 93/61 mmHg
- Température : 37 °C
- Saturation en oxygène (SaO₂) sous air ambiant : 99%
- Examen respiratoire : normal
- ♦ Pas de toux
- ♦ Expectoration absente
- ♦ Dyspnée : si effort important
- ♦ Pas de cyanose
- ♦ Pas d'hippocratisme digital
- ♦ Pas de déformation thoracique
- ♦ Pas de signes de lutte
- ♦ Auscultation pulmonaire : normale
- Examen digestif : normal
- Examen ORL : normal
- Examen cardio-vasculaire : normal

- Examen neurologique : normal
- Pas d'adénopathies
- Examen cutané : normal
- Examen orthopédique : Normal

➤ **NFS :**

- Hématies : 4,72 T/l
- Hémoglobine : 13,7 g/dl
- Hématocrite : 39,5 %
- Leucocytes : 11,6 G/l
- Neutrophiles : 4,1 G/l
- Eosinophiles : 0,3 G/l
- Basophiles: 0,1 G/l
- Lymphocytes : 6,1 G/l
- Monocytes : 0,9 G/l
- Plaquettes : 306 G/l

➤ **Biochimie standard :**

- Na⁺ : 136 mmol/l
- K⁺ : 4 mmol/l
- Cl⁻ : 106 mmol/l
- Bicarbonates : 21,8 mmol/l
- Protides : 72g/l
- Bilirubine totale : 4 µmol/l
- Urée : 5,2 mmol/l

- Créatinine : 30 $\mu\text{mol/l}$
- ASAT-TGO: 27 UI/l
- ALAT-TGP: 13 UI/l
- GammaGT: 15 UI/l
- Phosphatases alcalines: 254 UI/l

➤ **Saturométrie nocturne :**

- SaO₂ moyenne : 99%
- Temps passé avec une SaO₂ <90% : 0% du temps de sommeil

➤ **Epreuve d'effort :**

- Type d'effort : marche de 6 minutes
- Le test de marche n'a pas entraîné une désaturation
- Distance parcourue : 454 m

➤ **Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) :**

Tableau III : Résultats de l'exploration respiratoire fonctionnelle réalisée le 30/07/2018 et qui objective un syndrome restrictif modéré avec une CPT à 60%.

	Valeur attendue	Valeur mesurée	%
CPT (l)	2,61	1 ,56	60
VR (l)	0 ,68	0,26	37
VR/CPT	26	16	62
CRF (l)	1,2	0,82	68
CVL (l)	1,93	1,3	67
CVF (l)	1,93	1,29	66
VEMS (l)	1,59	1,15	72
VEMS/CVF	89	82	92
DEM 25-75 (l/s)	2,14	1 ,51	70
DEM 50 (l/s)	2,48	1,66	66
DEM 25 (l/s)	1,27	0,7	55
RPT(cmH2O/l/s)	5,9	5,4	93
<u>DLCO inspiration unique (ml/min/torr)</u>	11,41	12,44	109

➤ **Lavage broncho-alvéolaire thérapeutique :**

Tableau IV : Résultats du lavage broncho-alvéolaire du poumon gauche réalisé le 31/07/18.

LBAT du poumon gauche

- Le liquide est légèrement trouble.
- 460 ml dans le culmen, 400 ml dans la lingula, et 800 dans le lobe inférieur.
- Bonne tolérance

- ✓ EFR de contrôle réalisée le 03/08/2018 après le LBA thérapeutique du poumon gauche a objectivé une CPT passant de 60% à 62%.
- ✓ Demande de TDM thoracique afin d'éliminer une progression vers la fibrose, compte tenu de la majoration du syndrome restrictif.
- ✓ TDM thoracique du 06/08/2018 retrouvant une globale stabilité des lésions observées avec persistance des zones en crazy paving à prédominance sous pleurale avec l'absence de fibrose.
- ✓ Une décision de faire également un LBA thérapeutique du poumon droit :

Tableau V : Résultats du lavage broncho-alvéolaire du poumon droit réalisé le 07/08/2018.

<i>LBA du poumon droit</i>
- LBA peu sale. - 2040 ml répartis en 800 ml lobe inférieur, 500 ml lobe moyen, 740 ml lobe supérieur. - Bonne tolérance

- ✓ La prochaine hospitalisation est programmée dans 6 mois avec EFR, épreuve d'effort cardio-respiratoire, saturométrie nocturne et TDM thoracique de contrôle.
- ✓ Le LBA thérapeutique sera discuté en fonction des résultats.

Hospitalisation du 25/01/2019

- Hospitalisation pour l'évaluation de l'état de la maladie de notre patiente.

➤ Radiographie thoracique :



Figure 7: Radiographie thoracique réalisée le 25/01/2019 : absence d'anomalies notables.

➤ TDM thoracique :

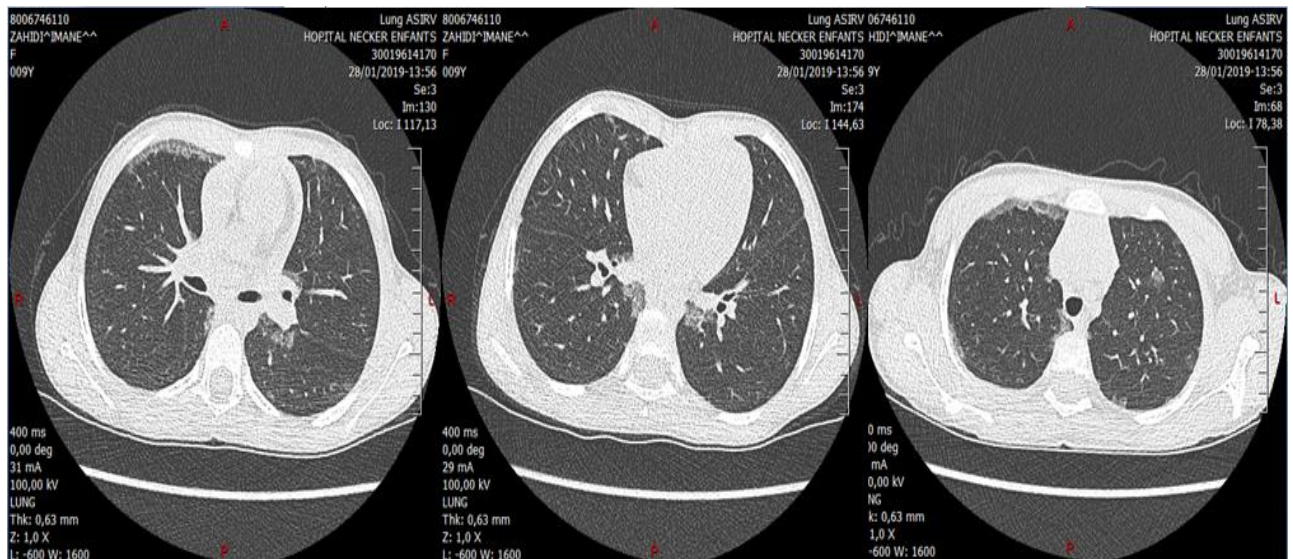


Figure 8: Scanner thoracique réalisé le 24/01/2019 retrouvant une stabilité des lésions de crazy paving.

➤ **Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) :**

Tableau VI : Résultats de l'exploration respiratoire fonctionnelle réalisée le 25/01/2019 objectivant un syndrome restrictif léger avec une CVF à 74%.

CVF (%)	CVF (l) : valeur mesurée	VEMS (%) :	VEMS (l) : valeur mesurée	DEM 25- 75 (%) :	DEM 25- 75 (l/s) : valeur mesurée	Poids (kg)
74	1,48	76	1,31	-	1 ,7	25

▪ Au vu des examens réalisés notamment le scanner thoracique et l'exploration respiratoire fonctionnelle, qui ont objectivé une stabilité radiologique et fonctionnelle, et de la présence d'une dyspnée à l'effort ; une décision a été prise de réaliser un lavage broncho-alvéolaire thérapeutique du poumon gauche le 29/01/2019 et du poumon droit le 05/02/2019.

Tableau VII : Résultats du lavage broncho-alvéolaire thérapeutique du poumon gauche réalisé le 29/01/2019 et du poumon droit le 05/02/2019.

<i>LBAT du poumon gauche</i>	<i>LBAT du poumon droit</i>
- sécrétions peu sales - Bonne tolérance	-sécrétions épaisses et sales du lobe inférieur droit - bonne tolérance

→ Une réévaluation (échographie trans-thoracique, EFR, épreuve d'effort, saturométrie nocturne) et un lavage broncho-alvéolaire thérapeutique sont prévus dans 6 mois avec une tentative d'espacer les LBAT à une fois par an en fonction de résultats de la réévaluation.

Hospitalisation du 22/07/2019 au 31/07/2019

→ Première hospitalisation du 22 au 24/07/2019 pour LBA thérapeutique du poumon gauche, sortie entre le 24 et le 29, puis nouvelle hospitalisation pour LBA thérapeutique du poumon droit du 29 au 31/07/2019.

➤ Examen clinique :

- Signes généraux : aucun
- Poids : 26,2 (kg)
- Taille : 139 (cm)
- Fréquence respiratoire : 20 (cycles/min)
- Fréquence cardiaque : 86 (cycles/min)
- Tension artérielle : 130/98 (mmHg)
- Température : 36.6 (°C)
- Saturation en oxygène (SaO₂) sous air ambiant : 97%
- Examen respiratoire : normal
- ♦ Pas de toux
- ♦ Expectoration absente
- ♦ Dyspnée : si effort important
- ♦ Pas de cyanose
- ♦ Pas d'hippocratisme digital
- ♦ Pas de déformation thoracique
- ♦ Pas de signes de lutte
- ♦ Auscultation pulmonaire : normale (pas de râles bronchiques ni des sibilants)
- Examen digestif : normal
- Examen ORL : normal

- Examen cardio-vasculaire : normal

➤ **Saturométrie nocturne du 22/07/19 :**

- Moment d'enregistrement : Nuit

- Durée d'enregistrement : 9 heures et 43 minutes

- Saturation moyenne : 96,2 %

- Temps passé à une saturation <90% : 0 (mn)

- Temps passé à une saturation <85% : 0 (mn)

- Temps passé à une saturation <90% : 0 (% du temps de sommeil)

- Temps passé à une saturation <85% : 0 (% du temps de sommeil)

- Fréquence cardiaque maximale : 114 battements/minute

- Fréquence cardiaque moyenne : 72 battements/minute

- Fréquence cardiaque minimale : 56 battements/minute

➤ **Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) :**

Tableau VIII : Résultats de l'exploration respiratoire fonctionnelle réalisée le 23/07/2019 objectivant un syndrome restrictif modéré aux dépens des volumes mobilisables.

	Valeur attendue	Valeur mesurée	%
CPT (l)	2,97	2 ,07	70
VR (l)	0 ,77	0,62	81
VR/CPT	25,36	29,9	118
CRFpl (l)	1,46	1,34	92
CVL (l)	2,21	0,73	33
CVF (l)	2,12	1,44	68
VEMS (l)	1,82	1,27	70
VEMS/CVF	89,02	88	99
DEP (l/s)	4,36	3 ,23	74
DEM 25(l/s)	1,12	0,71	63
<u>DLCO apnée (mmol/min/kPa)</u>	14,53	12,95	89
KCO (DLCO/VA) apnée(mmol/min/kPa/l)	5,49	7,2	131
<u>DLCO réinspiration (mmol/min/kPA)</u>	14,53	12,95	89
KCO (DLCO/VA) réinspiration(mmol/min/kPa/l)	5,49	7,2	131

Tableau IX : Résultats de l'ensemble des explorations respiratoires fonctionnelles que la patiente a subi depuis 2017.

	CVF (%)	CVF (l) : valeur mesurée	VEMS (%) :	VEMS (l) : valeur mesurée	DEM 25-75 (%) :	DEM 25-75 (l/s) : valeur mesurée	Poids (kg)
17/07/2017	75	1 ,17	71	0,96	75	1,4	20
30/07/2018	66	1,29	72	1,15	70	1,51	23
25/01/2019	74	1,48	76	1,31	-	1 ,7	25
23/07/2019	68	1,44	70	1,27	-	-	26

➤ **Epreuve d'effort** : (le 23/07/2019)

- Type d'effort : marche de 6 minutes.
- Le test de marche n'a pas entraîné une désaturation après une distance parcourue de 468 m (légèrement inférieure à la valeur attendue).

➤ **Echographie trans-thoracique (ETT)** : (le 29/07/2019)

- Normale : Pas d'HTAP

➤ **Radiographie thoracique** : (le 29/07/2019)

→ Aucune anomalie n'est visualisée

➤ **Lavage broncho-alvéolaire thérapeutique :**

Tableau X : Résultats de la fibroscopie bronchique avec un LBAT du poumon gauche réalisé le 23/07/19 et du poumon droit le 30/07/19.

<i>LBAT du poumon gauche</i>	<i>LBAT du poumon droit</i>
- Arbres bronchiques droits et gauches normaux macroscopiquement. - Les éperons segmentaires et sous-segmentaires sont fins non remaniés - La muqueuse est normale - <u><i>lavage thérapeutique</i></u> : 820 ml dans le lobe inférieur gauche et 900 ml dans le lobe supérieur (lingula : 500 ml et culmen : 400 ml), le liquide est très peu lactescent - <u><i>Etude anatomopathologique</i></u> : ✓ Macrophages 89% dont environ 40% positifs à l'huile rouge ✓ Lymphocytes 5% ✓ PNN 6% ✓ Hématies +	- Distribution anatomique normale. - <u><i>lavage thérapeutique</i></u> : 600 ml dans le lobe supérieur droit et 600 ml dans le lobe inférieur droit et 400 ml dans le lobe moyen . le liquide est peu lactescent.

- ✓ Lors de cette hospitalisation, l'évolution a été marquée par une stabilité clinique, de la respiration respiratoire, et radiologique.
- ✓ Maintien du rythme : LBAT tous les 6 mois.
- ✓ Prochaine hospitalisation prévue le 30/03/2020 avec : LBA thérapeutique bilatéral, radiographie de thorax, EFR, épreuve d'effort, et saturation nocturne.
- ✓ Pour le suivi radiologique : pas de scanner lors de la prochaine hospitalisation, prochain scanner thoracique à l'hospitalisation d'août 2020 (18 mois après le dernier scanner).

Consultation du 25/01/2021 :

→ Consultation pour l'évaluation de l'état de la maladie de notre patiente, âgée de 11 ans et 2 mois, son dernier lavage pulmonaire thérapeutique remonte à 30/07/2019.

➤ Examen clinique :

- Signes généraux : asthénie
- Poids : 30 kg
- Taille : 151 cm
- Fréquence respiratoire : 28 cycles/min
- Fréquence cardiaque : 109 cycles/min
- Tension artérielle : 125/80 mmHg
- Température : 36,4 °C
- Saturation en oxygène (SaO₂) sous air ambiant : 97%
- Examen respiratoire :
 - ♦ Quelques épisodes de toux d'effort
 - ♦ Expectoration minime
 - ♦ Dyspnée : si effort important
 - ♦ Auscultation pulmonaire : quelques râles crépitants aux bases
 - ♦ Pas de cyanose
 - ♦ Pas d'hippocratisme digital
 - ♦ Pas de déformation thoracique
 - ♦ Pas de signes de lutte
- Examen digestif : normal
- Examen ORL : normal

- Examen cardio-vasculaire : normal
- Examen neurologique : normal
- Pas d'adénopathies
- Examen cutané : normal
- Examen orthopédique : Normal

➤ **Radiographie thoracique :**



Figure 9: Radiographie thoracique réalisée le 25/01/2021 : absence d'anomalies notables.

➤ **TDM thoracique**

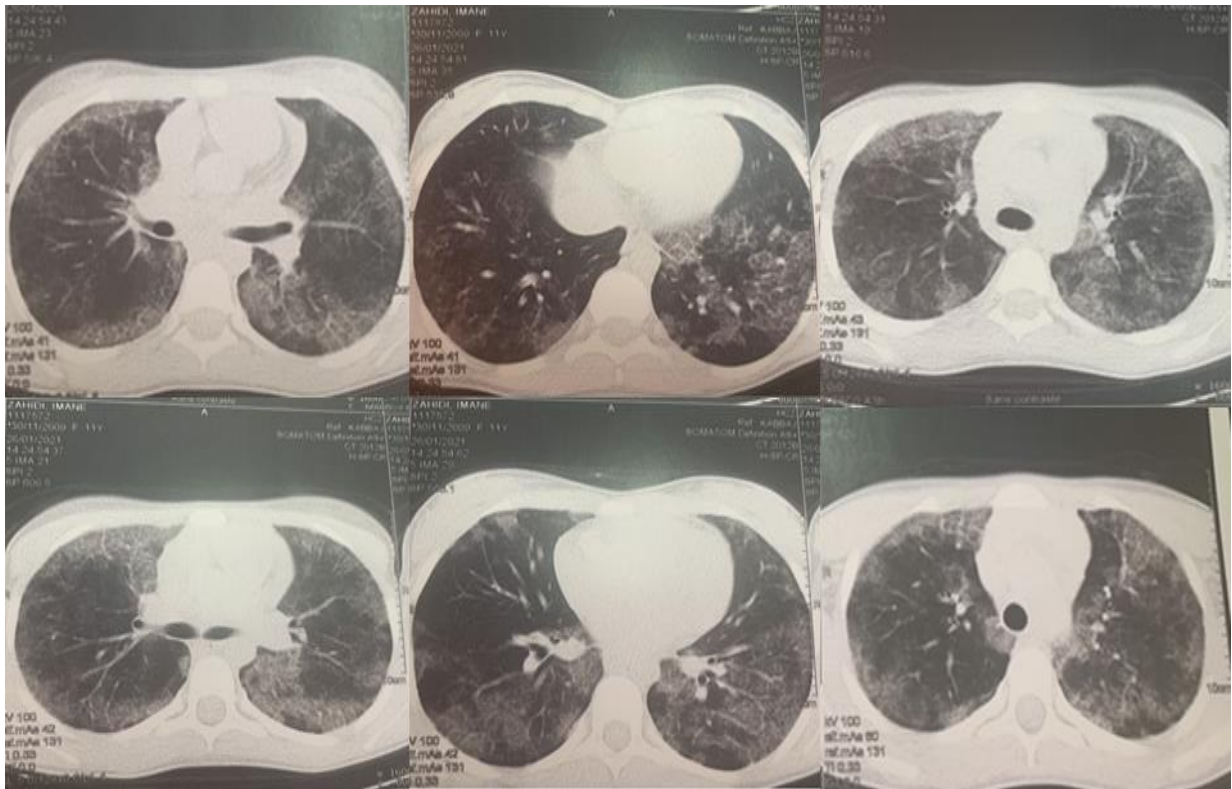


Figure 10: Scanner thoracique réalisé le 26/01/2021 montrant une infiltration pulmonaire diffuse (Syndrome alvéolo-interstitiel) avec un aspect en verre dépoli et confluant au niveau des deux champs pulmonaires à prédominance sous-pleurale au niveau du lobe inférieur.

➤ **Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) :**

Tableau XI : Résultats de l'exploration respiratoire fonctionnelle réalisée le 26/01/2021 objectivant un syndrome restrictif léger avec une CPT à 70 %.

	Valeur attendue	Valeur mesurée	%
CPT (L)	3,75	2,61	70
VR (L)	0,94	1,63	172
VR/CPT	24 ,49	62,42	255
CRF (L)	1,76	1,80	102
CV in(L)	2,80	0,94	33
CVF (L)	2,73	0,92	34
VEMS (L)	2,33	0,89	38
VEMS/CV in	84,35	94,63	112
DEM 75 (L/s)	4,76	1,74	37
DEM 50 (L/s)	3,36	1,46	43
DEM 25 (L/s)	1,73	0,69	40
DEM 25-75 (L/s)	2,98	1,23	41
DEP (L/s)	5,39	1,95	36
<u>DLCO</u>(mmol/min/kPa)	6,99	3,20	46
<u>KCO</u> (mmol/min/kPa/L)	-	1,32	-
VA (L)	4,03	2,43	60

➤ **Echographie trans-thoracique (ETT) :**

- Normale : Pas d'HTAP



DISCUSSION



I. Historique

La protéinose alvéolaire pulmonaire (PAP) est une pathologie rare, caractérisée par une accumulation intra-alvéolaire anormale des protéines et des lipides du surfactant.

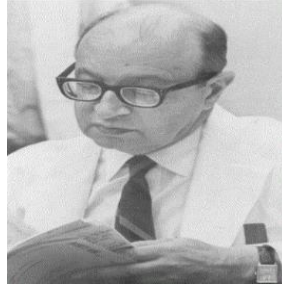


Figure 11: Benjamin Castleman

Cette affection respiratoire a été décrite pour la première fois par Samuel Rosen, Benjamin Castleman et Averill Liebow en juin 1958 [5].

Cette description était basée sur l'étude d'une série de 27 cas.

Dr Benjamin Castleman a rapporté le premier cas de cette série en juillet 1953 [4].

Cette série a été présentée dans le "New England Journal" comme une nouvelle maladie appelée : protéinose alvéolaire pulmonaire [5].

Elle a également porté plusieurs autres noms : lipidose alvéolaire, lipoprotéinose alvéolaire, phospholipoprotéinose alvéolaire.

Le matériel riche en protéines et lipides s'accumulant dans les alvéoles a ensuite été reconnu comme étant « un surfactant ».

Une perturbation du métabolisme du surfactant a été alors suspectée, et à ce moment-là il n'était possible que de faire l'hypothèse qu'elle pouvait être due à une sécrétion accrue, à une altération de la clairance ou à une composition anormale.

Le traitement de la PAP par un lavage broncho-alvéolaire a été proposé initialement par Dr José Ramirez-Rivera en 1963, qui a décrit la technique de « l'inondation endobronchique segmentaire » comme un moyen d'évacuer l'excès de matériel alvéolaire lipoprotéinacé [6].



Figure 12: José Ramirez-Rivera

II. Epidémiologie

La protéinose alvéolaire pulmonaire est une pathologie exceptionnelle.

Elle a été décrite dans toutes les classes d'âge, avec des extrêmes allant de la période néonatale à 72 ans.

Sa prévalence varie en fonction des pays, elle serait de l'ordre de 4 à 40 cas par million d'habitants et l'incidence de 0,2 par million d'habitants par an [3].

Aux Etats-Unis, entre 2004 et 2018, 249 patients ont été suivis pour une PAP. Parmi eux, 228 patients (91,5%) présentaient une PAP auto-immune, 10 patients (4%) avaient une PAP secondaire et 11 patients (4,5%) avaient une PAP génétique [7].

Chez l'enfant, la PAP est essentiellement d'origine génétique.

Et contrairement à la forme auto-immune, peu de données épidémiologiques sont disponibles pour la forme génétique. Il y aurait 40 cas, de PAP génétique, rapportés dans la littérature médicale.

La PAP génétique a une fréquence anormalement élevée dans la région sud de l'île de la Réunion, avec une prévalence de 1 pour 10 000 naissances [8].

Tableau XII : Classification des PAP [9].

PAP auto-immunes
- Caractérisées par la présence d'anticorps anti-GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) sériques.
PAP secondaires
Pathologies hématologiques
Infections
Inhalations toxiques
PAP génétiques
Désordres de production du surfactant (mutations des gènes SFTPB, SFTPC, ABCA3 et TTF-1)
Intolérance aux protéines dibasiques
Mutations du récepteur du GM-CSF
Autres mutations (MARS – GATA2–STING1-COPA)

III. Physiopathologie

1. Surfactant pulmonaire

1.1. Composition

Le surfactant pulmonaire est un matériel lipido-protidique indispensable à la fonction respiratoire qui prévient le collapsus alvéolaire en diminuant la tension de surface à l'interface air-liquide au niveau de l'alvéole pulmonaire [10].

Il est composé de 90 % de lipides, dont principalement les phosphatidylcholines saturées et insaturées, et de 10 % de protéines, dont 3 % de protéines dites spécifiques du surfactant pulmonaire, surfactant protein (SP) -A, -B, -C, et -D. La dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) est la molécule la plus abondante, et sa structure chimique amphiphile (avec ses deux pôles hydrophile et hydrophobe) confère au surfactant ses propriétés tensio-actives.

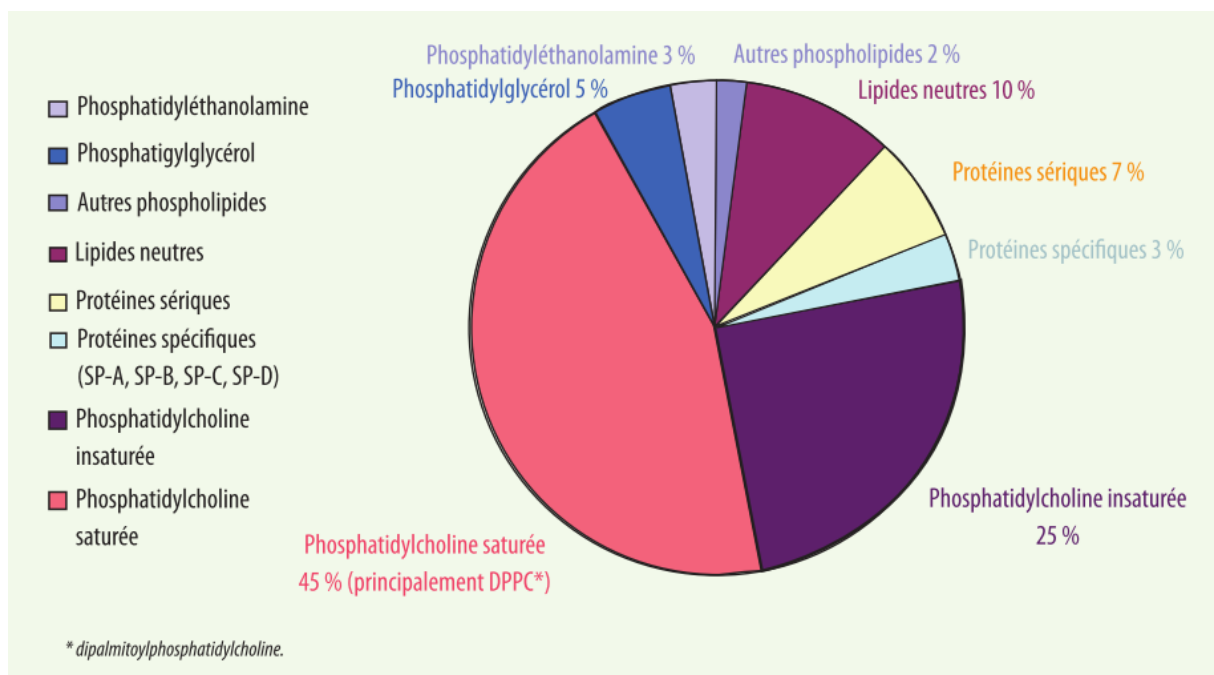


Figure 13: Composition du surfactant pulmonaire naturel [11].

1.2. Métabolisme et fonctions

La synthèse du surfactant se fait dans le pneumocyte de type II. SP-B et SP-C sont synthétisées sous la forme de propeptides, proSP-B et proSB-C, qui après des processus complexes de glycosylation et de protéolyse donnent les protéines matures SP-B et SP-C. Ces protéines sont stockées dans les corps lamellaires des pneumocytes II avec les phospholipides.

Après sécrétion dans la lumière alvéolaire, le surfactant est organisé en myéline tubulaire à partir de laquelle est constitué le film de surfactant qui tapisse la lumière alvéolaire.

Le surfactant subit un recyclage permanent par les pneumocytes II et par les macrophages alvéolaires, une quantité infime étant éliminée par les voies aériennes.

Plusieurs travaux chez l'homme et chez l'animal ont montré le rôle du GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) dans l'activation des macrophages alvéolaires et le recyclage du surfactant [12].

Les propriétés tensio-actives sont assurées par ce film de phospholipides qui est à l'interface air-liquide de l'alvéole pulmonaire et qui permet la prévention du collapsus alvéolaire durant l'expiration. La stabilité du film phospholipidique est sous le contrôle des protéines spécifiques du surfactant, essentiellement SP-B et SP-C, protéines hydrophobes qui permettent l'absorption et la stabilité des phospholipides, la fluidité et le recyclage du surfactant. SP-B a aussi un rôle dans la formation de la myéline tubulaire [13].

SP-A et SP-D, protéines hydrophiles, qui appartiennent à la famille des collectines et contribuent à l'immunité innée pulmonaire en intervenant dans la phagocytose. Elles sont aussi un rôle immunomodulateur de régulation de l'inflammation dans l'espace alvéolaire [14]. SP-A a également une fonction dans la formation de la myéline tubulaire en coordination avec SP-B [13]. Des travaux chez les souris suggèrent que SP-D a aussi un rôle dans l'homéostasie du surfactant [15].

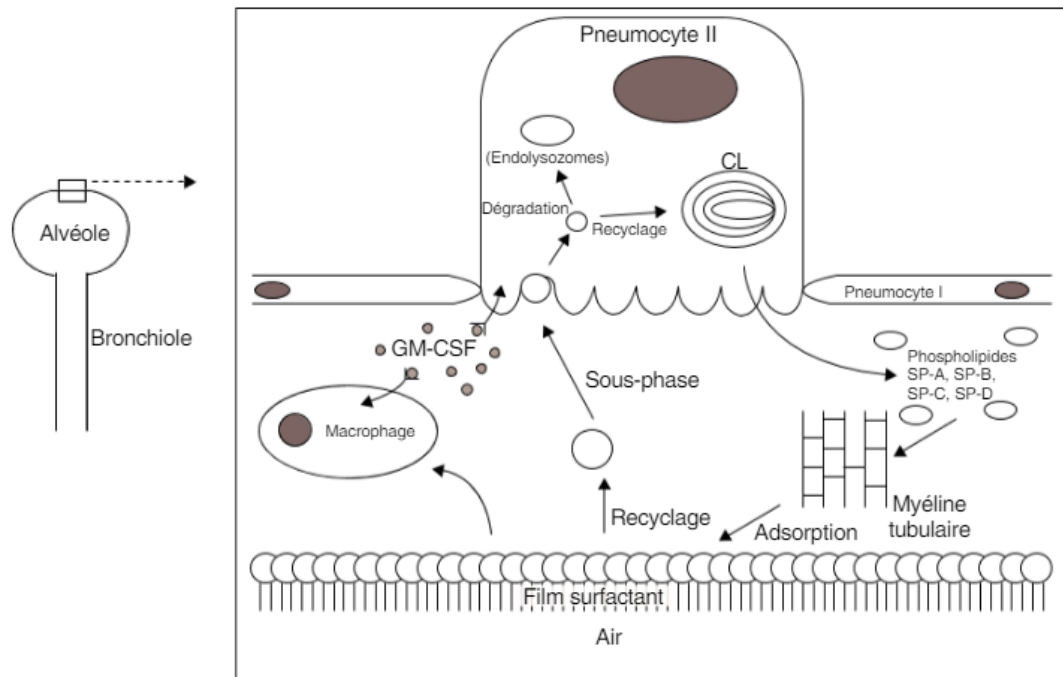


Figure 14: Schéma de la synthèse et du recyclage du surfactant au niveau de l'alvéole pulmonaire. CL : corps lamellaire[16].

2. Rôle du GM-CSF

Le GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) est un facteur de croissance de la lignée granuleuse et monocyttaire ; qui favorise la stimulation des cellules myéloïdes (éosinophiles, macrophages, monocytes, cellules dendritiques et neutrophiles). Il joue un rôle majeur dans la physiopathologie de la protéinose alvéolaire ; une anomalie du GM-CSF à activer les macrophages alvéolaires peut aboutir à un défaut de recyclage du surfactant [9].

L'étude des souris invalidées pour le GM-CSF a permis de façon imprévisible d'identifier le rôle de ce facteur dans la physiopathologie de la PAP [17]. L'apparition de cette maladie, chez la souris, est causée par un trouble d'élimination du surfactant par les macrophages alvéolaires qui font intervenir le facteur de transcription PU.1. Les souris invalidées pour le PU.1 développent aussi une PAP [18].

2.1. Dans la forme génétique

Le récepteur du GM-CSF est constitué de deux sous-unités (α et β). Des mutations sur les gènes codant pour ces 2 sous-unités, *CSF2RA* et *CSF2RB*, sont responsables d'une PAP génétique caractérisée par un dosage d'anticorps sériques anti-GM-CSF négatif avec des taux alvéolaires et sanguins élevés de GM-CSF [19].

2.2. Dans la forme secondaire

Concernant les PAP secondaires à des maladies hématologiques, des déficits immunitaires, des infections ou à l'inhalation des toxiques ; les macrophages alvéolaires seraient incapables d'assurer la clairance du surfactant. Ainsi, un trouble fonctionnel des macrophages stimulés par le GM-CSF ou l'interleukine (IL) 3 a été démontré chez une patiente souffrant d'un lupus traité par immunosuppresseurs et chez 3 sujets atteints d'une PAP associée à une leucémie aiguë myéloïde. Ces troubles fonctionnels et phénotypiques étaient corrigés après le traitement de la maladie sous-jacente.

2.3. Dans la forme auto-immune

La présence d'un taux élevé d'anticorps anti-GM-CSF, d'isotype IgG, est typique dans la PAP auto-immune [20]. Ces anticorps anti-GM-CSF captent et neutralisent le facteur de croissance. L'activité fonctionnelle des macrophages alvéolaires en est affectée, ce qui cause un trouble de clairance du surfactant, mais également une perturbation dans l'immunité acquise et dans l'immunité innée. En effet, les macrophages alvéolaires favorisent la stimulation des lymphocytes T *helper* de type 1 et des lymphocytes *natural killer*, via la sécrétion des interleukines 12 et 18. Outre le défaut fonctionnel des macrophages alvéolaires, les PNN des patients atteints de PAP ne fonctionnent pas correctement avec des anomalies fonctionnelles lymphocytaires, qui participent au risque d'infections opportunistes. Le transfert d'anticorps anti-GM-CSF à des sujets sains reproduit les mêmes troubles observés chez les sujets atteints de la protéinose alvéolaire pulmonaire [21].

Ainsi, le transfert d'anticorps anti-GM-CSF humains à des primates non humains reproduit une pathologie très similaire à la pathologie humaine, avec un dysfonctionnement des PNN sanguins circulants et un abaissement de l'expression de PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) et de PU-1.

IV. Diagnostic positif

1. Clinique

1.1. Protéinose à révélation immédiate

La survenue d'une détresse respiratoire néonatale inexplicée et/ou anormalement sévère chez un enfant à terme doit faire suspecter une protéinose alvéolaire.

Les anomalies héréditaires du métabolisme du surfactant peuvent être une cause de DRNN sévère. Le déficit héréditaire en protéine B du surfactant a été décrit dans la littérature médicale comme la première étiologie génétique de détresse respiratoire néonatale [22]. La clinique se manifeste par une détresse respiratoire à révélation précoce avant la douzième heure de vie chez l'enfant à terme, non ou peu sensible au traitement par surfactant exogène et à la ventilation conventionnelle.

La PAP par déficit en SP-B est presque toujours létale au cours de la première année de vie. Une observation non létale avant l'âge d'un an a été décrite, en rapport avec un déficit transitoire en protéine B [23].

Les autres causes de protéinose alvéolaire néonatale sont le déficit en protéine C du surfactant, la mutation du gène ATP-binding cassette transporter A3 (ABCA3), les mutations du gène NKX2-1.

La présence de signes comme une hypothyroïdie et une hypotonie orientera vers une mutation de NKX2-1.

Le pronostic de ces formes de PAP à révélation immédiate est, dans la majorité des cas, rapidement défavorable. Malgré la ventilation assistée, le recours aux surfactants exogènes et/ou la circulation extra-corporelle, les enfants décèdent le plus souvent dans les premières semaines de vie.

1.2. Protéinose à révélation tardive

Dans cette forme, la maladie se manifeste généralement après la naissance, après un intervalle libre qui peut aller de quelques semaines à plusieurs années.

La symptomatologie clinique est non spécifique.

La dyspnée d'évolution progressive est le signe clinique le plus souvent rencontré, associé de la toux chronique, et de l'expectoration chronique [1].

L'examen clinique est souvent normal [4], les signes les plus fréquents sont les râles crépitants bilatéraux, une cyanose dans les formes sévères et un hippocratisme digital.

Les hémoptysies et les douleurs thoraciques sont rares. Elles sont plutôt évocatrices de complications, notamment infectieuses.

Une cassure de la courbe pondérale et une fatigabilité sont souvent rencontrées.

La présence d'un reflux gastro-œsophagien et/ou des troubles de la motricité digestive est, bien que non spécifique, très évocatrice.

La révélation est parfois brutale (pneumothorax) ou faite à l'occasion d'une radiographie thoracique systématique. Il n'est pas rare dans ce contexte de retrouver des symptômes digestifs dans la petite enfance qui causent un retard staturo-pondéral.

La protéinose alvéolaire débute également dans 50 % avant l'âge de trois mois avec une polypnée, des signes de détresse respiratoire chez un enfant, le plus souvent originaire de l'île de la Réunion.

L'évolution de la protéinose alvéolaire pulmonaire à révélation tardive chez la population pédiatrique est polymorphique, allant des formes asymptomatiques aux formes sévères évoluant vers l'insuffisance respiratoire chronique et le décès.

.

2. Imagerie

2.1. Radiographie thoracique standard

Au cours de la protéinose alvéolaire pulmonaire, la radiographie thoracique retrouve une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) peu spécifique.

Des opacités alvéolo-interstitielles diffuses associées à des zones de condensations bilatérales asymétriques forment la présentation classique.

Les manifestations radiologiques sont habituellement plus prononcées au niveau péri-hilaire avec un aspect décrit en «ailes de chauve-souris» sans les autres anomalies en faveur d'insuffisance cardiaque (ligne de Kerley B, cardiomégalie) [24]. Plusieurs présentations sont possibles [4].

En dehors des complications, l'épanchement pleural est exceptionnel.

Ces anomalies sont mieux décrites en tomodensitométrie thoracique (TDM).



Figure 15: Radiographie thoracique chez un enfant de 3 ans avec PAP sévère : des opacités alvéolo-interstitielles diffuses [25].

2.2. Scanner thoracique

Le scanner thoracique est un élément incontournable dans le diagnostic positif de la PAP

Les TDM à haute résolution en coupes millimétriques permettent de mieux analyser ces anomalies.

Les présentations habituellement rencontrées sont les comblements alvéolaires et les images en verre dépoli.

Un aspect particulier est celui décrit sous le terme de crazy paving qui correspond aux épaississements septaux réalisant des formes polyédriques.

Plus rarement, l'aspect est réticulo-micronodulaire, qui correspond à un comblement alvéolaire par le matériel lipo-protéiné.

Les bronchectasies de traction et les images en rayon de miel ne sont pas décrites chez l'enfant.

Ces lésions prédominent habituellement aux bases et s'étendent aux sommets de façon progressive.

Les adénopathies médiastinales sont rares. Il n'y a pas au stade initial de signes de fibrose.



Figure 16: Scanner thoracique chez un enfant de 5 mois avec PAP : comblement alvéolaire prédominant aux deux bases [16].



Figure 17: Scanner thoracique chez un enfant de 7 ans avec PAP sévère : aspect en verre dépoli, comblement alvéolaire, épaississements septaux et réalisant des formes polyédriques (crazy paving) [16].



Figure 18: Scanner thoracique chez un enfant ayant une forme peu symptomatique de PAP : aspect réticulo-micronodulaire diffus[16].

3. Lavage broncho-alvéolaire diagnostique

Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) est un examen clé pour établir le diagnostic positif de la PAP.

Il est réalisé lors d'une fibroscopie dans le segment pulmonaire sélectionné. Il est habituellement pratiqué dans le territoire le plus atteint (radiologiquement ou en endoscopie). Le lobe moyen est préféré en cas d'atteinte diffuse car il permet le meilleur recueil.

Une solution saline à température ambiante est injectée par le fibroscope puis immédiatement réaspirée avec une pression douce afin d'éviter le collapsus des voies respiratoires.

Chez l'enfant, le volume instillé est variable : certains utilisent 2 à 4 fractions de 10 à 20 mL quels que soient l'âge et le poids. D'autres utilisent 3 fractions de 3 mL/kg chez les enfants de moins de 20 kg et 3 mL/kg en fractions de 20 mL si plus de 20 kg [26]. Un LBA sera considéré acceptable si 40 % au moins du liquide instillé est récupéré et le liquide (en dehors de la première fraction) contient peu de cellules épithéliales bronchiques.

C'est l'examen clé du diagnostic qui met en évidence des anomalies caractéristiques :

- Le liquide de recueil a un aspect laiteux, avec un culot blanchâtre, d'autant plus important que la protéinose alvéolaire est grave.
- L'étalement sur la lame a un aspect "sale", lié à la présence de débris cellulaires et de matériel lipoprotéinique extracellulaire PAS+.
- Les macrophages sont volumineux et spumeux, contenant des vacuoles mises en évidence au PAS et à l'huile rouge.

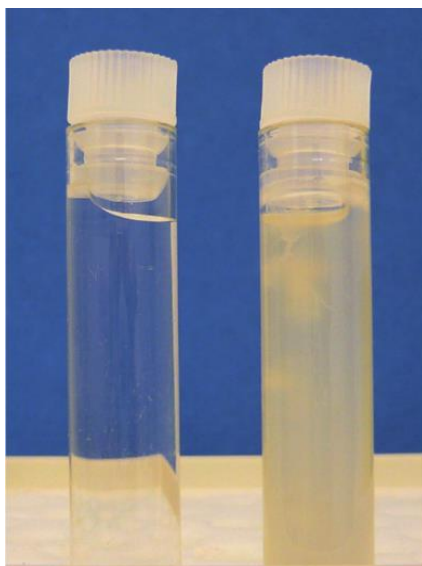


Figure 19: L'aspect macroscopique du LBA au cours d'une PAP. A droite : aspect macroscopiquement laiteux caractéristique du LBA au cours d'une PAP. A gauche : aspect d'une solution saline.

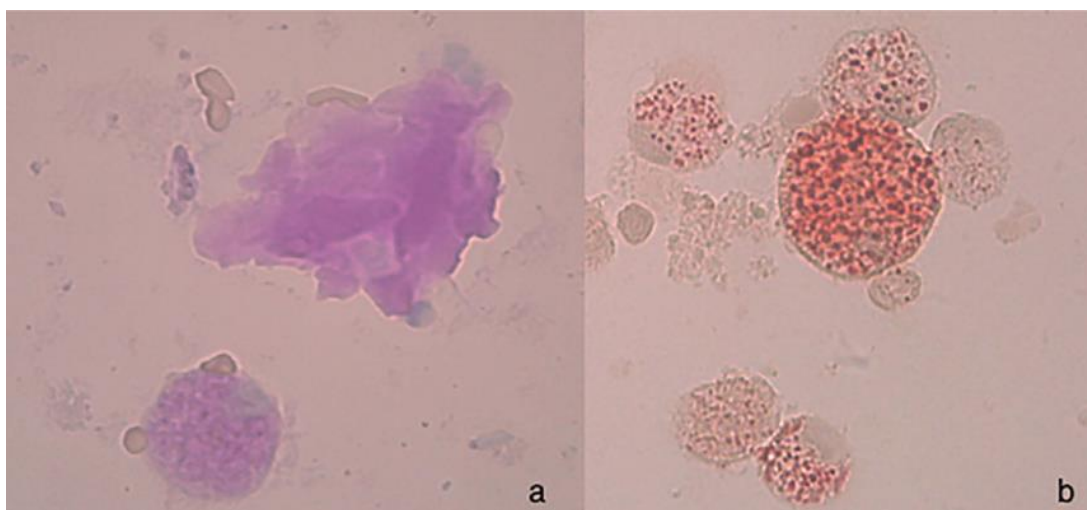


Figure 20: L'aspect microscopique du LBA au cours d'une PAP. A : matériel lipoprotéique extracellulaire PAS positif, PASx400. B : macrophages chargés de vacuoles Huile-Rouge positives, Huile-rouge x 400 [27].

Il est à noter que la présence de macrophages spumeux n'est pas spécifique de la protéinose alvéolaire car ils peuvent être aussi présents dans de nombreuses pathologies et être prédominants dans les pneumopathies d'inhalation, le syndrome des embolies de cholestérol, et les pneumopathies à l'amiodarone [28]

Il n'y a pas de profil cytologique particulier au cours de la protéinose alvéolaire, bien qu'il existe généralement une hypercellularité et une lymphocytose.

La microscopie électronique, lorsqu'elle est réalisée, met en évidence des anomalies qui témoignent l'accumulation des fractions lipidiques et protéiques du surfactant : des structures formées de feuillettes lipidiques concentriques en bulles d'oignon appelées « corps lamellaires ».

Chez l'adulte, l'analyse du produit du LBA au cours de la PAP montre une augmentation des différentes protéines SP-A et SP-D. Le dosage des lipides dans le produit de LBA révèle une élévation de la lysophosphatidylcholine et des sphingomyélines et un abaissement du phosphatidyl-glycérol [29] .

L'analyse attentive du LBA, associée à une présentation clinique et scanographique typique permet, en général, de retenir le diagnostic de PAP. Elle évite ainsi le recours systématique à une biopsie pulmonaire chirurgicale.

4. Biopsie pulmonaire

Les caractéristiques du Lavage broncho-alvéolaire permettent le diagnostic de PAP et rendent généralement inutile le recours aux biopsies pulmonaires. Mais en cas de diagnostic difficile ou non évoqué préalablement, l'étude du tissu pulmonaire forme la meilleure façon pour arriver au diagnostic final.

Trois techniques sont possibles, par biopsie transbronchique (BTB), par thoracotomie ou par vidéothoracoscopie.

Le recours au BTB est limité à la fois par l'âge de l'enfant et la taille de prélèvement.

Lorsque les BTB ne sont pas possibles ou qu'elles n'ont pas permis le diagnostic, les biopsies sont réalisées soit par thoracotomie soit, de préférence, par vidéothoracoscopie.

Elles montreraient le comblement alvéolaire par le matériel lipo-protéiné, prenant la coloration à l'acide périodique de Schiff (PAS). Les septa alvéolaires ne sont pas épaissis, hormis la présence d'une hyperplasie épithéliale aux dépens des pneumocytes II.

Les alvéoles contiennent des corps fortement éosinophiles, de taille variée, qui représentent des débris cellulaires contenant des macrophages alvéolaires spumeux. La fibrose interstitielle est exceptionnelle au moment du diagnostic.

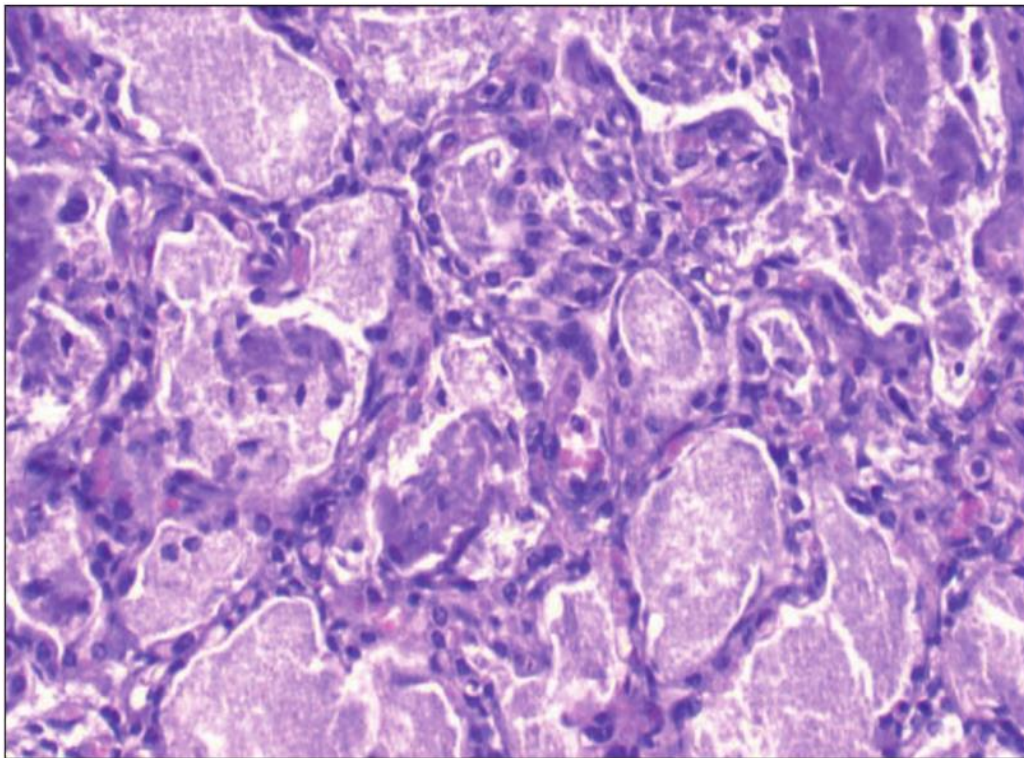


Figure 21: Coupe histologique d'une protéinose alvéolaire sur biopsie pulmonaire chirurgicale : accumulation intra-alvéolaire par le matériel lipo-protéiné (coloration hématoxyline-éosine, grossissement x25) [30].

5. Épreuves fonctionnelles respiratoires

Au cours de la PAP ; les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) sont non spécifiques.

Mais, elles retrouvent un syndrome restrictif avec une diminution de la diffusion du monoxyde de carbone et un abaissement des volumes pulmonaires (comme au cours des pneumopathies interstitielles diffuses).

Les EFR ont un intérêt majeur dans le suivi de la PAP, et dans la décision thérapeutique.

6. Biologie

Le bilan biologique standard est peu contributif pour le diagnostic de la PAP.

Il existe souvent un syndrome inflammatoire avec élévation de la CRP, une anémie inflammatoire, une thrombocytose et une hypergammaglobulinémie.

L'élévation de lactate déshydrogénase (LDH) est fréquente, mais non spécifique.

Chez les enfants présentant une hépatopathie associée, des signes de cytolyse avec une élévation des transaminases peuvent être observés [16].

V. Diagnostic différentiel

1. Autres formes de PAP

1.1. PAP auto-immunes

Les Protéïnoses alvéolaires pulmonaires auto-immunes sont plus fréquentes chez l'adulte, et forment 90% de la totalité des cas de PAP. La positivité d'anticorps anti-GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) sériques est caractéristique de la maladie.

Ces anticorps se fixent sur différents épitopes de la molécule de GM-CSF bloquant ainsi l'interaction de GM-CSF avec son récepteur.

Le GM-CSF est un facteur de croissance de la lignée monocyttaire et granuleuse qui joue un rôle très important dans les mécanismes physiopathologiques de la protéïnose alvéolaire pulmonaire auto-immune [31]. Il active le PU.1 qui est un facteur de transcription intervenant dans la différenciation des macrophages alvéolaires. Plusieurs études ont montré que les macrophages alvéolaires chez les souris invalidées pour le GM-CSF présentaient un déficit en PU.1.

Aussi le GM-CSF favorise la stimulation du Peroxysome Pyruvate Activated Receptor Gamma (PPAR- γ) qui participe dans la régulation du métabolisme des lipides et son expression par les macrophages alvéolaires était déficiente chez les patients ayant une PAP auto-immune.

Les PAP auto-immunes sont beaucoup plus fréquentes chez les adultes, mais il y a quelques cas décrits chez l'enfant.

1.2. PAP secondaires

Les PAP secondaires ont été décrites en associations avec des maladies hématologiques, des inhalations de toxiques ou des infections [32].

Les différentes causes des PAP secondaires figurent dans l'Annexe 1.

Les pathologies hématologies représentent la grande majorité des PAP secondaires, notamment les syndromes myélodysplasiques et les leucémies myéloïdes [33].

La trisomie 8 est fréquente chez les patients souffrant de syndrome myélodysplasique

avec PAP secondaire [34], [35].

Plusieurs agents infectieux notamment bactériens et parasitaires peuvent également entraîner des PAP secondaires chez l'homme.

Certaines causes professionnelles et environnementales de la protéinose alvéolaire ont été rapportées. Les premiers cas décrits étaient des cas de silicoprotéinose en lien avec de fortes expositions à la silice [36], [37].

L'exposition à d'autres types de poussières a également été décrite, le plus souvent sans certitude du rôle causal de cette exposition : poussières de ciment, poussières d'aluminium, fibres de cellulose, poussières de bois, poussières de céréales.

D'autres expositions professionnelles ont aussi été rapportées : peinture, résines époxy [1].

Aussi, la PAP peut être secondaire à l'inhalation d'ITO (Indium tin oxide), utilisé essentiellement comme enrobage transparent conducteur pour les dispositifs d'écrans plats [38], [39].

Plusieurs études ont impliqué l'inhalation d'ITO dans le développement d'une PAP secondaire chez l'homme [40], [41]. Cette inhalation agit par une toxicité directe sur les macrophages alvéolaires [42].

Cependant, un des patients atteint d'une PAP secondaire à l'inhalation d'ITO présentait des anticorps anti-GM-CSF positifs. Plusieurs malades avec PAP auto-immunes ont inhalé des toxiques d'une manière chronique [1], [43]. Il semblerait que l'inhalation de toxique forme un facteur de risque favorisant l'apparition de la maladie auto-immune [1], [38].

Des PAP secondaires ont également été décrites avec des maladies systémiques, des déficits immunitaires ou des cancers non hématologiques, mais ces descriptions sont anecdotiques et pourraient correspondre à des associations fortuites [3].

La prise en charge thérapeutique des PAP secondaires repose essentiellement sur le traitement de la maladie sous-jacente [1], [3], [44].

Les patients présentant une insuffisance respiratoire peuvent parfois s'améliorer grâce

aux LBAT [1], [45].

2. Autres maladies

Le lavage broncho-alvéolaire et le scanner thoracique suffisent en général à poser le diagnostic positif de la protéinose alvéolaire pulmonaire après exclusion des autres causes de Pneumopathie interstitielle diffuse.

Le diagnostic différentiel de PAP qui se présente dans la période néonatale comprend la dysplasie alvéolo-capillaire congénitale et les tests génétiques, notamment pour FOXF1 et TBX4, doivent être effectués [46], [47].

Le diagnostic différentiel de la PAP à révélation postnatale tardive englobe presque toute la pneumologie pédiatrique, et en particulier les autres causes de PID [48].

Radiologiquement, l'aspect de "crazy paving" n'est pas pathognomique de la PAP, les diagnostics différentiels du "crazy paving" sont listés dans le tableau XIII.

Tableau XIII : Diagnostics différentiels de la protéinose alvéolaire pulmonaire devant un aspect scanographique de crazy paving [49].

Pneumonies iatrogènes
Radiothérapie
Médicaments : méthotrexate, bléomycine, amiodarone, topotécan, sels d'or, cyclophosphamide.
Infections
Tuberculose
Pneumocystose
Pneumopathie à Mycoplasma
Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques
Pneumopathie chronique à éosinophiles
Pneumopathie interstitielle non spécifique associée ou non à une connectivite
Pneumopathie organisée associée ou non à une connectivite
Sarcoïdose
Exacerbation de fibrose pulmonaire idiopathique
Néoplasies
Adénocarcinome lipidique pulmonaire
Autres
Pneumonie lipidique exogène
Œdème cardiogénique
Hémorragie intra-alvéolaire associée ou non à une connectivite
Syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte

VI. Formes étiologiques de la PAP génétique (Voir Annexe 2)

1. Désordres de production du surfactant

1.1. Déficit en SP-B

Le gène de SP-B (SFTPB) est localisé sur le bras court du chromosome 2. Il comporte 11 exons et code pour un propeptide (pro-SP-B) de 381 acides aminés qui, après glycosylation, subit plusieurs étapes protéolytiques qui donneront naissance à la protéine SP-B mature de 79 acides aminés.

Le déficit en SP-B est transmis sur le mode autosomique récessif. Lorsque deux mutations de SFTPB sont présentes, l'atteinte est le plus souvent létale dans la période néonatale. Les sujets ayant une seule mutation sont asymptomatiques avec des fonctions respiratoires normales. L'incidence du déficit en SP-B a été estimée à 1 pour 1,5 million de naissances.

Plus de trente mutations du gène SFTPB ont été identifiées, parmi ces mutations, la mutation 121ins2 (c.361C en GAA ou g.1549C en GAA) dans l'exon 4 est la plus fréquente.

Cette mutation serait originaire du Nord de l'Europe [50] et a une prévalence estimée à 1 pour 1000 individus [51], [52], soit 14% des DRNN sévères des enfants à terme ou presque à terme [53].

Elle est retrouvée à l'état homozygote ou associée à une autre mutation de SP-B [54].

Les mutations se traduisent par l'absence de SP-B ou une SP-B déficiente, un retentissement sur le métabolisme de SP-C et une diminution du phosphatidylglycérol.

La présentation clinique classique est une DRNN précoce (avant la 12e heure de vie) inéluctablement progressive chez des nouveau-nés à terme, avec des imageries thoraciques montrant des comblements alvéolaires, un aspect en verre dépoli ou des infiltrats réticulaires.

La présentation radiologique est la même que celle d'une maladie des membranes hyalines. Mais les nouveau-nés ne répondent pas au traitement par surfactant exogène. Le seul traitement connu est la transplantation pulmonaire rarement réalisée.

L'analyse du liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) par western-blot ne retrouve

donc pas de SP-B [55]. La protéine B du surfactant étant nécessaire à la synthèse de SP-C, les mutations de SP-B s'associent à des anomalies de SP-C mises en évidence par western-blot avec une accumulation de pro-SP-C [56].

L'examen histologique met en évidence des altérations alvéolaires diffuses, une hyperplasie des cellules alvéolaires de type II, des images de collapsus alvéolaire, un épaississement de l'interstitium, des membranes hyalines, et des macrophages présents en grand nombre dans les alvéoles [52]. L'immunomarquage ne retrouve pas de SP-B, mais une accumulation de pro-SP-B au niveau du liquide alvéolaire et des cellules alvéolaires de type II. Il existe aussi un abaissement de SP-C avec une accumulation de pro-SP-C. L'aspect histologique les fait souvent classer comme une pneumonie interstitielle desquamative ou une protéinose alvéolaire.

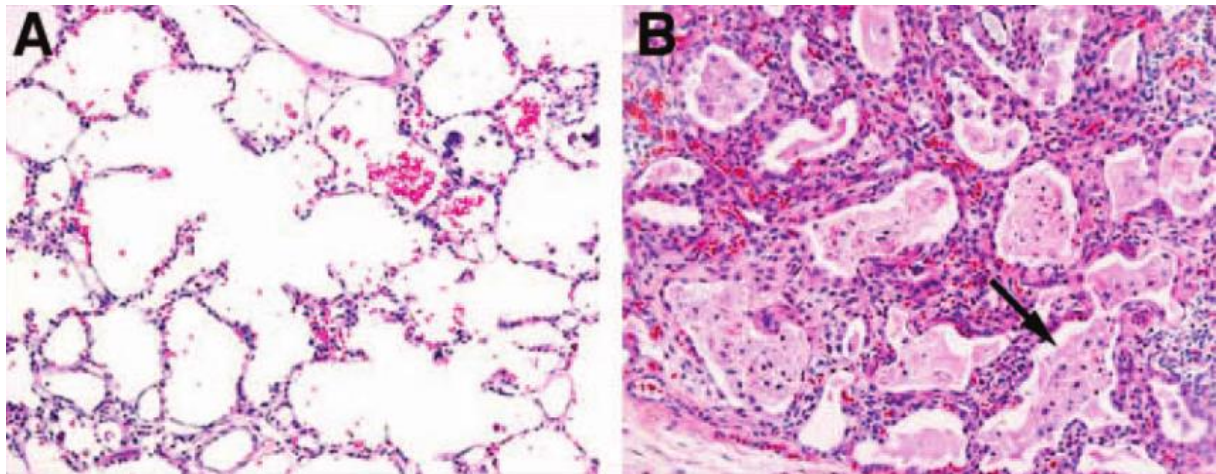


Figure 22: A - Aspect histologique normal d'un poumon néonatal avec de fines cloisons alvéolaires et des espaces d'air dépourvus de débris. . B - l'histopathologie du poumon d'un enfant atteint d'un déficit en SP-B fatal montrant des septa alvéolaires épais et du matériel lipoprotéinique mélangé à de gros macrophages alvéolaires mousseux (flèche) remplissant les espaces alvéolaires.

Chez l'enfant, la protéinose alvéolaire pulmonaire est le plus souvent d'origine génétique et liée à un déficit en protéine B du surfactant [57].

1.2. Déficit en SP-C

Le gène de SP-C (SFTPC) est localisé sur le bras court du chromosome 8 et contient 6 exons. Sa transmission est autosomique dominante.

Une mutation de SP-C a été initialement associée à une maladie pulmonaire néonatale [58]. Mais plusieurs mutations ont été identifiées comme une cause de maladies pulmonaires chroniques du nourrisson, de l'enfant, et de l'adulte [58], [59]. Ces mutations sont observées à l'état hétérozygote dont la mutation la plus fréquente est la mutation p.Ile173Thr (I73T).

Les mutations de SFTPC sont caractérisées par un phénotype très variable. En effet, des formes néonatales pouvant aboutir à un décès dans les premières années de vie, comme des formes tardives de l'adulte, ont été décrites.

Les présentations cliniques sont variables, même chez les membres d'une même famille. Il peut s'agir d'une détresse respiratoire néonatale ou d'une détresse qui débute dès les premiers mois de vie avec la survenue d'une polypnée, d'une insuffisance respiratoire chronique, d'une oxygénodépendance, d'une cassure de la courbe pondérale et d'un hippocratisme digital.

Les enfants se présentent parfois dans un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë sévère avec HTAP. Le diagnostic peut enfin être réalisé plus tardivement dans l'enfance ou à l'âge adulte. Il peut enfin être réalisé chez des sujets asymptomatiques dans le cadre d'enquêtes génétiques autour d'un cas familial. Il n'existe pas pour l'instant de corrélation phénotype-génotype.

Le scanner thoracique montre des images de condensation alvéolaire et un aspect en verre dépoli très évocateur d'une atteinte alvéolo-interstitielle [60], [61].

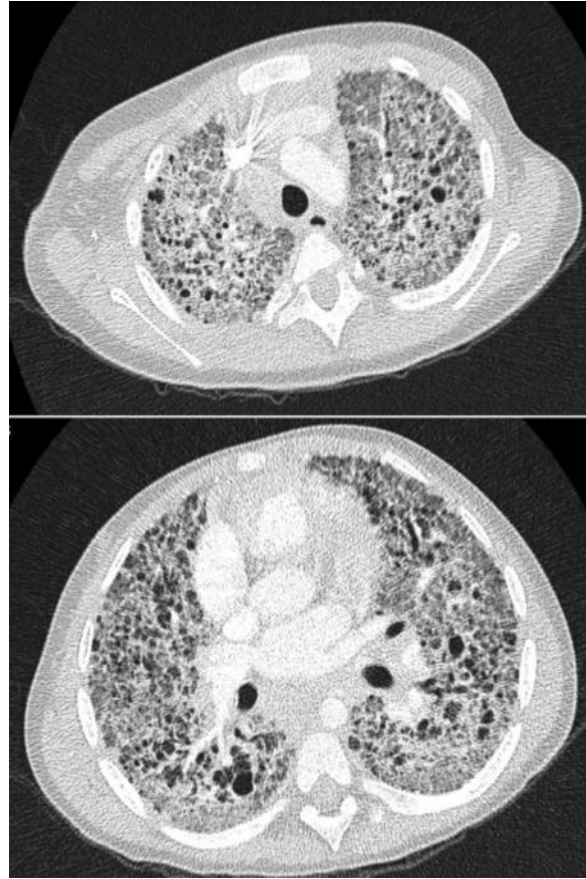


Figure 23: TDM haute résolution chez un enfant de 3 ans avec mutation du gène SFTPC : Aspect en verre dépoli diffus [25].

L'étude par western-blot des protéines du liquide de LBA montre la présence de SP-B mature [62], différents précurseurs de SP-C (qui peuvent varier selon la mutation) et le plus souvent, la présence de SP-C mature en faible quantité [60], [62].

L'analyse histologique de ces patients fait porter de façon variable le diagnostic de pneumopathie chronique de l'enfant, pneumopathie interstitielle non spécifique ou pneumopathie interstitielle desquamative. En effet, il peut être observé sur la biopsie pulmonaire une atteinte alvéolaire diffuse d'intensité variable : un épaissement de l'interstitium et des septa inter-alvéolaires, une accumulation des macrophages alvéolaires, la présence de matériel intra-alvéolaire et une hyperplasie des pneumocytes II [52]. L'immunomarquage retrouve également l'accumulation de pro-SP-C et la présence de SP-B.

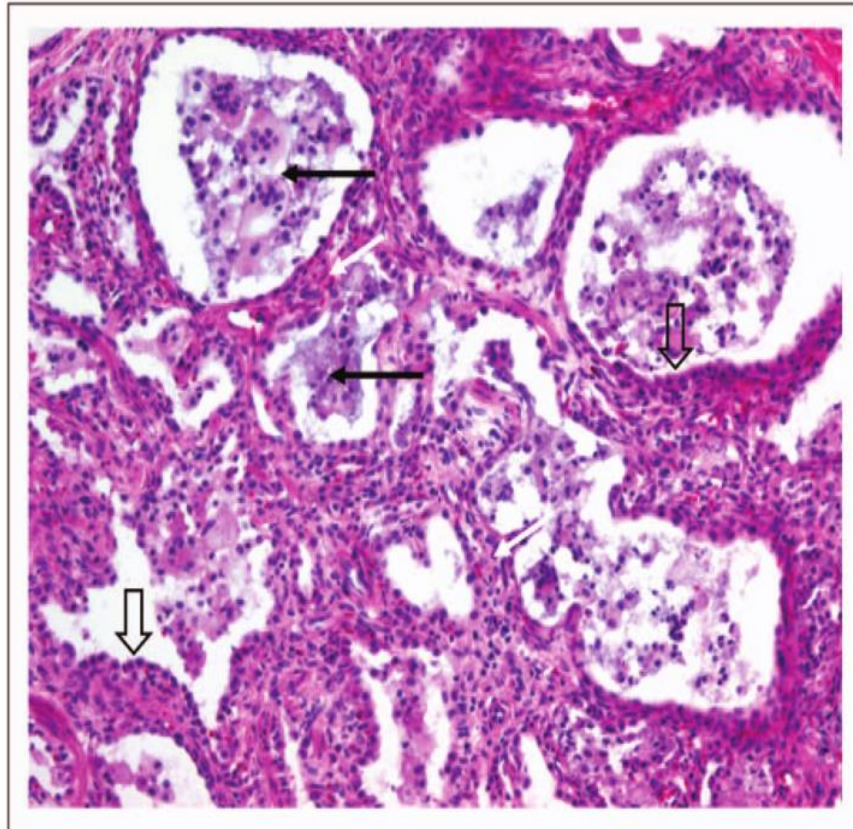


Figure 24: Biopsie pulmonaire chez un patient présentant une mutation du gène SFTPC. Elle montre l'hyperplasie des pneumocytes II (les flèches larges), les macrophages alvéolaire et le matériel protéinacé (les flèches noires) et aussi un épaissement de l'interstitium (les flèches blanches) [63].

1.3. Déficit en ABCA3

Le gène codant ABCA3 est situé sur le bras court du chromosome 16. Il comporte 33 exons.

ABCA3 est une protéine, qui appartient à la superfamille des *ATP-binding cassette* transporteurs, protéines qui transportent les macromolécules à travers les membranes cellulaires. La protéine Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) ou ABCC7, impliquée dans la mucoviscidose, est la protéine la plus connue de cette famille [64].

La protéine ABCA3 est un transporteur lipidique qui joue un rôle majeur dans la maturation des corps lamellaires et la production de surfactant [65], [66]. Les mutations du gène codant ABCA3 s'expriment sur un mode autosomique récessif.

Des mutations portant sur ce gène ont été décrites. La plus fréquente est la mutation p.Glu292Val (E292V).

Les pathologies causées par les mutations du gène codant ABCA3 se manifestent soit sous forme d'un tableau de DRNN évoluant rapidement vers le décès, soit sous forme d'un tableau progressif de Pneumopathie interstitielle diffuse.

Les caractéristiques radiologiques sont les mêmes que celles décrites dans le déficit héréditaire en SP-B. Avec un aspect en verre dépoli et un épaississement des septa interlobulaires.

L'analyse par western-blot du liquide de LBA objective une diminution de SP-B et SP-C, et parfois une accumulation de pro-SP-C [67].

L'analyse des biopsies pulmonaires en microscopie optique révèle une accumulation de macrophages alvéolaires associée à une hyperplasie des pneumocytes II, une accumulation de produits hyalins, un épaississement des septa inter-alvéolaires et, plus tardivement, une fibrose interstitielle.

L'immuno-marquage met en évidence un abaissement de SP-B mature et une accumulation de pro-SP-B dont le mécanisme reste mal connu. Les hypothèses sont une anomalie liée aux phénomènes inflammatoires causés par le déséquilibre du métabolisme du surfactant ou un trouble de transformation de pro-SP-B en SP-B mature par dysfonction des corps lamellaires [68].

L'étude en microscopie électronique montre des corps lamellaires altérés qui sont caractérisés par des inclusions denses dans les pneumocytes II [53], [67], [69].

1.4. Déficit en TTF-1

Le gène de NKX2-1 est localisé sur le chromosome 14 et contient 3 exons. Sa transmission est autosomique dominante.

La protéine TTF-1 (appelée aussi NKX2-1) fait partie des membres de la famille des facteurs de transcription NK-2 [70]. Elle est impliquée dans l'activation de la transcription des gènes de la thyroperoxydase et de la thyroglobuline mais également des protéines ABCA3, SP-B et SP-C.

Une mutation du gène TTF-1 est associée à un tableau clinique qui regroupe des signes neurologiques (chorée bénigne et hypotonie), thyroïdiens (hypothyroïdie modérée) et pulmonaires (DRNN ou atteinte pulmonaire chronique) [71]–[73].

Dans le LBA, on retrouve une diminution de SP-B parfois associée à une augmentation de pro-SP-C [74].

L'étude histologique pulmonaire montre un épaississement des cloisons intercellulaires, une hyperplasie des pneumocytes II et l'accumulation de matériel intra-alvéolaire [74].

2. Mutations du récepteur du GM-CSF

Le récepteur du GM-CSF est un hétéro-dimère. Il est composé d'une chaîne alpha (CD116) codée par le gène CSF2RA, et d'une chaîne bêta (CD131), codée par le gène CSF2RB [3], [19].

Le gène CSF2RA code pour une cytokine qui contrôle la production, la différenciation et la fonction des granulocytes et des macrophages.

Ce gène se trouve dans la région pseudo-autosomique des chromosomes X et Y et est localisé au locus Xp22.33 et Yp11.2, et comporte 19 exons. Sa transmission est autosomique récessive mais la pénétrance est incomplète expliquant le caractère asymptomatique de quelques patients [19].

Les mutations du gène CSF2RA n'ont été décrites que chez la population pédiatrique.

Le gène CSF2RB code pour la chaîne bêta commune du récepteur à haute affinité pour IL-3, IL-5 et CSF.

Il est situé sur le chromosome 22, au locus 22q12.2-q13.1, et comporte 14 exons. Sa transmission est autosomique récessive.

Le titre de GM-CSF est augmenté dans le liquide broncho-alvéolaire et le sérum des patients présentant ces deux types de mutation.

3. Intolérances protéiques lysinuriques

Il s'agit d'une maladie héréditaire du métabolisme de transmission autosomique récessive, extrêmement rare, due à des anomalies portant sur le gène SLC7A7 (Soluble Carrier family 7, member 7). Il est situé sur le chromosome 14 (14q11.2), et comporte 12 exons.

La protéine codée par ce gène est la sous-unité y^+LAT-1 du transporteur transmembranaire des acides aminés dibasiques (cationiques) : lysine (Lys), arginine (Arg), ornithine (Orn). Le déficit plasmatique de ces acides aminés entraîne une interruption du cycle de l'urée dont le dysfonctionnement est responsable d'une hyperammoniémie post-pondérale.

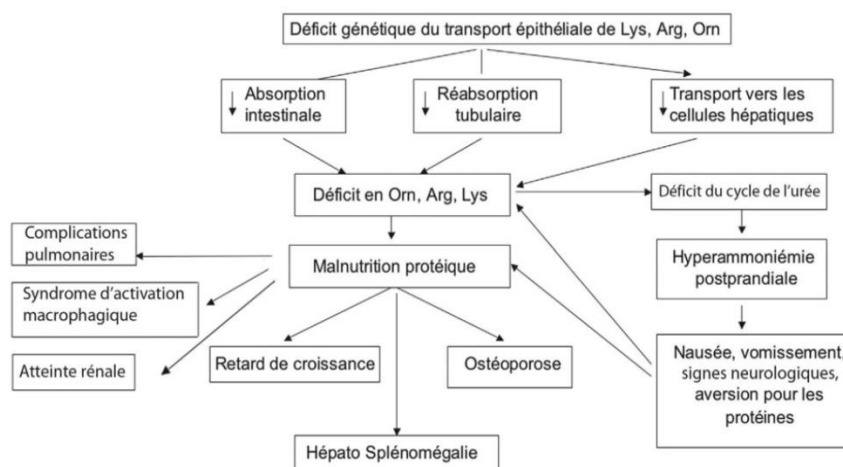


Figure 25: Physiopathologie de l'intolérance aux protéines dibasiques [75].

Le tableau clinique associe, souvent après les premières semaines de vie, un retard de croissance staturo-pondéral, anorexie, une diarrhée et des vomissements après le sevrage du lait maternel, une hépatosplénomégalie, une ostéopénie, une pancytopénie, une atteinte rénale (tubulopathie proximale, néphropathie complexe, HTA, voire insuffisance rénale) et parfois un syndrome d'activation macrophagique.

Les manifestations pulmonaires sont à type de pneumopathie à cholestérol [76], d'hémorragie pulmonaire, de fibrose pulmonaire et de protéinose alvéolaire [77].

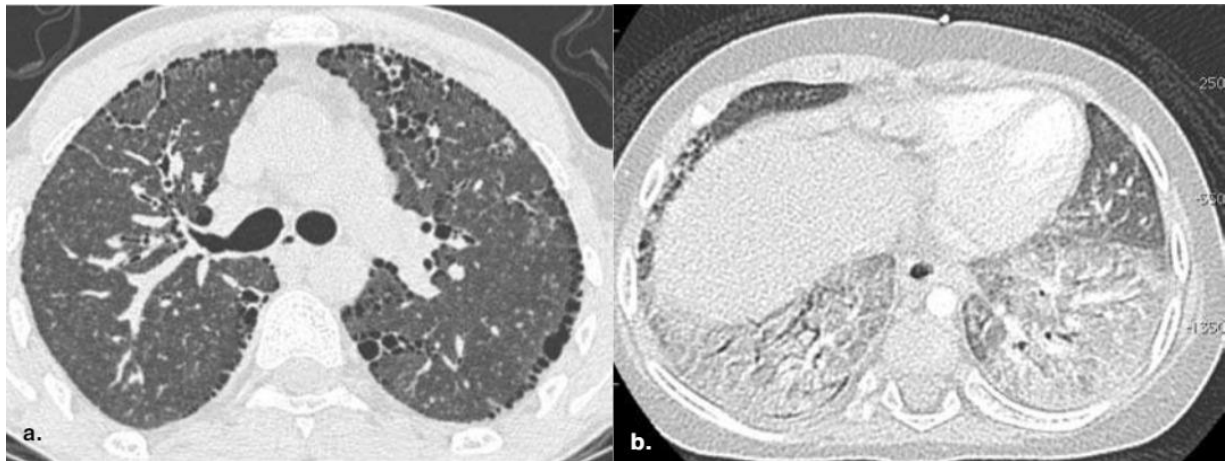


Figure 26: Atteintes pulmonaires dans l'intolérance aux protéines dibasiques et hétérogénéité familiale. a. Fibrose pulmonaire avec lignes septales et bulles sous-pleurales chez le père. **b.** Protéinose alvéolaire avec des opacités de comblement alvéolaire des deux bases chez son fils âgé de 2 ans [78].

Le diagnostic est évoqué devant une diminution plasmatique de l'arginine, l'ornithine et la lysine, avec une excrétion urinaire augmentée de ces mêmes acides aminés. Cette maladie est l'une des rares où la chromatographie des acides aminés urinaires ait un intérêt.

L'étude ultrastructurale du LBA met en évidence des structures multilamellaires et des corps denses tout à fait superposables à ce qui est mis en évidence au cours de la protéinose alvéolaire, ce qui suggère un trouble du métabolisme des phospholipides [79].

Le traitement de l'IPD consiste en un régime limité en protéines, associé si nécessaire à un traitement épurateur de l'ammoniaque et à une supplémentation en citrulline.

Néanmoins, ces traitements ne se sont pas avérés efficaces sur l'atteinte pulmonaire,

l'ostéoporose et les troubles immuno-hématologiques de la maladie.

Dans les formes sévères d'IPD avec protéinose alvéolaire, des lavages broncho-alvéolaires thérapeutiques ont été proposés avec une efficacité rapportée dans la littérature [80].

4. Autres causes génétiques de PAP

4.1. Mutation MARS

Le gène MARS est localisé sur le chromosome 22, au locus 22q13.3, et comporte 21 exons.

Il code la méthionyl-ARNt synthétase qui appartient à la classe 1 de la famille des amniocyl-ARNt synthétases. Ces enzymes jouent un rôle essentiel dans la biosynthèse des protéines [81], [82].

En 2013, Van Meel et coll. ont rapporté pour la première fois, un cas d'une pneumopathie interstitielle chez un nourrisson due à une mutation du gène MARS [82].

Seulement 10 mutations ont été décrites et la plupart des cas ont été trouvés à l'île de La Réunion [83]–[86].

Le début de la maladie est le plus souvent dans les premiers 6 mois de vie [48], et les manifestations extra-pulmonaires de la mutation MARS comprennent l'atteinte hépatique, acidose lactique, l'aminoacidurie, l'hypothyroïdie, hypo-albuminémie, thrombocytopénie, anémie transfusionnelle et un retard de croissance [82], [83], [86].

Les mutations du gène MARS ont également été rapportées comme étant associées à des troubles neuro-dégénératifs [87], [88].

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans les PAP liées à une mutation du gène MARS sont encore mal connus [89].

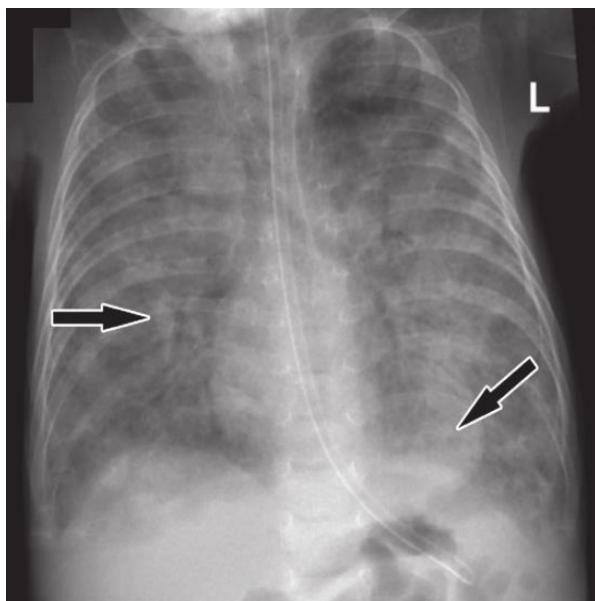


Figure 27: Radiographie thoracique chez un nourrisson de 6 mois avec PAP due à une mutation du gène MARS : des opacités alvéolaires diffuses plus proéminentes dans les zones basales et péri-bronchiques [86].



Figure 28: Scanner thoracique chez un nourrisson de 6 mois – même patient que Figure 27 :des infiltrations pulmonaires bilatérales basales avec une atélectasie étendue [86].

4.2. Mutation GATA2

Le gène GATA2 code pour un des 6 membres de la famille des facteurs de transcription GATA, caractérisés par leur capacité à se lier à une région d'ADN de type (A/T)GATA(A/G) [90], [91]. Cette capacité de la protéine GATA2 est liée à la présence de deux domaines contigus à doigt de zinc. Il est localisé sur le bras long du chromosome 3, au locus 3q21.3 et comporte 8 exons. Sa transmission est autosomique dominante [92]–[94].

GATA2 est exprimé dans les cellules hématopoïétiques (cellules souches hématopoïétiques, progéniteurs multipotents, progéniteurs érythroïdes, mégacaryocytes, polynucléaires éosinophiles et mastocytes), les fibroblastes, les cellules endothéliales musculaires, pulmonaires et embryonnaires cérébrales et hépatiques.

GATA2 assure la régulation du renouvellement et de la survie des cellules souches hématopoïétiques : les souris invalidées pour Gata2 (*Gata2*^{−/−}) meurent après 10 à 11 jours de gestation et les cellules souches hématopoïétiques issues de ces animaux présentent des défauts d'autorenouvellement et de prolifération [95]. L'hétérozygotie de Gata2 (*Gata2*^{+/-}) dans le modèle murin conduit à une homéostasie anormale des cellules souches hématopoïétiques, avec une diminution des précurseurs de la lignée granulo-macrophagique [96].

Des mutations du gène GATA2 ont été décrites chez des patients présentant des leucémies aiguës myéloïdes familiales, des syndromes myélodysplasiques, un déficit immunitaire et un syndrome d'Emberger (myélodysplasie avec lymphœdème). Au-delà de ces formes, il s'agit d'un syndrome complexe associant de façon hétérogène, des atteintes cardiovasculaires, pulmonaires, hématologiques, oncologiques, dermatologiques et ORL [97].

Le déficit immunitaire associé aux mutations de GATA2 est complexe, affectant à la fois l'immunité innée et adaptative, de manière variable selon les individus. Ce déficit a été décrit sous le terme MonoMAC [98] et combine des déficits en cellules dendritiques, monocytes, lymphocytes B et Natural Killer (NK), avec une susceptibilité aux infections virales à papillomavirus cutanées ou génitales et aussi aux infections à mycobactéries non tuberculeuses [97].

La PAP peut être associée aux mutations de GATA2, avec comme caractéristique de s'accompagner de l'absence d'anticorps anti-GM-CSF [92], [94]. La physiopathologie reste mal comprise, notamment la présence de macrophages alvéolaires dans le liquide de LBA et dans les biopsies pulmonaires, en l'absence de monocytes circulants, souligne une probable conséquence fonctionnelle liée aux mutations de GATA2 sur l'homéostasie macrophagique pulmonaire [99].

4.3. Mutation STING1

Le gène STING1 (également connu sous le nom TMEM173) code pour la protéine STING, il est localisé sur le chromosome 5, au locus 5q.31.2. Sa transmission est autosomique dominante [100]–[102].

La protéine STING, protéine transmembranaire du réticulum endoplasmique (RE), agit comme un adaptateur cytosolique de la détection de l'ADN, permettant la synthèse des interférons (IFN) de type I via la phosphorylation d'IRF3.

Les mutations de STING1 ont été identifiées dans des PID de l'adulte et de l'enfant dans le cadre d'un syndrome rare appelé SAVI (STING-associated vasculopathy with onset in infancy). Ce syndrome est caractérisé par des lésions cutanées de vascularite, des épisodes fébriles à répétition et des infections récurrentes [100]. La PAP est une manifestation rare et les mécanismes impliqués sont mal connus [48].

4.4. Mutation COPA

Le gène COPA code pour un transporteur intra-cellulaire, il est localisé sur le chromosome 1, au locus 1q.23.2. Sa transmission est autosomique dominante [103].

COPA code pour la sous-unité alpha du complexe du coatomère I, impliqué dans le transport rétrograde entre le Golgi et le RE. Les mutations hétérozygotes de COPA sont à l'origine d'un phénotype proche du syndrome SAVI et entraînent une hausse du stress du RE et une réponse immunitaire de type Th17.

Le syndrome COPA est caractérisé par une atteinte pulmonaire, des manifestations d'auto-immunité, des arthralgies et des glomérulopathies [104]. L'atteinte pulmonaire comprend la fibrose, l'hémorragie alvéolaire et plus rarement la protéinose alvéolaire pulmonaire [48], [105].

VII. Traitement

1. Lavage broncho-alvéolaire thérapeutique

Il vise à éliminer le matériel PAS+ qui gêne les échanges gazeux et restaurer la perméabilité de la barrière alvéolo-capillaire et obtenir une hématoxe correcte.

1.1. Technique chez l'adulte

Le LBAT doit être pratiqué par des praticiens entraînés dans des centres experts.

Il est réalisé sous anesthésie générale, chez un patient sédaté et curarisé, en décubitus dorsal. La sonde d'intubation doit être une sonde sélective à double lumière, dont le positionnement est vérifié par fibroscopie. Il faut préférer une sonde sélective gauche, car son positionnement en distalité est plus aisé. Un canal de la sonde sert à ventiler le patient et l'autre est utilisé pour le LBAT.

La procédure consiste à instiller 1 à 2 litres de sérum physiologique à 37 °C, puis évacué (instillation-retrait).

Des prélèvements bactériologiques et mycoparasitologiques doivent être réalisés sur le premier litre d'effluent.

Cette procédure est répétée jusqu'à ce que l'effluent soit limpide. Un monitoring hémodynamique invasif n'est pas indispensable, un scope standard en général suffit [106]. En moyenne, il faut appliquer 15 jusqu'à 20 litres de sérum physiologique pour laver chaque poumon, les volumes pouvant atteindre 40 litres [107].

Les patients sont extubés quelques heures après la procédure, puis le poumon controlatéral peut être lavé au moins 1 à 2 jours après.

Des adaptations peuvent être réalisées : changements de positions (alternance procubitus-décubitus) au cours du lavage, variation du type de ventilation, ajout d'une percussion thoracique manuelle ou mécanique concomitante afin d'augmenter l'évacuation du matériel lipoprotéinacé, ou lavage des 2 poumons lors de la même anesthésie afin de diminuer le temps total d'anesthésie générale et de limiter les risques inhérents à l'intubation [108].

Des formes moins sévères, ont été traitées avec succès par un lavage pulmonaire segmentaire sous anesthésie locale [1], [107].

1.2. Technique chez l'enfant

Chez les enfants âgés de ≥ 8 ans, la technique est la même chez l'adulte, en utilisant une sonde endotrachéale à double lumière. La plus petite est 26 French (~ 8.7 mm).

Chez les nourrissons et les petits enfants, Deux techniques sont habituellement utilisées :

- Soit l'enfant est intubé avec une sonde trachéale du plus petit diamètre possible, puis le fibroscope est descendu latéralement à la sonde dans la trachée. La sonde trachéale est poussée le plus loin possible à droite ou à gauche et, lorsqu'elle est munie d'un ballonnet, celui-ci est gonflé pour augmenter l'étanchéité et assurer une ventilation sur un seul poumon ;
- Soit l'enfant est intubé avec la sonde trachéale du plus grand diamètre possible et poussée jusqu'au tiers inférieur de la trachée tandis que le fibroscope est introduit à l'intérieur.

L'enfant est ensuite placé en décubitus latéral du côté où le LBA thérapeutique sera réalisé.

Le LBAT est réalisé avec du sérum physiologique maintenu à 37 °C. Tous les lobes sont successivement traités avec un volume total de liquide de 150 à 200 ml/kg, par fractions de 20 à 50 ml.

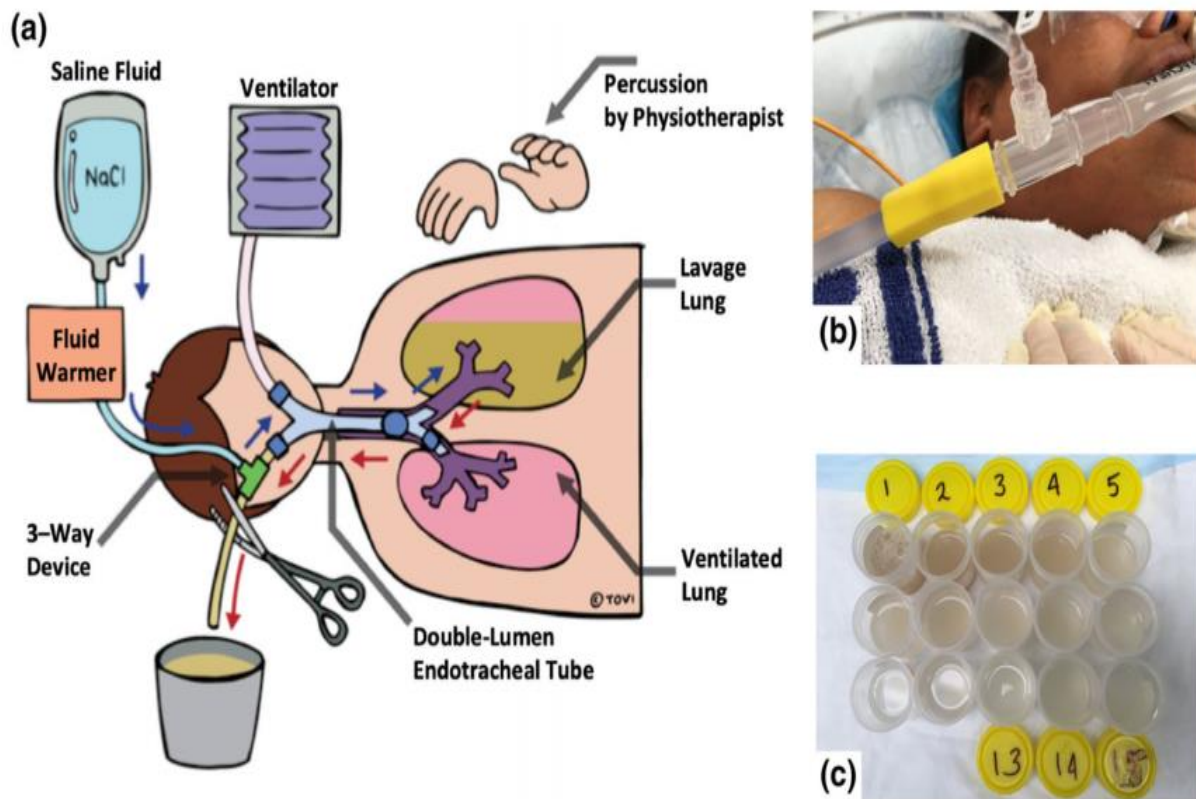


Figure 29: (a) Mise en place de l'ensemble de la procédure du LBAT et les équipements nécessaires. (b) le dispositif à trois voies fixé avec la sonde d'intubation sélective à double lumière avec une extrémité connectée à des poches de sérum physiologique tiédi, et l'autre connectée à la tubulure d'aspiration. (c) diminution de la turbidité du liquide recueilli lors d'une séance de LBAT [109].

1.3. Autres techniques

D'autres techniques plus exceptionnelles ont été proposées :

1.3.1. Lavage thérapeutique sous circulation extracorporelle

Il s'agit d'un LBA à visée thérapeutique au cours duquel on utilise un circuit extracorporel pour oxygéner et éliminer directement le dioxyde de carbone contenu dans le sang.

Ce circuit est basé sur un oxygénateur et un dispositif d'échange gazeux qui sépare le compartiment gazeux du compartiment sanguin. Le sang désoxygéné est drainé par une pompe externe à travers une canule de drainage, puis il passe à travers l'oxygénateur et est renvoyé au patient par une autre canule.

On distingue deux procédés :

- ♦ **La CEC veino-veineuse** (le sang est drainé à partir d'une veine centrale et retourné à une veine centrale) qui permet seulement les échanges gazeux.

- ♦ **La CEC veino-artérielle** (le sang est évacué du système veineux et pompé dans une artère) qui permet à la fois un échange gazeux et un soutien circulatoire.

La CEC veino-veineuse nécessite un circuit à deux points d'accès veineux distincts (un pour le drainage et un pour la réinjection du sang). Il s'agit d'une recirculation. Le sang recyclé ne contribue pas à l'oxygénation systémique. Les sites d'accès sont la veine fémorale et la veine jugulaire interne. Le positionnement des canules est réalisé sous guidage écho-endoscopique fluoroscopique ou transoesophagien. La CEC veino-artérielle implique un drainage veineux fémoral et une réinjection artérielle fémorale. La gestion du circuit extracorporel requiert une équipe pluridisciplinaire [110].

1.3.2. Ventilation liquide partielle

La ventilation liquide partielle est une technique qui consiste à remplir les poumons avec les perfluorocarbones (PFC) (initialement jusqu'à la capacité résiduelle fonctionnelle) tout en le ventilant de façon conventionnelle.

Ceci est rendu possible grâce aux propriétés physico-chimiques très particulières de ces composés.

En effet, les perfluorocarbones (substances dérivées des hydrocarbures où les atomes d'hydrogène ont été remplacés par des atomes de fluor) sont presque deux fois plus denses que l'eau, ont une tension de surface basse de l'ordre de 18 dyn/cm², et possèdent des coefficients de solubilité pour l'oxygène et le dioxyde de carbone qui leur permettent de ne pas compromettre l'hématose.

Ces effets bénéfiques ont été mis sur le compte, d'une part d'un effet PEP liquide permettant de recruter et de maintenir ouverts des territoires pulmonaires collabés, et d'autre part d'un effet surfactant-like réduisant la tension de surface et stabilisant les territoires déplétés en surfactant. La combinaison de ces deux effets rend compte de l'amélioration de l'hématose et des propriétés mécaniques pulmonaires. L'effet PEP liquide semble être dose-dépendant alors que l'effet surfactant-like est dose indépendant.

De fait, deux approches de cette technique sont réalisables. L'une permettra d'obtenir une meilleure oxygénation en utilisant de fortes doses de perfluorocarbones, alors que l'autre privilégiera des doses moindres dans le but de ne pas s'exposer au risque d'aggravation des lésions pulmonaires préexistantes [111].

1.4. Efficacité du LBAT

L'éclaircissement progressif du liquide de retour témoigne l'efficacité immédiate du LBAT.

L'évaluation de l'efficacité ultérieure est basée sur l'abaissement des besoins en oxygène, la reprise pondérale et la fréquence respiratoire.



Figure 30: Diminution de la turbidité du liquide de retour au cours du LBAT d'un patient atteint de la PAP, et du dépôt de matériel lipoprotéïnacé, témoignant de l'efficacité du lavage pulmonaire total [112].

1.5. Indications du LBAT

1.5.1. En fonction de l'étiologie de la PAP

Le LBAT est le traitement de première intention des patients porteurs de PAP auto-immune.

Il n'est généralement pas indiqué chez les patients porteurs de PAP secondaire ou génétique. Toutefois, en l'absence d'alternative thérapeutique, il peut être proposé parfois avec succès [113].

1.5.2. En fonction de la sévérité de la PAP

Dans la littérature médicale ; il n'y a pas de critère bien défini.

Le LBAT est indiqué par les centres experts [9], qui tiendront compte du handicap du patient, des paramètres radiologiques, gazométriques et spirométriques, ainsi que des complications infectieuses éventuelles.

1.6. Contre-indications du LBAT

En 2016, Une étude menée par Campo et coll. a révélé qu'une défaillance cardiaque, une maladie cardiovasculaire sévère, une infection pulmonaire, un sepsis, et le dernier stade de fibrose pulmonaire forment dans certains centres des contre-indications au lavage broncho-alvéolaire thérapeutique [114].

1.7. Complications du LBAT

Le lavage broncho-alvéolaire thérapeutique est un geste très lourd nécessitant une collaboration étroite entre les équipes d'endoscopie, d'anesthésie et de réanimation.

L'effet secondaire du LBAT le plus souvent rencontré est l'hypoxémie, qui peut être corrigée par l'oxygénothérapie à haut débit.

Le mauvais positionnement de la sonde endobronchique à double lumière peut entraîner une fuite de liquide de lavage dans le poumon ventilé. Le barotraumatisme lié à une instillation rapide de grands volumes de liquide peut entraîner un hydro-pneumothorax, un emphysème sous cutané ou un épanchement pleural liquidien.

L'hypothermie peut également survenir mais elle peut être minimisée par une surveillance étroite de la température corporelle du patient, à l'aide des coussins chauffants et en utilisant une solution saline tiédie.

D'autres complications peuvent survenir, notamment une désaturation, un pneumothorax, une convulsion, un arrêt cardiaque ou une hyperthermie qui peut être isolée ou révéler une infection [33], [114].

Lorsque le LBAT est réalisé dans un centre expert, le risque de développer des complications devient minime [9].

2. Autres moyens de traitement

2.1. Supplémentation en GM-CSF

L'amélioration de la PAP auto-immune par l'administration de GM-CSF par voie sous cutanée a été démontrée pour la première fois en 1996 [115], et ensuite la nébulisation de GM-CSF a montré une efficacité similaire avec moins des effets indésirables [116], [117].

Un enfant âgé de 14 ans, souffrant d'une PAP auto-immune a été traité avec succès par un LBA à visée thérapeutique suivi d'une nébulisation de GM-CSF [117].

2.1.1. Injections sous-cutanées de GM-CSF

Plusieurs recherches ont montré l'intérêt des injections sous-cutanées de GM-CSF dans la PAP auto-immune. Trois études prospectives utilisaient des injections, pendant 12 semaines, de 5 à 9 µg/kg/j de GM-CSF avec une élévation progressive de la posologie, en fonction de la réponse clinique, jusqu'à 18 µg/kg/j [118].

Les effets indésirables du GM-CSF en injection sous-cutanée sont mineurs : érythème, œdème, dyspnée, nausées, vomissements, asthénie, malaise, céphalées, arthralgies, fièvre, frissons et douleur au point de ponction [119]–[121].

Néanmoins, une leuconeutropénie peut apparaître, réversible à l'arrêt du traitement (conseillé si les neutrophiles sont inférieurs à 1500/mm³).

Le traitement était utile chez près de la moitié des patients : chez 75 % des patients pour l'étude la plus courte (12 semaines) et 43 % des patients pour l'étude la plus longue (1 an). Une dose de maintenance pendant 1 an a été utilisée avec succès chez quelques patients (20µg/kg/j, 3 fois par semaine) [119].

Un schéma d'administration du GM-CSF par voie sous-cutanée (le sargramostim) a été proposé en 2004. Le traitement est quotidien pendant 6 semaines à compter de la date d'obtention d'une réponse hématologique (définie par une augmentation de la numération absolue des PNN d'un facteur 1,5).

Le début de traitement se fait par une posologie de 3 µg/kg/j pendant 5 jours puis 5 µg/kg/j à partir du 6ème jour. Chez presque la moitié des patients, le GM-CSF à 5 µg/kg/j n'entraîne pas de réponse hématologique. Chez ces patients non répondeurs, une augmentation progressive de la posologie est réalisée, aux paliers de 7,5-10-15-20 et 30 µg/kg/j, jusqu'à obtention de la réponse hématologique avec une NFS de contrôle qui doit être réalisée 24h et 48h après chaque augmentation de posologie en respectant un intervalle d'au moins 3 jours par palier.

2.1.2. Aérosols de GM-CSF

Il a été démontré expérimentalement que la supplémentation en GM-CSF par voie inhalée corrigeait la PAP de souris invalidée pour le GM-CSF.

Plusieurs essais thérapeutiques ont été réalisés chez l'adulte.

Nakata et Tazawa ont traité prospectivement 39 patients atteints de PAP auto-immunes par aérosols de GM-CSF (sargramostim) 250µg/j, 1 semaine/2 pendant 12 semaines (dose d'attaque) puis 125g/j, 1 semaine/2 pendant 12 semaines (dose d'entretien). Ils étaient ensuite suivis sur 1 an au total [105]. 62 % des patients étaient répondeurs dans cette étude. Un suivi de 3 ans a permis de prouver la persistance de l'efficacité chez 66 % des patients. Seuls 12 patients sur 35 ont nécessité un traitement de secours (LBAT pour la plupart) [124].

Wylam et coll. ont analysé rétrospectivement 12 dossiers de patients atteints de PAP auto-immune et traités par aérosols de GM-CSF (sargramostim) à 500µg/j, 1 semaine/2 pendant 12 semaines, pouvant être augmenté à 1000µg/j, 1 semaine/2 pendant les 12 semaines en cas d'absence de réponse clinique [122].

92 % de ces patients ont bien répondu au traitement avec une amélioration des paramètres cliniques, biologiques, radiologiques et fonctionnels respiratoires [122].

Aucun effet secondaire particulier n'a été observé dans ces études.

Il semblerait que le GM-CSF inhalé soit plus efficace que le GM-CSF sous-cutané [125].

2.2. Biothérapie par le Rituximab

Le Rituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre le CD20, retrouvé à la surface des lymphocytes B matures.

Le rituximab provoque une déplétion en lymphocytes B dans les maladies auto-immunes et donc un abaissement de la sécrétion des anticorps dont les anti-GM-CSF.

Le bénéfice du rituximab a été démontré pour la première fois par Borie et coll. chez un malade atteint de PAP auto-immune qui refusait les lavages broncho-alvéolaires thérapeutiques [126].

Malur et coll. ont rapporté une série de 10 patients (âge moyen : 40 ans) ayant une PAP auto-immune avec un titre élevé d'anticorps anti-GM-CSF avec une PaO₂ moyenne de 54 mmHg [127].

Le schéma thérapeutique consistait en une perfusion de 1 000 mg à J1 et à J15 [126], [127].

Après une évaluation à six mois, la réponse thérapeutique était favorable avec une augmentation de la PaO₂ à 74 mmHg en moyenne. Deux patients seulement n'ont pas répondu au traitement. La déplétion lymphocytaire B était effective dès J15. Cependant la baisse du titre des anticorps anti-GM-CSF n'était pas significative dans le LBA et le sang.

Aucun effet secondaire sévère n'a été observé [128].

Cependant, l'efficacité de ce traitement n'est pas été évaluée chez l'enfant [104].

2.3. Échanges plasmatiques

L'intérêt théorique des échanges plasmatiques (ou les plasmaphérèses) dans la PAP auto-immune est de diminuer le taux des anticorps anti GM-CSF [129].

Deux cas cliniques ont été publiés, un cas où le patient a bénéficié de 10 séances de plasmaphérèse avec amélioration des symptômes, de l'imagerie thoracique et de l'oxygénation et l'autre patient n'a pas été amélioré cliniquement, malgré la diminution du titre des anticorps dans les 2 cas [130], [131].

À l'heure actuelle, cette thérapie n'est pas considérée comme un traitement viable chez les enfants [48].

2.4. Transplantation intra- pulmonaire de macrophages

Deux études ont été présentées sur l'intérêt de la transplantation pulmonaire de macrophages alvéolaires dans un modèle de souris déficiente pour le récepteur au GM-CSF qui mime une PAP génétique [132], [133].

Ces 2 travaux montrent qu'une seule injection de macrophages alvéolaires murins sains corrige la maladie pulmonaire (PAP) et les manifestations systémiques secondaires, normalise les biomarqueurs d'activité de la maladie et prévient la mortalité spécifique.

Ces macrophages transplantés prolifèrent et persistent au moins 9 à 12 mois, tout comme les effets bénéfiques du traitement.

L'avantage de cette approche thérapeutique est qu'elle ne nécessite pas de chimiothérapie myéloablatrice, contrairement à l'allogreffe médullaire.

Les résultats de ces travaux nous permettent d'envisager ce traitement chez les enfants souffrant de PAP génétique.

2.5. Traitement ciblant l'homéostasie du cholestérol.

Les statines constituent une famille thérapeutique d'hypolipémiants qui agit en inhibant l'HMG-CoA-réductase, une enzyme qui intervient dans l'étape limitante de la synthèse cellulaire de cholestérol.

Selon une étude menée par McCarthy et coll. en 2018; une patiente âgée de 58 ans, atteinte de PAP auto-immune avait mal réagi au Lavage broncho-alvéolaire thérapeutique mais s'était amélioré de manière inattendue avec le traitement par statines par voie orale pour une hypercholestérolémie [134].

Ils ont par la suite identifié une autre patiente, dont la protéinose alvéolaire pulmonaire s'est également améliorée par un traitement par statine.

Cette étude suggère que le traitement par statine pourrait constituer une nouvelle approche thérapeutique pour les patients atteints de PAP.

Une équipe médicale britannique a récemment commencé un traitement par Simvastatine chez un enfant ayant une PAP due à une mutation de CSF2RB, et un suivi à long terme est en cours [48].

2.6. Transplantation pulmonaire

La greffe pulmonaire peut être proposée dans certains cas et elle représente la proposition ultime en cas d'insuffisance respiratoire chronique sévère et surtout irréversible.

La première cause de recours à la Transplantation pulmonaire chez l'enfant est la mucoviscidose, les autres indications sont l'hypertension artérielle pulmonaire et les pathologies du surfactant (protéinose alvéolaire) surtout pour les très jeunes enfants.

Dans le cas d'une PAP sévère, récidivante ou résistante au traitement, la transplantation pulmonaire peut être discutée.

Des cas de PAP due à une mutation du gène SFTPB ont été traités avec succès par la transplantation pulmonaire [135], [136].

Un cas de récurrence de protéinose alvéolaire sur poumons transplantés à cause d'une fibrose pulmonaire compliquant une PAP, a été décrit dans les trois ans suivant l'opération [137]. Par ailleurs, quelques cas de PAP auto-immunes ont été décrits comme complication de patients transplantés pulmonaires pour autres raisons [138]–[140].

3. Traitement symptomatique et mesures associées

3.1. Oxygénothérapie

La PAP peut s'accompagner d'une hypoxie chronique d'effort, voire de repos, diurne et/ou nocturne, permanente ou ponctuelle. Aussi une hypercapnie peut survenir dans les stades avancés.

L'examen de référence chez l'enfant pour poser l'indication d'une oxygénothérapie au long cours est l'oxymétrie de pouls mesurée sur une période donnée.

Les modalités de l'oxygénothérapie dépendent des résultats de l'enregistrement de la saturation nocturne [141].

Le dépistage des complications, notamment une hypertension artérielle pulmonaire, une polyglobulie ou une insuffisance cardiaque droite, doit être réalisé en cas d'hypoxie chronique.

Les indications d'une oxygénothérapie au long cours sont rappelées dans le schéma ci-dessous.

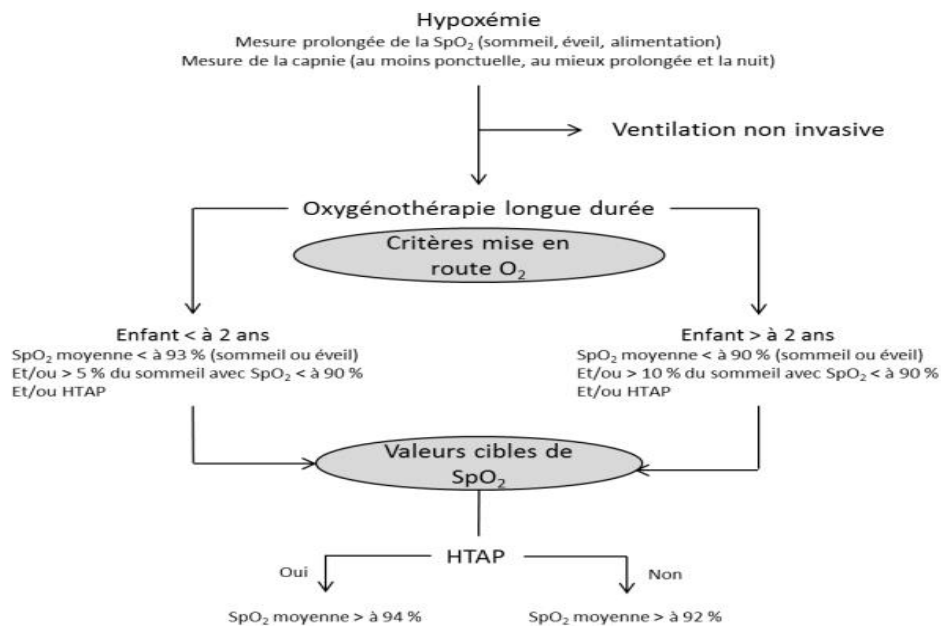


Figure 31: Prise en charge de l'hypoxie chronique (d'après Aubertin et coll.)[142].

Si une hypercapnie est caractérisée ($p\text{CO}_2 > 45\text{mmHg}$ retrouvée de façon chronique en dehors d'une exacerbation), une ventilation non invasive au long cours peut s'avérer nécessaire. Celle-ci sera discutée au cas par cas par les médecins spécialisés dans la ventilation de l'enfant. Enfin, en dernier recours, et dans des cas exceptionnels une ventilation invasive au long cours sera mise en place [104].

La surveillance étroite des enfants sous oxygénothérapie permet d'adapter le débit au minimum nécessaire, d'envisager un sevrage ou une modification de l'assistance respiratoire le cas échéant.

3.2. Traitement de l'HTAP

La prise en charge d'une HTAP doit être discutée avec des équipes cardio-pédiatriques spécialisées.

Le cathétérisme cardiaque droit mesure directement la pression dans l'artère pulmonaire et permet d'établir le diagnostic positif avec une précision des paramètres hémodynamiques. Ainsi il joue un rôle majeur dans la décision thérapeutique et l'évaluation pronostique [104].

Les thérapeutiques médicamenteuses les plus utilisées sont les inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5 (sildénafil) et les antagonistes des récepteurs à l'endothéline (bosentan).

3.3. Support nutritionnel

La PAP entraîne une dépense énergétique majorée (comme toutes les maladies pulmonaires chroniques). Un support nutritionnel optimal est donc nécessaire pour maintenir une croissance staturo-pondérale adéquate. Toutefois, les patients présentent en général des difficultés alimentaires dues à la dyspnée, à un éventuel reflux gastro-œsophagien, et parfois à des troubles de l'oralité.

La conduite à tenir nutritionnelle doit être assurée par une équipe spécialisée et inclure :

- Un apport calorique suffisant ($> 130\text{-}150\text{ kcal/kg/j}$) et équilibré.
- Des modalités de prise alimentaire optimisées :
- Alimentation orale.

- Alimentation entérale :
 - Par sonde naso-gastrique si la nutrition entérale est envisagée pour une courte durée.
 - Par gastrostomie si la nutrition entérale est envisagée pour une longue durée.
 - L'alimentation parentérale au long cours ne sera envisagée que de façon exceptionnelle, si la PAP s'associe à une maladie digestive chronique sévère rendant impossible un autre mode d'alimentation.
- Un suivi diététique régulier.

Les troubles de l'oralité qui majorent les difficultés de prise pondérale doivent être pris en charge par des équipes spécialisées.

3.4. Mesures associées

Les comorbidités sont à prendre en charge puisqu'elles peuvent aggraver l'état pulmonaire (reflux gastro-œsophagien par exemple).

Dans le cadre de la prévention des infections, le schéma vaccinal des enfants doit être poursuivi, notamment les vaccinations anti-grippales et anti-pneumococciques.

Les agressions environnementales sont à éviter (tabagisme passif).

La qualité de vie de l'enfant et de ses parents fait partie intégrante de la prise en charge.

La famille de l'enfant doit notamment bénéficier d'une éducation thérapeutique et du soutien de l'équipe soignante. Une prise en charge psychologique doit également être proposée.

Un conseil génétique est à réaliser [143].

VIII. Evolution et pronostic

Chez l'enfant, l'évolution de la protéinose alvéolaire pulmonaire est très variable.

Tous les intermédiaires sont possibles entre les formes asymptomatiques, peu symptomatiques et les formes sévères avec une évolution progressive vers une insuffisance respiratoire grave et le décès.

La PAP peut dans de rares cas, évoluer vers une fibrose pulmonaire.

L'évolution des PAP génétiques est imprévisible et peut être sévère [144].

Dans une série de 26 enfants suivis à l'hôpital Necker-Enfants Malades à Paris, 3 enfants asymptomatiques et dont les fonctions pulmonaires étaient normales n'ont pas été traités. Tous les autres ont bénéficié de 2 à 40 séances de lavage broncho-alvéolaire thérapeutique. À court et moyen termes, ces LBAT ont permis la diminution ou le sevrage en oxygène avec une reprise pondérale chez 18 d'entre eux, mais ont été un échec chez 5 enfants. Par la suite, la fréquence des LBAT a été guidée sur la clinique et/ou la TDM [16][145].

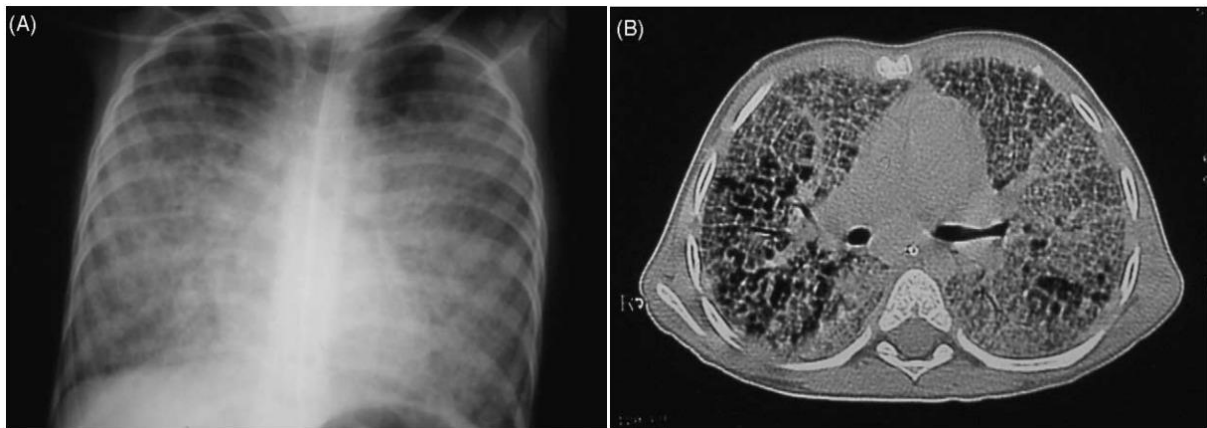


Figure 32: Protéinose alvéolaire pulmonaire sévère chez un enfant de 5 ans avant le lavage broncho-alvéolaire thérapeutique. (A) Radiographie thoracique : des opacités alvéolo-interstitielles diffuses, (B) Scanner thoracique : aspect de 'crazy-paving'[146].

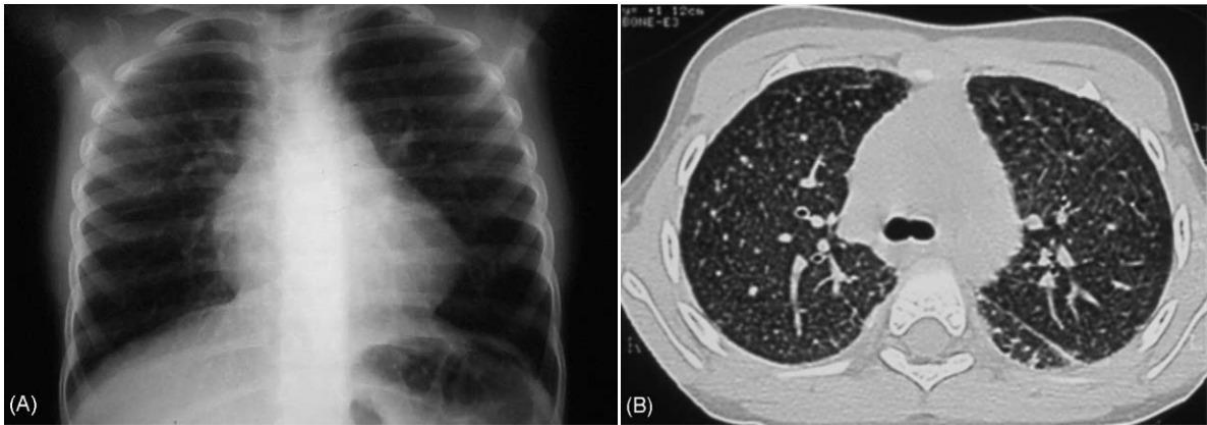


Figure 33: Protéïnose alvéolaire pulmonaire sévère chez un enfant de 5 ans, après 12 séances de lavage broncho-alvéolaire thérapeutique. (A) Radiographie thoracique : amélioration significative des infiltrats alvéolo-interstitiels, (B) : Scanner thoracique : régression importante des opacités avec un aspect micro-nodulaire résiduel[146].



CONCLUSION



La protéinose alvéolaire pulmonaire (PAP) est une maladie rare caractérisée par l'accumulation intra-alvéolaire d'un matériel lipoprotéinéacé qui gêne les échanges gazeux.

On distingue trois types de PAP : les PAP auto-immunes, les PAP secondaires à une maladie sous-jacente et les PAP d'origine génétique.

Chez l'enfant ; la PAP est essentiellement d'origine génétique et souvent diagnostiquée à la naissance ou dans l'enfance.

Le diagnostic de PAP doit être évoqué devant une pneumopathie infiltrante diffuse avec un tableau clinique associant une dyspnée progressivement croissante et une toux sèche avec, au scanner thoracique, un aspect de crazy paving. Le diagnostic de certitude est confirmé par un lavage broncho-alvéolaire (LBA) montrant un aspect laiteux caractéristique et mettant en évidence la présence de matériel lipoprotéinéacé prenant la coloration à l'acide périodique de Schiff (PAS+).

Son traitement est purement symptomatique et repose principalement sur le grand lavage pulmonaire thérapeutique et, dans les formes réfractaires, le GM-CSF et le rituximab.



RÉSUMÉS



Résumé

Titre : L'intérêt du lavage broncho-alvéolaire dans le traitement de la protéinose alvéolaire pulmonaire génétique chez l'enfant - À propos d'une observation et une revue de la littérature.

Auteur : Abdelilah ATOU

Rapporteur : Pr Amale HASSANI

Mots-clés : Protéinose alvéolaire pulmonaire, Enfant, GM-CSF, Lavage broncho-alvéolaire thérapeutique.

La protéinose alvéolaire pulmonaire (PAP) est une cause rare de pneumopathie alvéolo-interstitielle chez l'enfant, liée à l'accumulation d'une substance lipoprotéïnacée dans les alvéoles pulmonaires, gênant les échanges gazeux. Il existe différentes formes cliniques et étiologiques : la PAP auto-immune, exceptionnelle chez l'enfant, la PAP secondaire à une maladie sous-jacente, et la PAP génétique, la forme la plus fréquente chez l'enfant, elle regroupe principalement les anomalies de production et de recyclage du surfactant, les mutations des protéines du surfactant et du récepteur du GM-CSF, et les mutations du gène MARS.

Chez l'enfant, on distingue 2 formes cliniques : la protéinose à révélation immédiate qui se manifeste par une détresse respiratoire néonatale et la protéinose à révélation tardive avec une symptomatologie clinique non spécifique, avec un tableau insidieux fait d'une toux et d'une dyspnée d'aggravation progressive, possiblement compliquées d'épisodes de surinfection ou d'une insuffisance respiratoire chronique aboutissant parfois au décès. Le diagnostic de PAP est évoqué sur le scanner thoracique avec une pneumopathie infiltrante diffuse ayant un aspect classique en crazy paving, puis confirmé par un lavage broncho-alvéolaire (LBA) montrant un aspect laiteux caractéristique et mettant en évidence la présence de matériel lipoprotéïnacé prenant la coloration à l'acide périodique de Schiff (PAS+).

Le traitement de référence de la PAP repose sur le grand lavage pulmonaire thérapeutique pour éliminer le matériel PAS+ et restaurer la perméabilité de la barrière alvéolo-capillaire et obtenir une hématoxe correcte. Ce traitement a permis une amélioration spectaculaire de la survie de ces patients.

Dans ce travail, nous mettons le point sur l'intérêt du grand lavage pulmonaire thérapeutique dans la PAP génétique chez l'enfant, en décrivant une observation chez une fille diagnostiquée à l'âge de 6 ans et demi avec un recul de 6 ans.

Abstract

Title: The benefit of bronchoalveolar lavage in the treatment of genetic pulmonary alveolar proteinosis in children – about an observation and review of the literature.

Author: Abdelilah ATOU

Supervisor: Pr Amale HASSANI

Keywords: Pulmonary alveolar proteinosis, Child, GM-CSF, Therapeutic bronchoalveolar lavage.

Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare cause of alveolar-interstitial lung disease in children characterized by accumulation of a lipoproteinaceous material in the pulmonary alveoli, hampering gaseous exchange. There are different clinical and etiological forms: autoimmune PAP, exceptional in children, PAP secondary to an underlying disease, and genetic PAP, the most common form in children, it mainly includes abnormalities of production and recycling of the surfactant, mutations in surfactant's proteins and GM-CSF receptor, and mutations in the MARS gene.

In children, there are 2 clinical forms: immediate-onset PAP that causes neonatal respiratory distress, and delayed-onset PAP with non-specific clinical symptomatology that includes cough and gradually worsening dyspnea, and possibly complicated by episodes of superinfection or chronic respiratory failure which sometimes results in death. The diagnosis of PAP is suggested on the thoracic CT scan showing a diffuse infiltrative lung disease with a classic crazy paving pattern, then confirmed by a bronchoalveolar lavage (BAL) that shows a characteristic milky appearance and reveals the lipoprotein material that stains for periodic acid-Schiff (PAS+).

The standard treatment of PAP is based on whole-lung lavage to eliminate the PAS+ material and restore the permeability of the alveolar-capillary barrier and obtain correct hematosis. This treatment has allowed a dramatic improvement in the survival of these patients.

In this work, we focus on the benefit of therapeutic whole-lung lavage in genetic PAP in children, by describing an observation of a girl diagnosed at the age of 6 and a half years with a follow-up of 6 years.

ملخص

العنوان : فائدة الغسل القصبي السنخي في علاج مرض تجمع البروتينات السنخية الرئوية الوراثي عند الأطفال-
بصدد ملاحظة سريرية و مراجعة الأدبيات.

الكاتب : عبد الإله عتو

المشرف : أمال حسني

الكلمات الأساسية : مرض تجمع البروتينات السنخية الرئوية – طفل – عامل تحفيز مستعمرات الخلايا المحببة و
البلاعم – غسل القصبات و الأسناخ العلاجي.

يعتبر تجمع البروتينات السنخية الرئوية سبب نادر للإعتلال الرئوي السنخي الخلالي عند الأطفال وهو يرتبط بتراكم مواد دهنية و بروتينية في الأسناخ الرئوية ، مما يؤثر سلبا على التبادلات الغازية. هناك أنواع سريرية و سببية مختلفة ; النوع الناتج عن المناعة الذاتية، استثنائي عند الأطفال، و نوع ثانوي مرافق لمرض آخر ثم هناك النوع الوراثي، الأكثر شيوعا عند الأطفال، والذي يتضمن بشكل أساسي شذوذ في إنتاج و إعادة تدوير عامل الفعالية بالسطح الرئوي، طفرات في بروتينات عامل الفعالية بالسطح الرئوي وفي مستقبل عامل تحفيز مستعمرات الخلايا المحببة و البلاعم و الطفرات الجينية في الجين الناقل لمُصنع الميثيونيل.

عند الأطفال، يوجد شكلين سريريين: الشكل الفوري الذي يظهر بضيق التنفس عند الولادة و الشكل المتأخر مع أعراض سريرية غير محددة تتمثل في سعال و نهيج يتفاقم بشكل تدريجي و أحيانا ما يتضاعف المرض إلى تعفن إضافي أو قصور تنفسي مزمن يؤدي أحيانا إلى الوفاة. يتم طرح تشخيص هذا المرض من خلال المفراس الصدري الذي يبين إعتلال رئوي خلالي منتشر يتميز بمظهر زجاج بلوري ، ثم يتم تأكيد التشخيص من خلال إجراء الغسل القصبي السنخي الذي يبين مظهر لبني مميز و يؤكد وجود المادة البروتينية الدهنية التي تأخذ الصبغة الحمضية الدورية.

يعتمد علاج هذا المرض على غسل القصبات و الأسناخ لإزالة المادة المتجمعة و استعادة نفاذية الحاجز السنخي الشعري و الحصول على تدمية سليمة. سمح هذا العلاج بتحسّن حالة هؤلاء المرضى بشكل كبير.

في هذا العمل ، نركز على فائدة الغسل القصبي السنخي في علاج مرض تجمع البروتينات السنخية الرئوية الجيني عند الأطفال ، من خلال وصف ملاحظة سريرية لطفلة تم تشخيصها في سن السادسة و نصف مع متابعة دامت ست سنوات.



ANNEXES



Annexe 1 : Différentes étiologies de PAP secondaires [9].

Hémopathies
Syndromes myéloprolifératifs
Hémopathies cellulaires B matures
Hémopathies cellulaires T matures
Leucémie myéloïde chronique
Myélofibrose primitive
Thrombocytémie essentielle
Leucémie aiguë lymphoblastique
Leucémie aiguë myéloblastique
Amylose
Lymphome non hodgkinien
Maladie de Waldenström
Aplasie médullaire
Alymphocytose congénitale
Purpura thrombopénique idiopathique
Leucémie prolymphocytaires T
Inhalations de toxiques
Particules organiques : fibres de cellulose
Particules minérales : ciment, silice, quartz, céréales, kaolin, fibres de verre, talc
Particules métalliques : nickel, indium, aluminium, titane, cuivre, zirconium
Vapeurs : vernis, soudure, carburants, résine époxy, peinture
Autres : engrais, chlorure de polyvinyle, dioxyde d'azote
Infections
Nocardiose
Cryptococcose
Histoplasmose
Pneumocystose
Infection à cytomégalovirus
Infection à mycobactéries

Annexe 2 : Les gènes et les protéines impliqués dans les PID de l'enfant [104].

Gène	Protéine	Mode de transmission	Phénotype
SFTPA (SFTPA1-SFTPA2)	Protéines A1 et A2 du surfactant SP-A1 et SP-A2	Dominant	PID
SFTPB	Protéine B du surfactant SP-B	Récessif	Détresse respiratoire néonatale avec pneumopathie alvéolo-interstitielle diffuse
SFTPC	Protéine C du surfactant SP-C	Dominant	Détresse respiratoire néonatale avec PID PID de l'enfant ou de l'adulte
ABCA3	ATP binding cassette sub-family A member 3 ABCA3	Récessif	Détresse respiratoire néonatale avec PID PID de l'enfant ou de l'adulte
NKX2-1 / TTF1	NK2 homeobox 1 ou thyroid transcription factor 1 NKX2-1 / TTF1	Dominant	Syndrome cerveau-poumon-thyroïde
MARS	Méthionine-ARNt-synthétase MARS	Récessif	Protéinose alvéolaire Hépatomégalie avec cholestase
CSF2RA	Sous-unité α du récepteur macrophagique au GM-CSF GMCSF-RA	Récessif	Protéinose alvéolaire rare chez l'enfant
CSF2RB	Sous-unité β du récepteur macrophagique au GM-CSF GMCSF-RB	Récessif	Protéinose alvéolaire rare chez l'enfant
GATA2	Facteur de transcription de type GATA2	Récessif	Protéinose alvéolaire d'apparition souvent secondaire, associée à un déficit immunitaire +/- syndrome myélodysplasique
TMEM173	Transmembrane protein 173 ou Stimulator of interferon genes STING	Dominant	PID Maladie auto-inflammatoire Vasculopathie inflammatoire avec atteinte cutanée et articulaire Manifestations de dysimmunité, autoimmunité
COPA	Transporteur Coatamer protein complex subunit α COPA	Dominant	PID +/- hémorragie alvéolaire Arthralgies, glomérulopathies Manifestations d'auto-immunité



RÉFÉRENCES



- [1] E. Briens, M. Mairesse, et al, « Lipoprotéinose alvéolaire pulmonaire. », *Rev Mal Respir* 2002 ; 19 : 166-82.
- [2] R. Borie, C. Danel, C. Lainé, C. Kannengiesser, et B. Crestani, « Treatment of alveolar proteinosis by intrapulmonary transplantation of macrophages », *Med Sci (Paris)*, vol. 31, n° 3, Art. n° 3, mars 2015, doi: 10.1051/medsci/20153103005.
- [3] R. Borie *et al.*, « Pulmonary alveolar proteinosis », *European Respiratory Review*, vol. 20, n° 120, p. 98-107, juin 2011, doi: 10.1183/09059180.00001311.
- [4] J. F. Seymour et J. J. Presneill, « Pulmonary Alveolar Proteinosis », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 166, n° 2, p. 215-235, juill. 2002.
- [5] S. H. Rosen, B. Castleman, A. A. Liebow, F. M. Enzinger, et R. T. N. Hunt, « Pulmonary Alveolar Proteinosis », *New England Journal of Medicine*, vol. 258, n° 23, p. 1123-1142, juin 1958, doi: 10.1056/NEJM195806052582301.
- [6] J. Ramirez, W. Nyka, et J. McLAUGHLIN, « Pulmonary alveolar proteinosis. Diagnostic technics and observations », *N. Engl. J. Med.*, vol. 268, p. 165-171, janv. 1963, doi: 10.1056/NEJM196301242680401.
- [7] C. McCarthy, R. Avetisyan, B. C. Carey, C. Chalk, et B. C. Trapnell, « Prevalence and healthcare burden of pulmonary alveolar proteinosis », *Orphanet J Rare Dis*, vol. 13, n° 1, p. 129, déc. 2018, doi: 10.1186/s13023-018-0846-y.
- [8] M. LOZE, « Pulmonary alveolar proteinosis in children on la Réunion. Follow-up of 15 cases. », *université de Poitiers*, p. 131, 2001.
- [9] S. Jouneau *et al.*, « La protéinose alvéolaire pulmonaire », *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 31, n° 10, p. 975-991, déc. 2014, doi: 10.1016/j.rmr.2014.08.009.
- [10] J. Clements, « Functions of the alveolar lining », *Am Rev Respir Dis* 115, p. 67-71, 1977.
- [11] V. Lacroze, V. Millet, et L. Fayol, « Le surfactant : données récentes – What's new in surfactant? », p. 5.
- [12] T. Warner et E. Balisht, « Pulmonary Alveolar Proteinosis . A spontaneous and inducible disease in immunodeficient germ-free mice. », *Am J Pathol*, vol. 146, p. 1017-1024, 1995.

- [13] J. A. Whitsett et T. E. Weaver, « Hydrophobic Surfactant Proteins in Lung Function and Disease », *New England Journal of Medicine*, vol. 347, n° 26, p. 2141-2148, déc. 2002, doi: 10.1056/NEJMra022387.
- [14] J. A. Whitsett, S. E. Wert, et Y. Xu, « Genetic Disorders of Surfactant Homeostasis », *NEO*, vol. 87, n° 4, p. 283-287, 2005, doi: 10.1159/000084875.
- [15] C. Botas *et al.*, « Altered surfactant homeostasis and alveolar type II cell morphology in mice lacking surfactant protein D », *PNAS*, vol. 95, n° 20, p. 11869-11874, sept. 1998, doi: 10.1073/pnas.95.20.11869.
- [16] J. de Blic et C. Delacourt, « Chapitre 43 : Pathologies du surfactant, par J. de Blic et R. Abou Taam », in *Pneumologie Pédiatrique*, Médecine Sciences Publications, 2009, p. 340-345.
- [17] E. Stanley *et al.*, « GM-CSF-deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology », *PNAS*, vol. 91, n° 12, p. 5592-5596, juin 1994, doi: 10.1073/pnas.91.12.5592.
- [18] Y. Shibata, P.-Y. Berclaz, Z. C. Chroneos, M. Yoshida, J. A. Whitsett, et B. C. Trapnell, « Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Regulates Alveolar Macrophage Differentiation and Innate Immunity in the Lung through PU.1 », *Immunity*, vol. 15, n° 4, p. 557-567, oct. 2001, doi: 10.1016/S1074-7613(01)00218-7.
- [19] T. Suzuki *et al.*, « Hereditary Pulmonary Alveolar Proteinosis: Pathogenesis, Presentation, Diagnosis, and Therapy », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 182, n° 10, p. 1292-1304, nov. 2010, doi: 10.1164/rccm.201002-0271OC.
- [20] S. R. Greenhill *et al.*, « Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Bench-to-Bedside Story of GM-CSF Dysfunction », *Chest*, vol. 136, n° 2, p. 571-577, août 2009, doi: 10.1378/chest.08-2943.
- [21] K. Uchida *et al.*, « Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Autoantibodies and Neutrophil Dysfunction in Pulmonary Alveolar Proteinosis », *New England Journal of Medicine*, vol. 356, n° 6, p. 567-579, févr. 2007, doi: 10.1056/NEJMoa062505.
- [22] L. M. Nogee *et al.*, « Deficiency of Pulmonary Surfactant Protein B in Congenital Alveolar Proteinosis », *N Engl J Med*, vol. 328, n° 6, p. 406-410, févr. 1993, doi: 10.1056/NEJM199302113280606.

- [23] J. M. Klein *et al.*, « Transient surfactant protein B deficiency in a term infant with severe respiratory failure », *The Journal of Pediatrics*, vol. 132, n° 2, p. 244-248, févr. 1998, doi: 10.1016/S0022-3476(98)70439-1.
- [24] B. M. Wang, E. J. Stern *et al.*, « Diagnosing Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Review and an Update », *CHEST*, vol. 111, n° 2, p. 460-466, févr. 1997, doi: 10.1378/chest.111.2.460.
- [25] A. Gupta *et* S. L. Zheng, « Genetic disorders of surfactant protein dysfunction: when to consider and how to investigate », *Arch Dis Child*, vol. 102, n° 1, p. 84-90, janv. 2017, doi: 10.1136/archdischild-2012-303143.
- [26] J. de Blic, F. Midulla, A. Barbato, *et al.*, « Bronchoalveolar lavage in children. », *Eur Respir J*, vol. 15, p. 217-231, 2000.
- [27] T. Denize, I. Boussen, F. Delecourt, J. Leclerc, *et* T. J. Molina, « Lavage bronchoalvéolaire de l'enfant et de l'adulte, rôle du pathologiste », *Revue Francophone des Laboratoires*, n° 498, p. 49-59, janv. 2018, doi: 10.1016/S1773-035X(18)30024-8.
- [28] C. Basset-Léobon, L. Lacoste-Collin, J. Aziza, J. C. Bes, S. Jozan, *et* M. Courtade-Saïdi, « Cut-off values and significance of Oil Red O-positive cells in bronchoalveolar lavage fluid », *Cytopathology*, vol. 21, n° 4, p. 245-250, 2010, doi: 10.1111/j.1365-2303.2009.00677.x.
- [29] M. Griesse, « Pulmonary surfactant in health and human lung diseases: state of the art », *Eur Respir J*, vol. 13, p. 1455-1476, 1999.
- [30] M. Somaschini, S. Presi, M. Ferrari, B. Vergani, *et* P. Carrera, « Genetic surfactant dysfunction in newborn infants and children with acute and chronic lung disease », *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*, vol. 6, n° 1, p. e060134, avr. 2017, doi: 10.7363/060134.
- [31] S. Jouneau *et* Y. Uzunhan, « La lipoprotéïnose alvéolaire (LPA) en 2008 », *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 25, p. 114-120, sept. 2008, doi: 10.1016/S0761-8425(08)74089-0.
- [32] S. M. Patel, H. Sekiguchi, J. P. Reynolds, *et* M. J. Krowka, « Pulmonary alveolar proteinosis », vol. 19, n° 4, p. 243-245, 2012.
- [33] R. K. Larson *et* R. Gordinier, « Pulmonary Alveolar Proteinosis », *Annals of Internal Medicine*, vol. 62, n° 2, p. 292-312, févr. 1965, doi: 10.7326/0003-4819-62-2-292.

- [34] H. Ishii *et al.*, « Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis: a retrospective cohort study in Japan », 2014.
- [35] A. Nishida *et al.*, « Possible Association of Trisomy 8 with Secondary Pulmonary Alveolar Proteinosis in Myelodysplastic Syndrome », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 184, n° 2, p. 279-280, juill. 2011, doi: 10.1164/ajrccm.184.2.279a.
- [36] H. A. Buechner et A. Ansari, « Acute Silico-Proteinosis: A New Pathologic Variant of Acute Silicosis in Sandblasters, Characterized by Histologic Features Resembling Alveolar Proteinosis », *Diseases of the Chest*, vol. 55, n° 4, p. 274-284, avr. 1969, doi: 10.1378/chest.55.4.274.
- [37] J. M. Xipell, K. N. Ham, C. G. Price, et D. P. Thomas, « Acute silicoproteinosis. », *Thorax*, vol. 32, n° 1, p. 104-111, févr. 1977, doi: 10.1136/thx.32.1.104.
- [38] K. J. Cummings, K. Kreiss W. E. Donat, D. B. Ettensohn, V. L. Roggli, et P. Ingram « Pulmonary Alveolar Proteinosis in Workers at an Indium Processing Facility », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 181, n° 5, p. 458-464, mars 2010, doi: 10.1164/rccm.200907-1022CR.
- [39] K. J. Cummings *et al.*, « Indium Lung Disease », *Chest*, vol. 141, n° 6, p. 1512-1521, juin 2012, doi: 10.1378/chest.11-1880.
- [40] K. Nagano *et al.*, « Two- and 13-week Inhalation Toxicities of Indium-tin Oxide and Indium Oxide in Rats », *Journal of Occupational Health*, vol. 53, n° 2, p. 51-63, 2011, doi: 10.1539/joh.L10128.
- [41] K. Nagano *et al.*, « Pulmonary Toxicity in Mice by 2- and 13-week Inhalation Exposures to Indium-tin Oxide and Indium Oxide Aerosols », *Journal of Occupational Health*, vol. 53, n° 3, p. 234-239, 2011, doi: 10.1539/joh.10-0053-BR.
- [42] D. Lison *et al.*, « Sintered Indium-Tin-Oxide Particles: A New Pneumotoxic Entity », *Toxicol Sci*, vol. 108, n° 2, p. 472-481, avr. 2009, doi: 10.1093/toxsci/kfp014.
- [43] Y. Inoue *et al.*, « Characteristics of a Large Cohort of Patients with Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis in Japan », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 177, n° 7, p. 752-762, avr. 2008, doi: 10.1164/rccm.200708-1271OC.

- [44] C. Cordonnier, J. F. Bernaudin J. Fleury-Feith, E. Escudier, et K. Atassi « Secondary alveolar proteinosis is a reversible cause of respiratory failure in leukemic patients. », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 149, n° 3, p. 788-794, mars 1994, doi: 10.1164/ajrccm.149.3.8118651.
- [45] A. Numata *et al.*, « Successful therapy with whole-lung lavage and autologous peripheral blood stem cell transplantation for pulmonary alveolar proteinosis complicating acute myelogenous leukemia », *American Journal of Hematology*, vol. 81, n° 2, p. 107-109, 2006, doi: 10.1002/ajh.20473.
- [46] P. Spagnolo et A. Bush, « Interstitial Lung Disease in Children Younger Than 2 Years », *PEDIATRICS*, vol. 137, n° 6, p. e20152725-e20152725, juin 2016, doi: 10.1542/peds.2015-2725.
- [47] M. Vincent *et al.*, « Clinical, Histopathological, and Molecular Diagnostics in Lethal Lung Developmental Disorders », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 200, n° 9, p. 1093-1101, juin 2019.
- [48] A. Bush et R. Pabary, « Pulmonary alveolar proteinosis in children », *Breathe*, vol. 16, n° 2, juin 2020, doi: 10.1183/20734735.0001-2020.
- [49] S. E. Rossi, J. J. Erasmus, H. P. McAdams, M. Volpacchio, T. Franquet, et T. Castiglioni « “Crazy-Paving” Pattern at Thin-Section CT of the Lungs: Radiologic-Pathologic Overview », *RadioGraphics*, vol. 23, n° 6, p. 1509-1519, nov. 2003, doi: 10.1148/rg.236035101.
- [50] M. Tredano *et al.*, « Origin of the prevalent SFTPB indel g.1549C > GAA (121ins2) mutation causing surfactant protein B (SP-B) deficiency », *American Journal of Medical Genetics Part A*, vol. 140A, n° 1, p. 62-69, 2006, doi: 10.1002/ajmg.a.31050.
- [51] F. S. Cole *et al.*, « Population-Based Estimates of Surfactant Protein B Deficiency », *Pediatrics*, vol. 105, n° 3, p. 538-541, mars 2000, doi: 10.1542/peds.105.3.538.
- [52] J. A. Whitsett, S. E. Wert, et B. C. Trapnell, « Genetic disorders influencing lung formation and function at birth », *Hum Mol Genet*, vol. 13, n° suppl_2, p. R207-R215, oct. 2004, doi: 10.1093/hmg/ddh252.
- [53] S. Shulenin, L. M. Noguee, T. Annilo, S. E. Wert, J. A. Whitsett, et M. Dean, « ABCA3 Gene Mutations in Newborns with Fatal Surfactant Deficiency », *New England Journal of Medicine*, vol. 350, n° 13, p. 1296-1303, mars 2004, doi: 10.1056/NEJMoa032178.

- [54] M. Tredano *et al.*, « Compound SFTPB 1549C→GAA (121ins2) and 457delC heterozygosity in severe congenital lung disease and surfactant protein B (SP-B) deficiency », *Human Mutation*, vol. 14, n° 6, p. 502-509, 1999, doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(199912)14:6<502::AID-HUMU9>3.0.CO;2-C.
- [55] R. Epaud, D. Feldmann, L. Guillot, et A. Clément, « Pathologies respiratoires associées à des anomalies héréditaires du métabolisme du surfactant », *Archives de Pédiatrie*, vol. 15, n° 10, p. 1560-1567, oct. 2008, doi: 10.1016/j.arcped.2008.07.016.
- [56] D. K. Vorbroker, S. A. Profitt, L. M. Noguee, et J. A. Whitsett, « Aberrant processing of surfactant protein C in hereditary SP-B deficiency », *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, vol. 268, n° 4, p. L647-L656, avr. 1995, doi: 10.1152/ajplung.1995.268.4.L647.
- [57] J. de Blic, « Protéïnose alvéolaire de l'enfant - Pulmonary alveolar proteinosis in children », vol. 8, n° 2, p. 81-85, 2005.
- [58] L. M. Noguee, A. E. Dunbar, J. A. Whitsett S. E. Wert, F. Askin, et A. Hamvas « A Mutation in the Surfactant Protein C Gene Associated with Familial Interstitial Lung Disease », *New England Journal of Medicine*, vol. 344, n° 8, p. 573-579, févr. 2001, doi: 10.1056/NEJM200102223440805.
- [59] L. M. Noguee, « Genetic Mechanisms of Surfactant Deficiency », *NEO*, vol. 85, n° 4, p. 314-318, 2004, doi: 10.1159/000078171.
- [60] P. A. Stevens *et al.*, « Nonspecific Interstitial Pneumonia, Alveolar Proteinosis, and Abnormal Proprotein Trafficking Resulting from a Spontaneous Mutation in the Surfactant Protein C Gene », *Pediatr Res*, vol. 57, n° 1, p. 89-98, janv. 2005, doi: 10.1203/01.PDR.0000147567.02473.5A.
- [61] M. Mechri *et al.*, « Surfactant protein C gene (SFTPC) mutation-associated lung disease: High-resolution computed tomography (HRCT) findings and its relation to histological analysis », *Pediatric Pulmonology*, vol. 45, n° 10, p. 1021-1029, 2010, doi: 10.1002/ppul.21289.
- [62] G. Thouvenin *et al.*, « Characteristics of disorders associated with genetic mutations of surfactant protein C », *Archives of Disease in Childhood*, vol. 95, n° 6, p. 449-454, juin 2010, doi: 10.1136/adc.2009.171553.
- [63] L. M. Noguee, « Genetic causes of surfactant protein abnormalities »:, *Current Opinion in Pediatrics*, vol. 31, n° 3, p. 330-339, juin 2019, doi: 10.1097/MOP.0000000000000751.

- [64] J. R. Riordan *et al.*, « Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA », *Science*, vol. 245, n° 4922, p. 1066-1073, sept. 1989, doi: 10.1126/science.2475911.
- [65] J. E. Bullard et L. M. Noguee, « Heterozygosity for ABCA3 Mutations Modifies the Severity of Lung Disease Associated with a Surfactant Protein C Gene (SFTPC) Mutation », *Pediatr Res*, vol. 62, n° 2, p. 176-179, août 2007, doi: 10.1203/PDR.0b013e3180a72588.
- [66] F. S. Cole, L. M. Noguee, et A. Hamvas, « Defects in Surfactant Synthesis: Clinical Implications », *Pediatric Clinics*, vol. 53, n° 5, p. 911-927, oct. 2006, doi: 10.1016/j.pcl.2006.08.006.
- [67] F. Flamein *et al.*, « Molecular and cellular characteristics of ABCA3 mutations associated with diffuse parenchymal lung diseases in children », *Hum Mol Genet*, vol. 21, n° 4, p. 765-775, févr. 2012, doi: 10.1093/hmg/ddr508.
- [68] J. E. Bullard, S. E. Wert, J. A. Whitsett, M. Dean, et L. M. Noguee, « ABCA3 Mutations Associated with Pediatric Interstitial Lung Disease », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 172, n° 8, p. 1026-1031, oct. 2005, doi: 10.1164/rccm.200503-504OC.
- [69] F. Brasch *et al.*, « Alteration of the Pulmonary Surfactant System in Full-Term Infants with Hereditary ABCA3 Deficiency », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 174, n° 5, p. 571-580, sept. 2006.
- [70] R. P. Harvey, « NK-2Homeobox Genes and Heart Development », *Developmental Biology*, vol. 178, n° 2, p. 203-216, sept. 1996, doi: 10.1006/dbio.1996.0212.
- [71] D. A. Doyle, I. Gonzalez, B. Thomas, et M. Scavina, « Autosomal dominant transmission of congenital hypothyroidism, neonatal respiratory distress, and ataxia caused by a mutation of NKX2-1 », *The Journal of Pediatrics*, vol. 145, n° 2, p. 190-193, août 2004, doi: 10.1016/j.jpeds.2004.04.011.
- [72] K. Devriendt, C. Vanhole, G. Matthijs, et F. de Zegher, « Deletion of Thyroid Transcription Factor-1 Gene in an Infant with Neonatal Thyroid Dysfunction and Respiratory Failure », *N Engl J Med*, vol. 338, n° 18, p. 1317-1318, avr. 1998, doi: 10.1056/NEJM199804303381817.
- [73] D. Devos *et al.*, « New syndromic form of benign hereditary chorea is associated with a deletion of TITF-1 and PAX-9 contiguous genes », *Mov Disord.*, vol. 21, n° 12, p. 2237-2240, déc. 2006, doi: 10.1002/mds.21135.

- [74] L. Guillot *et al.*, « *NKX2-1* mutations leading to surfactant protein promoter dysregulation cause interstitial lung disease in “Brain-Lung-Thyroid Syndrome” », *Hum. Mutat.*, vol. 31, n° 2, p. E1146-E1162, févr. 2010, doi: 10.1002/humu.21183.
- [75] P. De Lonlay, S. Dubois, V. Valayannopoulos, E. Depondt, C. Ottolenghi, et D. Rabier, « Intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie », in *Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme*, Paris: Springer Paris, 2013, p. 183-186.
- [76] E. Kerem, O. N. Elpelg, R. S. Shalev, E. Rosenman, Y. B. Ziv, et D. Branski, « Lysinuric protein intolerance with chronic interstitial lung disease and pulmonary cholesterol granulomas at onset », *The Journal of Pediatrics*, vol. 123, n° 2, p. 275-278, août 1993, doi: 10.1016/S0022-3476(05)81703-2.
- [77] K. Parto, E. Svedström, M.-L. Majurin, R. Härkönen, et O. Simell, « Pulmonary Manifestations in Lysinuric Protein Intolerance », *Chest*, vol. 104, n° 4, p. 1176-1182, oct. 1993, doi: 10.1378/chest.104.4.1176.
- [78] J. de Blic et C. Delacourt, « Chapitre 40. Poumon et maladies héréditaires du métabolisme, par V. Valayannopou et P. de Loncay », in *Pneumologie Pédiatrique*, Médecine Sciences Publications, 2009, p. 311-314.
- [79] P. K, M. J, P. Lj, et S. O, « Abnormal pulmonary macrophages in lysinuric protein intolerance. Ultrastructural, morphometric, and x-ray microanalytic study. », *Arch Pathol Lab Med*, vol. 118, n° 5, p. 536-541, mai 1994.
- [80] M. Ceruti *et al.*, « Successful whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis secondary to lysinuric protein intolerance: a case report », *Orphanet J Rare Dis*, vol. 2, n° 1, p. 14, 2007, doi: 10.1186/1750-1172-2-14.
- [81] A. Antonellis et E. D. Green, « The Role of Aminoacyl-tRNA Synthetases in Genetic Diseases », *Annu. Rev. Genom. Hum. Genet.*, vol. 9, n° 1, p. 87-107, sept. 2008, doi: 10.1146/annurev.genom.9.081307.164204.
- [82] E. van Meel *et al.*, « Rare recessive loss-of-function methionyl-tRNA synthetase mutations presenting as a multi-organ phenotype », *BMC Med Genet*, vol. 14, n° 1, p. 106, déc. 2013, doi: 10.1186/1471-2350-14-106.
- [83] L. Enaud *et al.*, « Pulmonary alveolar proteinosis in children on La Réunion Island: a new inherited disorder? », *Orphanet J Rare Dis*, vol. 9, n° 1, p. 85, juin 2014, doi: 10.1186/1750-1172-9-85.

- [84] A. Hadchouel *et al.*, « Biallelic Mutations of Methionyl-tRNA Synthetase Cause a Specific Type of Pulmonary Alveolar Proteinosis Prevalent on Réunion Island », *The American Journal of Human Genetics*, vol. 96, n° 5, p. 826-831, mai 2015, doi: 10.1016/j.ajhg.2015.03.010.
- [85] K. Abuduxikuer, J.-Y. Feng, Y. Lu, X.-B. Xie, L. Chen, et J.-S. Wang, « Novel methionyl-tRNA synthetase gene variants/phenotypes in interstitial lung and liver disease: A case report and review of literature », *WJG*, vol. 24, n° 36, p. 4208-4216, sept. 2018, doi: 10.3748/wjg.v24.i36.4208.
- [86] M. Alzaid, A. Alshamrani, A. S. A. Harbi, A. Alenzi, et S. Mohamed, « Methionyl-tRNA synthetase novel mutation causes pulmonary alveolar proteinosis », *Saudi Med J*, vol. 40, n° 2, p. 195-198, févr. 2019, doi: 10.15537/smj.2019.2.23908.
- [87] M. Gonzalez *et al.*, « Exome sequencing identifies a significant variant in methionyl-tRNA synthetase (MARS) in a family with late-onset CMT2 », *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 84, n° 11, p. 1247-1249, nov. 2013, doi: 10.1136/jnnp-2013-305049.
- [88] G. Novarino *et al.*, « Exome Sequencing Links Corticospinal Motor Neuron Disease to Common Neurodegenerative Disorders », *Science*, vol. 343, n° 6170, p. 506-511, janv. 2014, doi: 10.1126/science.1247363.
- [89] M. Comisso, A. Hadchouel, J. Blic, et M. Mirande, « Mutations in *MARS* identified in a specific type of pulmonary alveolar proteinosis alter methionyl-tRNA synthetase activity », *FEBS J*, vol. 285, n° 14, p. 2654-2661, juill. 2018, doi: 10.1111/febs.14510.
- [90] Orkin SH, « GATA-binding transcription factors in hematopoietic cells. », *Blood*, vol. 80, p. 575-581, 1992.
- [91] S. H. Orkin, « Diversification of haematopoietic stem cells to specific lineages », *Nat Rev Genet*, vol. 1, n° 1, p. 57-64, oct. 2000, doi: 10.1038/35049577.
- [92] M. Griesse *et al.*, « GATA2 deficiency in children and adults with severe pulmonary alveolar proteinosis and hematologic disorders », *BMC Pulmonary Medicine*, vol. 15, n° 1, p. 87, août 2015, doi: 10.1186/s12890-015-0083-2.
- [93] M. Tanaka-Kubota *et al.*, « Hematopoietic stem cell transplantation for pulmonary alveolar proteinosis associated with primary immunodeficiency disease », *Int J Hematol*, vol. 107, n° 5, p. 610-614, mai 2018, doi: 10.1007/s12185-017-2375-1.

- [94] M. A. Spinner *et al.*, « GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity », *Blood*, vol. 123, n° 6, p. 809-821, févr. 2014, doi: 10.1182/blood-2013-07-515528.
- [95] F.-Y. Tsai *et al.*, « An early haematopoietic defect in mice lacking the transcription factor GATA-2 », *Nature*, vol. 371, n° 6494, p. 221-226, sept. 1994, doi: 10.1038/371221a0.
- [96] N. P. Rodrigues *et al.*, « Haploinsufficiency of GATA-2 perturbs adult hematopoietic stem-cell homeostasis », *Blood*, vol. 106, n° 2, p. 477-484, juill. 2005, doi: 10.1182/blood-2004-08-2989.
- [97] M. Pasquet *et al.*, « Mutations GATA2 : une entité clinico-biologique pléomorphe. Recommandations de prise en charge du “club GATA2” », *Revue d’Oncologie Hématologie Pédiatrique*, vol. 4, n° 1, p. 13-24, mars 2016, doi: 10.1016/j.oncohp.2015.12.004.
- [98] A. P. Hsu *et al.*, « Mutations in GATA2 are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome », *Blood*, vol. 118, n° 10, p. 2653-2655, sept. 2011, doi: 10.1182/blood-2011-05-356352.
- [99] V. Bigley et M. Collin, « Dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency defines the lost lineages of a new GATA-2 dependent myelodysplastic syndrome », *Haematologica*, vol. 96, n° 8, p. 1081-1083, août 2011, doi: 10.3324/haematol.2011.048355.
- [100] J. Munoz, M. Marque, M. Dandurand, L. Meunier, Y.-J. Crow, et D. Bessis, « Interféronopathies de type I », *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, vol. 142, n° 11, p. 653-663, nov. 2015, doi: 10.1016/j.annder.2015.06.018.
- [101] Y. J. Crow et J.-L. Casanova, « STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy — A New Interferonopathy », *N Engl J Med*, vol. 371, n° 6, p. 568-571, août 2014, doi: 10.1056/NEJMe1407246.
- [102] Y. Liu *et al.*, « Activated STING in a Vascular and Pulmonary Syndrome », *N Engl J Med*, vol. 371, n° 6, p. 507-518, août 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1312625.
- [103] N. Nathan, K. Borensztajn, et A. Clement, « Genetic causes and clinical management of pediatric interstitial lung diseases », *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, vol. 24, n° 3, p. 253-259, mai 2018, doi: 10.1097/MCP.0000000000000471.
- [104] « (PNDS) - Pneumopathies interstitielles diffuses de l’enfant. » Cente de référence des maladies respiratoires rares-RespiRare, oct. 2017.

- [105] Baylor-Hopkins Center for Mendelian Genomics *et al.*, « COPA mutations impair ER-Golgi transport and cause hereditary autoimmune-mediated lung disease and arthritis », *Nat Genet*, vol. 47, n° 6, p. 654-660, juin 2015, doi: 10.1038/ng.3279.
- [106] S. Pl, H. D, L. Pr, R. Kb, et M. C, « Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. », *Thorax*, vol. 55, n° 1, p. 67-77, janv. 2000, doi: 10.1136/thorax.55.1.67.
- [107] P. Gay *et al.*, « Efficacy of Whole-Lung Lavage in Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Multicenter International Study of GELF », *RES*, vol. 93, n° 3, p. 198-206, 2017, doi: 10.1159/000455179.
- [108] F. Bonella, P. C. Bauer, M. Griesse, U. Costabel, T. E. Wessendorf et J. Guzman, « Wash-out kinetics and efficacy of a modified lavage technique for alveolar proteinosis », *European Respiratory Journal*, vol. 40, n° 6, p. 1468-1474, déc. 2012, doi: 10.1183/09031936.00017612.
- [109] T. Vo, J. C. Y. Chan, et M. Worthington, « How to do whole lung lavage for treatment of pulmonary alveolar proteinosis », *ANZ Journal of Surgery*, vol. 90, n° 5, p. 877-878, mai 2020, doi: 10.1111/ans.15769.
- [110] E. M. Hurion, G. A. Pearson, et R. K. Firmin, « Childhood Pulmonary Alveolar Proteinosis », *Chest*, vol. 106, n° 2, p. 638-640, août 1994, doi: 10.1378/chest.106.2.638.
- [111] J. Ricard, D. Dreyfuss, et G. Saumon, « Ventilation liquide partielle dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë Partial liquid ventilation in acute respiratory distress syndrome. », *Réanimation*, vol. 11, n° 1, p. 9-15, janv. 2002, doi: 10.1016/S1624-0693(01)00200-6.
- [112] S. Jouneau, A. Salé, S. Lavoué, C. Ménaud, et M. Kerjouan, « Lavage pulmonaire total au cours de la protéinose alvéolaire. », *La lettre du Pneumologue*, vol. XXI, n° 2, p. 133-134, avr. 2018.
- [113] H. Ishii *et al.*, « Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis: a retrospective cohort study in Japan », *BMC Pulm Med*, vol. 14, n° 1, p. 37, mars 2014, doi: 10.1186/1471-2466-14-37.
- [114] for the WLL International Study Group *et al.*, « Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures », *Orphanet J Rare Dis*, vol. 11, n° 1, p. 115, déc. 2016, doi: 10.1186/s13023-016-0497-9.

- [115] J. F. Seymour, A. R. Dunn, J. M. Vincent, J. J. Presneill, et M. C. Pain, « Efficacy of GM-CSF in Acquired Alveolar Proteinosis », *N Engl J Med*, vol. 335, n° 25, p. 1924-1925, déc. 1996, doi: 10.1056/NEJM199612193352513.
- [116] R. Tazawa *et al.*, « Inhaled GM-CSF as Therapy for Pulmonary Alveolar Proteinosis », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 181, n° 12, p. 1345-1354, juin 2010, doi: 10.1164/rccm.200906-0978OC.
- [117] M. E. Gajewska, S. S. Sritharan, E. Santoni-Rugiu, et E. M. Bendstrup, « Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in an adolescent successfully treated with inhaled rhGM-CSF (molgramostim) », *Respiratory Medicine Case Reports*, vol. 23, p. 167-169, 2018, doi: 10.1016/j.rmcr.2018.02.005.
- [118] G. Sheng, P. Chen, Y. Wei, J. Chu, X. Cao, et H.-L. Zhang, « Better approach for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis treatment: inhaled or subcutaneous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: a meta-analysis », *Respir Res*, vol. 19, n° 1, p. 163, déc. 2018, doi: 10.1186/s12931-018-0862-4.
- [119] S. B. Venkateshiah *et al.*, « An Open-Label Trial of GM-CSF Therapy for Moderate Symptomatic Pulmonary Alveolar Proteinosis », *Chest*, vol. 130, n° 1, p. 227-237, juill. 2006, doi: 10.1378/chest.130.1.227.
- [120] M. S. Kavuru, J. K. Stoller, E. J. Sullivan, R. Piccin, et M. J. Thomassen « Exogenous GM-CSF Administration for Pulmonary Alveolar Proteinosis », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 161, n° 4, p. 1143-1148, avr. 2000, doi: 10.1164/ajrccm.161.4.9906044.
- [121] J. F. Seymour *et al.*, « Therapeutic Efficacy of GM-CSF in Patients with Idiopathic Acquired Alveolar Proteinosis », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 163, n° 2, p. 524-531, févr. 2001, doi: 10.1164/ajrccm.163.2.2003146.
- [122] M. E. Wylam, « Aerosol GM-CSF for pulmonary alveolar proteinosis », *European Respiratory Journal*, vol. 27, n° 3, p. 585-593, mars 2006, doi: 10.1183/09031936.06.00058305.
- [123] R. Tazawa *et al.*, « [autoimmune pulmonary alveolar proteinosis and Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor inhalation therapy] », *Nihon Yakurigaku Zasshi*, vol. 138, n° 2, p. 64-67, août 2011, doi: 10.1254/fpj.138.64.
- [124] R. Tazawa *et al.*, « Duration of Benefit in Patients With Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis After Inhaled GM-CSF Therapy », *Chest*, vol. 145, n° 4, p. 729-737, avr. 2014, doi: 10.1378/chest.13-0603.

- [125] A. Khan et al., « Effectiveness of GM-CSF Therapy in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Meta-analysis of Observational Studies », *Chest*, vol. 141, n° 5, p. 1273-1283, mai 2012, doi: 10.1378/chest.11-0951.
- [126] R. Borie, M.-P. Debray, C. Laine, M. Aubier, et B. Crestani, « Rituximab therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis », *European Respiratory Journal*, vol. 33, n° 6, p. 1503-1506, juin 2009, doi: 10.1183/09031936.00160908.
- [127] I. Marshall *et al.*, « An open-label trial of rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis », *European Respiratory Journal*, vol. 38, n° 6, p. 1361-1367, déc. 2011, doi: 10.1183/09031936.00197710.
- [128] « Le rituximab dans la protéinose alvéolaire : quel effet ! » <https://splf.fr/le-rituximab-dans-la-proteinose-alveolaire-quel-effet/> (consulté le sept. 13, 2020).
- [129] R. BORIE et B. CRESTANI, « Protéinose alvéolaire », *Lett. pneumol*, vol. 14, n° 4, p. 122-126, 2011.
- [130] M. S. Kavuru et al., « Plasmapheresis, GM-CSF, and alveolar proteinosis », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 167, n° 7, p. 1036-1037, avr. 2003, doi: 10.1164/ajrccm.167.7.950.
- [131] M. Luisetti *et al.*, « Plasmapheresis for treatment of pulmonary alveolar proteinosis », *European Respiratory Journal*, vol. 33, n° 5, p. 1220-1222, mai 2009, doi: 10.1183/09031936.00097508.
- [132] C. Happle *et al.*, « Pulmonary transplantation of macrophage progenitors as effective and long-lasting therapy for hereditary pulmonary alveolar proteinosis », *Science Translational Medicine*, vol. 6, n° 250, p. 250ra113-250ra113, août 2014, doi: 10.1126/scitranslmed.3009750.
- [133] T. Suzuki *et al.*, « Pulmonary macrophage transplantation therapy », *Nature*, vol. 514, n° 7523, p. 450-454, oct. 2014, doi: 10.1038/nature13807.
- [134] C. McCarthy *et al.*, « Statin as a novel pharmacotherapy of pulmonary alveolar proteinosis. », *Nature communications*, vol. 9, n° 1, p. 3127, août 2018, doi: 10.1038/s41467-018-05491-z.
- [135] B. Palomar, M. Lisanne, et al, « Long-term outcomes after infant lung transplantation for surfactant protein B deficiency related to other causes of respiratory failure. », *The Journal of Pediatrics* 149, p. 548-553, 2006.

- [136] A. Hamvas et al, « Lung transplantation for treatment of infant with surfactant protein B deficiency. », *The Journal of Pediatrics* 130, p. 231-239, 1997.
- [137] LA Parker et D. Novotny, « Recurrent alveolar proteinosis following double lung transplantation », *Chest*, p. 111:1457-1458, 1997.
- [138] A. A. Gal, J. A. Bryan, K. R. Kanter, et E. C. Lawrence, « Cytopathology of pulmonary alveolar proteinosis complicating lung transplantation », *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, vol. 23, n° 1, p. 135-138, janv. 2004, doi: 10.1016/S1053-2498(03)00032-9.
- [139] S. A. Yousem, « Alveolar lipoproteinosis in lung allograft recipients », *Human Pathology*, vol. 28, n° 12, p. 1383-1386, déc. 1997, doi: 10.1016/S0046-8177(97)90228-8.
- [140] S. Ikeda *et al.*, « Secondary pulmonary alveolar proteinosis predominant in the transplanted lung in patients with idiopathic interstitial pneumonia: an autopsy case », *J Thorac Dis*, vol. 10, n° 5, p. E351-E354, mai 2018, doi: 10.21037/jtd.2018.04.49.
- [141] G. Aubertin *et al.*, « Recommandations pour l'oxygénothérapie chez l'enfant en situations aiguës et chroniques : évaluation du besoin, critères de mise en route, modalités de prescription et de surveillance », *Archives de Pédiatrie*, vol. 19, n° 5, p. 528-536, mai 2012, doi: 10.1016/j.arcped.2012.02.016.
- [142] G. Aubertin *et al.*, « Recommandations pour l'oxygénothérapie chez l'enfant en situations aiguës et chroniques : évaluation du besoin, critères de mise en route, modalités de prescriptions et de surveillance », *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 30, n° 10, p. 903-911, déc. 2013, doi: 10.1016/j.rmr.2013.03.002.
- [143] G. Kurland *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*, vol. 188, n° 3, p. 376-394, août 2013, doi: 10.1164/rccm.201305-0923ST.
- [144] « Protéïnose alvéolaire pulmonaire». <https://respifil.fr/maladies/proteinose-alveolaire-pulmonaire/> (consulté le sept. 24, 2020).
- [145] E. Asmar, R. A. Taam, B. Desse, et J. de Blic, « Efficacité du lavage bronchoalvéolaire thérapeutique sur l'évolution de la protéïnose alvéolaire pulmonaire chez l'enfant », *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, vol. 6, n° 46, p. 588-589, 2006, doi: 10.1016/j.allerg.2006.09.006.

- [146] J. de Blic, « Pulmonary alveolar proteinosis in children », *Paediatric Respiratory Reviews*, vol. 5, n° 4, p. 316-322, déc. 2004, doi: 10.1016/j.prrv.2004.07.001.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوة في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلة صحة مريض هدي الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأنلا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسمة بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 16

سنة: 2021

فائدة الغسل القضيبي السخفي في علاج مرض تجمع البروتينات السخفية الرئوية الوراثي عند الأطفال- بصدد ملاحظة سريرية ومراجعة الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2021

من طرف:

السيد عبد الإله عتو

المزداد 13 يونيو 1992 بالقصر الكبير

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: مرض تجمع البروتينات السخفية الرئوية - طفل - عامل تحفيز مستعمرات الخلايا المحيية والبلاعم -
غسل القصبات والأسناخ العلاجي.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عمر أكادر
أستاذ في طب الأطفال

مشرفة

السيدة أمال حسني
أستاذة في طب الأطفال

عضو

السيد رشيد أبلقاسم
أستاذ في طب الأطفال

عضو

السيد عز الدين إبراهيمي
أستاذ في التكنولوجيا الحيوية