

Un cas de pneumonies à répétition et de cassure pondérale chez une fille de deux ans

A case of recurrent pneumonia and failure to thrive in a two-years old girl

Alev N.¹, Casimir G.² et Lefèvre N.²

¹Service de Pédiatrie, CHU Tivoli, La Louvière, ²Service de Pneumologie, Allergologie et Mucoviscidose, Hôpital universitaire des Enfants Reine Fabiola (HUDERF), Université libre de Bruxelles (ULB)

RESUME

La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) est un groupe hétérogène de maladies respiratoires rares qui ont en commun une perturbation des échanges gazeux et des infiltrats pulmonaires diffus à l'imagerie. Nous rapportons le cas d'une fille de 2 ans présentant des épisodes répétés de pneumonie hypoxémiant associée à une cassure pondérale. Devant la présence d'images en verre dépoli à la tomodensitométrie thoracique, un bilan exhaustif de pneumopathie interstitielle a révélé une mutation du gène codant pour la protéine C du surfactant. Il s'agit d'une mutation autosomique dominante, le plus souvent sporadique. Le phénotype est très variable, allant de la forme néonatale sévère aux adultes pauci-symptomatiques. La patiente nécessite toujours une oxygénothérapie nocturne et une diète hyper-calorique administrée par une sonde de gastrostomie, malgré des traitements successifs par de la méthylprednisolone par voie orale puis en bolus intraveineux, de l'azithromycine et de l'hydroxychloroquine. Un diagnostic de pneumopathie interstitielle de l'enfant doit être évoqué, même s'il est rare, devant un tableau de pneumonies à répétition avec des signes d'insuffisance respiratoire chronique, d'autant plus si une atteinte extra-pulmonaire telle qu'une cassure staturo-pondérale y est associée.

Rev Med Brux 2020 ; 41 : 108-11
Doi : 10.30637/2020-19.058

ABSTRACT

Diffuse interstitial lung disease (ILD) is a heterogeneous group of rare respiratory diseases characterized by impaired gas exchange, and diffuse lung infiltrates on imaging. We report the case of a two-years old girl with recurrent pneumonia associated with a failure-to-thrive. The finding of ground-glass opacities on high-resolution thoracic computed tomography led to perform a thorough assessment of interstitial lung disease, revealing a mutation in the gene encoding the surfactant protein C. It is an autosomal dominant mutation, most often sporadic. The phenotype is highly variable, from severe neonatal respiratory distress to pauci-symptomatic adults. Our patient still requires nocturnal oxygen therapy as well as hyper-caloric diet administered by a gastrostomy, despite successive treatments with oral and intravenous methylprednisolone, azithromycin, and finally hydroxychloroquine. A diagnosis of interstitial lung disease in children, even rare, should be considered in the presence of repeated pneumonia with signs of chronic respiratory insufficiency, mainly if an extra-pulmonary manifestation such as a slow weight gain, is associated.

Rev Med Brux 2020 ; 41 : 108-11
Doi : 10.30637/2020-19.058

Key words : interstitial lung disease, pneumonia, failure to thrive, surfactant protein C

INTRODUCTION

La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) est un groupe hétérogène de maladies respiratoires rares qui ont en commun une perturbation des échanges gazeux et des infiltrats pulmonaires diffus à l'imagerie¹.

La prévalence estimée dans une étude réalisée au Royaume-Uni entre 1995 et 1998 est de 3,6 pour 1 million d'habitants chez les enfants de moins de 16 ans². Il s'agit donc d'une pathologie rare, souvent méconnue des pédiatres, ce qui peut conduire à un retard de diagnostic, d'autant plus que les symptômes

rencontrés peuvent être peu spécifiques.

Ce cas clinique a pour but de sensibiliser les pédiatres au diagnostic de pneumopathie interstitielle afin que ces patients soient rapidement orientés vers un centre de référence pour une prise en charge optimale.

CAS CLINIQUE

Nous rapportons le cas d'une fille de 2 ans adressée pour hypoxémie persistante dans le cadre d'une pneumonie à *Mycoplasma pneumoniae*. Elle est née à terme avec un poids de 2900 g. La grossesse et la période néonatale se sont déroulées sans particularité. Elle est le premier enfant d'un couple turco-algérien non consanguin. Il s'agit de la 3^e hospitalisation pour une pneumonie oxygéno-requérante mais la patiente avait été hospitalisée à l'âge de 8 mois pour une cassure pondérale attribuée à un reflux gastro-œsophagien.

A l'examen physique, elle présente une tachypnée associée à un tirage ainsi qu'un hippocratisme digital. L'auscultation cardiopulmonaire est normale et la palpation abdominale ne révèle pas d'organomégalie. La radiographie de thorax montre des infiltrats pulmonaires diffus et la tomographie thoracique haute résolution met en évidence une atteinte parenchymateuse interstitielle (figure A). La mise au point infectieuse révèle la présence d'IgM dirigées contre le *Mycoplasma pneumoniae*. Un bilan immunitaire complet comprenant un dosage des immunoglobulines, un typage lymphocytaire et une exploration de la fonction du complément ne montre

aucun déficit et les marqueurs sanguins d'auto-immunité sont négatifs. Aucune précipitine pouvant évoquer une pneumopathie d'hypersensibilité n'est trouvée. L'échographie cardiaque est normale et le dosage du chlore sudoral est inférieur à 30 mmol/L. Aucune fausse voie suggérant une pneumopathie d'inhalation n'est observée lors de l'étude de la déglutition. Le lavage broncho-alvéolaire revient clair, sans anomalie cytologique et ne montre pas de signes en faveur d'une maladie de Gaucher ou de Niemann-Pick (figure B), par ailleurs exclues par un dosage respectif de la glucocérobrosidase et de la sphingomyélinase.

L'absence de diagnostic conduit à la réalisation d'une biopsie pulmonaire (figures C et D) qui ne révèle pas de cellules mésenchymateuses contenant du matériel PAS (*periodic acid Schiff*), caractéristiques d'une glycoséose pulmonaire interstitielle et le marquage à la bombésine ne montre pas d'hyperplasie cellulaire neuroendocrine.

Une recherche de mutation au niveau de gènes codant pour des protéines impliquées dans la fonction du surfactant telles que les protéines B (SP-B) et C (SP-C) du surfactant ou dans sa production comme le transporteur lipidique *ATP Binding Cassette Subfamily (ABC) A3* ou le facteur de transcription de la thyroïde (TTF-1) objective finalement une mutation c218T>C du gène SFTP-C.

DISCUSSION

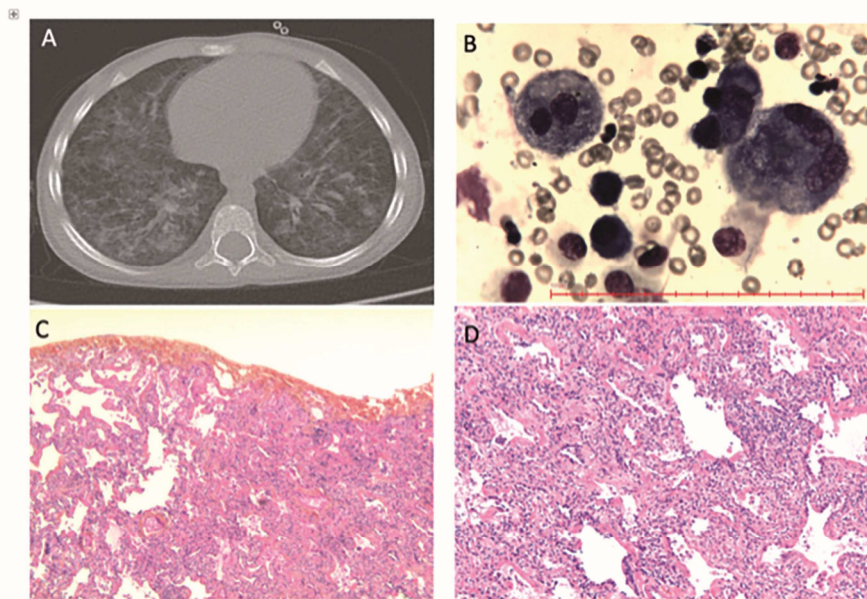
Le diagnostic de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) est souvent retardé du fait que sa

Figure : Coupe axiale fine en fenêtre parenchymateuse réalisée par tomographie thoracique haute résolution montrant des comblements alvéolaires, des images en verre dépoli et des zones d'atténuation vasculaire (1A).

Examen cytologique du lavage broncho-alvéolaire après coloration au PAS (*periodic acid Schiff*) montrant une majorité de macrophages alvéolaires dont quelques-uns positifs au PAS sans présence de matériel extracellulaire positif au PAS (marquage PAS, grossissement x100) (1B).

Biopsie pulmonaire montrant un épaississement des parois alvéolaires sans comblement des lumières associé à un processus fibroscléreux avec quelques amas lymphoïdes (coloration à l'hématoxyline-éosine, grossissement x5) (1C).

Biopsie pulmonaire montrant une absence de macrophages chargés en glycogène (coloration à l'hématoxyline-éosine et au PAS, grossissement x10) (1D).



présentation clinique, hormis pour les formes néonatales sévères, est semblable à d'autres atteintes pulmonaires plus communes³. La majorité des patients se présentent avec des signes et des symptômes respiratoires généraux tels qu'une toux, une tachypnée ou un tirage³⁻⁴. Plus tard, leur sévérité et leur durée inhabituelles ou encore leur association à une atteinte extra-respiratoire feront évoquer une pathologie respiratoire plus complexe.

Le diagnostic repose sur la présence de critères cliniques et/ou radiologiques spécifiques. La tomodensitométrie thoracique haute résolution est l'examen radiologique de choix. Elle peut montrer des opacités réticulaires, des comblements alvéolaires, des images en verre dépoli, des épaissements des *septa* ou des zones d'hyperinflation ou d'atténuation vasculaire^{4,5}. Chez le plus grand enfant, l'épreuve respiratoire fonctionnelle est caractérisée par un trouble ventilatoire restrictif associé à une altération de la diffusion⁴.

Le diagnostic étiologique est complexe en raison du grand nombre de pathologies responsables d'une atteinte pulmonaire interstitielle chez l'enfant (tableau)⁶⁻⁸.

La première cause à exclure est l'exposition à un agent infectieux, environnemental ou toxique capable de générer une inflammation diffuse du parenchyme pulmonaire. La possibilité d'une pneumonie d'inhalation

ne devra jamais être sous-estimée, en particulier chez les patients présentant un déficit neurologique⁴. Un début néonatal et réfractaire à toute thérapie est presque toujours le signe d'une anomalie du développement pulmonaire ou d'une anomalie du surfactant^{4,9}. Une maladie systémique se verra plus fréquemment chez les grands enfants alors que les premiers symptômes d'une maladie métabolique de surcharge peuvent apparaître chez le nourrisson.

Après une anamnèse complète et un examen physique détaillé, le bilan étiologique devra commencer par un examen sanguin inflammatoire et une mise au point infectieuse, complétés selon le cas par un bilan immunitaire. L'échographie cardiaque permettra d'écarter un shunt gauche-droit et des signes d'hypertension artérielle pulmonaire. Une atteinte hépatique, associée ou non à une hypotonie, devra conduire à la réalisation d'un bilan métabolique en vue de rechercher une maladie de surcharge. L'étude de déglutition, malgré sa faible sensibilité, sera utile pour confirmer une pneumopathie d'inhalation⁴.

Le lavage broncho-alvéolaire, par son aspect, la cytologie et l'analyse microbiologique permettra dans certains cas de préciser le diagnostic^{4,5}. La recherche de mutation au niveau des gènes SFTP-B, SFTP-C, ABCA3 et NKX2.1 confirmera une anomalie du surfactant^{4,8,10}.

Tableau : Classification des pneumopathies interstitielles diffuses de l'enfant adaptée de l'étude de Deutsch *et al.* réalisée dans le cadre de la recherche coopérative sur les pneumopathies interstitielles de l'enfant⁹.

Pathologies prédominantes dans la petite enfance	Pathologies prédominantes chez le plus grand enfant
Anomalie du développement avec défaut d'alvéolisation pulmonaire <ul style="list-style-type: none"> - Dysplasie bronchopulmonaire - Hypoplasie pulmonaire - Anomalies chromosomiques (ex : trisomie 21) - Cardiopathie à shunt gauche-droit 	Hôte immunocompétent <ul style="list-style-type: none"> - Infectieux / post-infectieux - Pneumonie d'inhalation - Pneumonie d'hypersensibilité - Inhalations toxiques - Environnemental - Autres
Anomalies diffuses du développement <ul style="list-style-type: none"> - Dysplasie acinaire - Dysplasie alvéolaire - Dysplasie alvéolo-capillaire 	Hôte immunodéficient <ul style="list-style-type: none"> - Infection à germes opportunistes - Secondaire au traitement (ex : irradiation) - Secondaire à la transplantation et rejet - Dommage alvéolaire diffus d'étiologie indéterminée
Conditions spécifiques d'étiologie inconnue <ul style="list-style-type: none"> - Glycogénose pulmonaire interstitielle - Hyperplasie cellulaire neuroendocrine 	Maladies systémiques <ul style="list-style-type: none"> - Anomalies du collagène vasculaire - Maladies de surcharge - Sarcoidose - Histiocytose de Langerhans - Granulomatose de Wegener - Syndrome de Church-Strauss - Lupus erythémateux disséminé - Arthrite rhumatoïde
Maladie de surcharge <ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Niemann-pick - Maladie de Gaucher 	Pathologies mimant une PID <ul style="list-style-type: none"> - Vasculopathie artérielle hypertensive - Maladies veino-occlusives - Anomalies lymphatiques - Changement congestif lié à une dysfonction cardiaque
Anomalie du surfactant <ul style="list-style-type: none"> - Mutation SFTP-B - Mutation SFTP-C - Mutation ABCA3 - Mutation NKX2-1 - Autres anomalies 	

Si à ce stade aucune étiologie n'est trouvée, une biopsie pulmonaire permet parfois de confirmer un diagnostic de glycogénose pulmonaire interstitielle ou d'hyperplasie cellulaire neuroendocrine ou d'anomalie du développement. Dans certains cas, aucun diagnostic étiologique n'est retrouvé, le plus souvent suite à une démarche diagnostique incomplète, révélant l'importance d'adresser ces patients à un centre de référence.⁸

La prise en charge des PID de l'enfant comprend avant tout des mesures générales telles que l'oxygénothérapie, le support nutritionnel, la vaccination et l'éviction des polluants atmosphériques.

Aucun traitement n'a démontré une efficacité par un essai contrôlé, principalement en raison du très petit nombre de patients⁴. Le traitement médicamenteux repose essentiellement sur l'utilisation des corticoïdes systémiques à haute dose. Ses nombreux effets secondaires ont conduit à recourir à d'autres immunosuppresseurs tels que l'azathioprine, le cyclophosphamide ou la cyclosporine. L'hydroxychloroquine, prescrit pour ses propriétés immunomodulatrices, a été utilisé avec succès chez certains patients atteints de PID^{4, 9}. L'azithromycine, dont le mécanisme d'action immunomodulateur reste mal connu, s'est révélée efficace chez certains patients présentant une mutation de la protéine C du surfactant^{4,10}. Enfin, la transplantation pulmonaire est envisageable en dernier recours⁹.

Notre patiente nécessite toujours une oxygénothérapie nocturne et une diète hypercalorique administrée par gastrostomie, malgré des traitements successifs par méthylprednisolone, azithromycine et hydroxychloroquine.

CONCLUSION

En conclusion, un tableau de pneumopathies à répétition avec des signes d'insuffisance respiratoire chronique doit évoquer le diagnostic de pneumopathie interstitielle. Il convient dès lors d'orienter l'enfant vers un centre de référence pour une prise en charge optimale, tant sur le plan diagnostique que thérapeutique.

Conflits d'intérêt : néant

BIBLIOGRAPHIE

1. Deterding RR. Infants and Young Children with Children's Interstitial Lung Disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2010;23(1):25-31.
2. Dinwiddie R, Wallis C. Paediatric interstitial lung disease (PILD)- An update. *Curr Paediatr*. 2006;16(4):230-6.
3. Hines EJ, Walsh M, Armes JE, Douglas T, Chawla J. Interstitial lung disease in infancy: A general approach: Interstitial lung disease in infancy. *J Paediatr Child Health*. 2016;52(4):370-6.
4. Vece TJ, Fan LL. Diagnosis and Management of Diffuse Lung Disease in Children. *Paediatr Respir Rev*. 2011;12(4):238-42.
5. Clement A. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur Respir J*. 2004;24(4):686-97.
6. Nogee LM. Interstitial lung disease in newborns. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(4):227-33.
7. Dishop MK. Paediatric Interstitial Lung Disease: Classification and Definitions. *Paediatr Respir Rev*. 2011;12(4):230-7.
8. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, Fan LL, Dell SD, Bean JA *et al*. Diffuse Lung Disease in Young Children: Application of a Novel Classification Scheme. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(11):1120-8.
9. Spagnolo P, Bush A. Interstitial Lung Disease in Children Younger Than 2 Years. *PEDIATRICS*. 2016;137(6):e20152725-e20152725.
10. Epaud R, Jonard L, Ducou-le-Pointe H, Delestrain C, Fanen P, Guillot L *et al*. Pathologies génétiques du surfactant. *Arch Pédiatrie*. 2012;19(2):212-9.

Correspondance :

N. ALEV
CHU Tivoli
Service de Pédiatrie
Avenue Max Buset, 34
7100 La Louvière
E-mail : Nuriya.alev@ulb.be

Travail reçu le 11 août 2019 ; accepté dans sa version définitive le 7 novembre 2019.