

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)  
Pneumopathies interstitielles diffuses de l'enfant**

**Centre de Référence des Maladies Respiratoires Rares  
RespiRare**

**Octobre 2017**

# Sommaire

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>4</b>
<b>1 Synthèse à destination du médecin traitant .....</b>	<b>6</b>
1.1 Diagnostic	6
1.2 Prise en charge	7
1.2.1 Prise en charge respiratoire	7
1.2.2 Prise en charge nutritionnelle et de l'oralité	8
1.2.3 Autres traitements	8
1.3 Suivi et prise en charge des événements évolutifs de la maladie	9
<b>2 Introduction.....</b>	<b>10</b>
2.1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	10
2.2 Liste de pathologies	10
2.3 Méthode	11
2.4 Liens d'intérêt	11
<b>3 Diagnostic et évaluation initiale.....</b>	<b>11</b>
3.1 Objectifs	11
3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination	12
3.3 Circonstances de découverte	12
3.4 Diagnostic de PID, évaluation de la sévérité et démarche étiologique	13
3.4.1 Critères diagnostiques	13
3.4.2 Interrogatoire	14
3.4.3 Examen clinique	14
3.4.4 Examens complémentaires	15
3.4.4.1 Radiologie	15
3.4.4.2 Exploration fonctionnelle respiratoire, mesure des échanges gazeux et exploration du sommeil	16
3.4.4.3 Examens biologiques	17
3.4.4.4 Lavage broncho-alvéolaire et biopsie pulmonaire	17
3.4.4.5 pH-métrie ou pH-impédancemétrie	18
3.4.4.6 Echographie cardiaque	18
3.4.4.7 Etudes génétiques	19
3.5 Annonce du diagnostic, information du patient et conseil génétique	20
3.5.1 Annonce du diagnostic	20
3.5.2 Conseil génétique	20
<b>4 Prise en charge thérapeutique.....</b>	<b>21</b>
4.1 Objectifs	21
4.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination	21
4.3 Prise en charge respiratoire	22
4.3.1 Corticothérapie	22
4.3.2 Hydroxychloroquine	23
4.3.3 Azithromycine	23
4.3.4 Autres immunosuppresseurs	23
4.3.5 Autres traitements	24
4.3.6 Education sportive et réentraînement à l'effort	24
4.3.7 Oxygène / Soutien ventilatoire	24
4.3.8 Transplantation pulmonaire	25
4.4 Nutrition et prise en charge de l'oralité	26
4.5 Autres traitements	26
4.6 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	27
4.7 Prise en charge psychologique	27
4.8 Prise en charge sociale	28

4.9	Recours aux associations de patients	28
<b>5</b>	<b>Suivi</b> .....	<b>28</b>
5.1	Objectifs	28
5.2	Professionnels impliqués et modalités de coordination	28
5.3	Rythme et contenu des consultations	29
5.3.1	Clinique	29
5.3.2	Radiologie	29
5.3.3	Exploration fonctionnelle respiratoire, mesure des échanges gazeux et exploration du sommeil	30
5.3.4	Examens biologiques	30
5.3.5	Echographie cardiaque	30
5.4	Suivi des thérapeutiques	30
5.5	Transition enfant-adulte	31
<b>6</b>	<b>Annexes</b> .....	<b>32</b>
	Annexe 1 : Liste des participants	32
	Annexe 2 : Coordonnées des centres de référence, de compétences et des associations de patients	33
	Annexe 3 : Liste Orphanet des diagnostiques de PID de l'enfant	35
	Annexe 4 : Examens complémentaires dans les PID	38
	Annexe 5 : Valeurs normales du lavage broncho-alvéolaire chez l'enfant	40
	Annexe 6 : Apport du lavage broncho-alvéolaire dans l'orientation diagnostique d'une pneumopathie interstitielle diffuse de l'enfant	41
	Annexe 7 : Profils histologiques pulmonaires des pneumopathies interstitielles diffuses	42
	Annexe 8 : Principaux gènes et protéines actuellement impliqués dans les pneumopathies interstitielles diffuses de l'enfant, leur mode de transmission et les phénotypes associés	43
<b>7</b>	<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>44</b>

## Liste des abréviations

6MWD	6 minutes walk distance
6MWT	6 minutes walk test
ABCA3	ATP-binding cassette sub-family A member 3
AD	Autosomique dominant
ANCAc	Anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles cytoplasmique
ANCAp	Anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles péri-nucléaire
APA	Activité physique adaptée
AR	Autosomique récessif
ATS	American thoracic society
BAAR	Bacilles acido-alcool-résistants
BAL	Bronchoalveolar lavage
BOOP	Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
BTS	British thoracic society
CCP	Peptide cyclique citrulliné
ChILD	Children interstitial lung disease
CO	Monoxyde de carbone
COPA	Coatomer protein complex subunit $\alpha$
CDyn	Compliance dynamique
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
CPT	Capacité pulmonaire totale
CRF	Capacité résiduelle fonctionnelle
CRMRR	Centre de référence de maladies respiratoires rares
CV	Capacité vitale
CVF	Capacité vitale forcée
DEM 25-75	Débits expiratoires maximaux moyens
DIP	Desquamative interstitial pneumonia
DLCO	Capacité de diffusion pulmonaire par le monoxyde de carbone
DLD	Diffuse lung disease
DNA	Deoxyribonucleic acid
EFR	Exploration fonctionnelle respiratoire
ERS	European respiratory society
FOXF1	Forkhead box F1
FP-7	Seventh framework programme
GDS	Gaz du sang
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
GRAPP	Groupe de recherche sur les avancées en pneumologie pédiatrique
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute autorité de santé
HES	Hématoxyline eosine safran
HRCT	High resolution computed tomography
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
IFN	Interféron
ILD	Interstitial lung disease
IPAF	Interstitial pneumonia with autoimmune features

IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
IV	Intraveineux
KCO	Coefficient de diffusion du CO
LB, LT	Lymphocytes B, T
LBA	Lavage bronchoalvéolaire
LIP	Lymphocytic interstitial pneumonia
MARS	Methionyl-tRNA synthétase
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
MGG	May-grunwald-giemsa
MPO	Myéloperoxydase
NEHI	Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy
NFS	Numération formule sanguine
NKX2-1	Homeobox protein NK-2 homolog 1
NO	Monoxyde d'azote
NSIP	Non-specific interstitial pneumonia
NT pro-BNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PA	Pulmonary abnormalities
PAP	Pulmonary alveolar proteinosis
PAS	Periodic-acide-schiff
PID	Pneumopathie interstitielle diffuse
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PNE, PNN	Polynucléaires éosinophiles, neutrophiles
QoL	Quality of life - Qualité de vie
RespiFIL	Filière de soins pour les maladies respiratoires rares
RespiRare	Centre de référence des maladies respiratoires rares
RGO	Reflux gastro-œsophagien
SpO2	Saturation en oxygène
SAVI	<i>STING</i> associated vasculitis of infancy
SP	Surfactant protein – protéine du surfactant
STING	Stimulator of interferon genes
TA	Tension artérielle
TDM	Tomodensitométrie
TE	Temps d'écho
TMEM173	Transmembrane protein 173
tRNA	Transfer ribonucleic acid
TTF-1	Thyroid transcription factor-1
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VRS	Virus respiratoire syncytial

# 1 Synthèse à destination du médecin traitant

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

Les pneumopathies interstitielles chroniques (PID) chroniques de l'enfant sont un groupe hétérogène de pathologies pulmonaires rares et diffuses responsables d'une morbidité et mortalité élevées. Dans la littérature anglo-saxonne les PID de l'enfant sont désignées par le terme « ChILD » (pour interstitial lung disease in children) syndrome, le mot syndrome illustrant bien le caractère polymorphe des PID de l'enfant. Les différences entre les PID sont liées aux mécanismes physiopathologiques, à la variabilité du type d'atteinte inflammatoire pulmonaire, à l'âge d'apparition, aux atteintes extra-pulmonaires associées, à leur rapidité d'évolution. Les diagnostics les plus fréquents sont les pathologies du surfactant alvéolaire, les protéinoses alvéolaires, les hémosidéroses pulmonaires idiopathiques, les sarcoïdoses, et les atteintes respiratoires des connectivites et des vascularites.

## 1.1 Diagnostic

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

Dans la majorité des cas le diagnostic d'une PID de l'enfant se fait dans les premières années de vie (âge moyen au diagnostic 1,5 ans).

Une enquête anamnestique complète est nécessaire. Elle comprend

- L'origine ethnique des deux parents
- Une notion de consanguinité
- Des antécédents familiaux de PID
- Des antécédents de détresse respiratoire néonatale
- Des antécédents d'infections sévères virales ou bactériennes
- Une notion de douleurs articulaires, fièvre récurrente, diarrhée chronique, hypothyroïdie, troubles neurologiques
- La recherche d'une exposition environnementale, médicamenteuses, toxique ou d'antécédents d'irradiation thoracique

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

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

- Une imagerie thoracique avec une radiographie de thorax de face complétée par une tomodensitométrie (TDM) thoracique haute résolution ;
- Une mesure des échanges gazeux : saturation en oxygène (SpO<sub>2</sub>) voire gaz du sang (GDS) artériels ou capillaires artérialisés ;
- Des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) si l'âge de l'enfant le permet ;
- Un bilan biologique incluant un bilan immunitaire/auto-immunitaire, infectieux, inflammatoire, et si nécessaire métabolique ;
- Un lavage broncho-alvéolaire (LBA) lors d'une fibroscopie bronchique ;
- Un bilan génétique spécialisé accompagné d'une consultation de conseil génétique ;
- Dans certains cas une biopsie pulmonaire ;
- Et une évaluation des comorbidités : pH-métrie en cas de suspicion de reflux gastro œsophagien (RGO), une échographie cardiaque à la recherche d'un retentissement cardiaque secondaire et/ou d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) secondaire.

## **1.2 Prise en charge**

Un patient atteint de PID doit être pris en charge de façon multidisciplinaire dans l'un des centres de référence ou de compétence du réseau RespiRare (liste des centres disponibles sur [www.respirare.fr](http://www.respirare.fr)).

### **1.2.1 Prise en charge respiratoire**

La corticothérapie est le traitement principal des PID. Elle peut être administrée sous forme de bolus intraveineux (IV) ou orale. Les mesures associées sont généralement un traitement prophylactique par trimetoprim sulfaméthoxazole, des suppléments calcique, vitaminique D et éventuellement potassique, une surveillance de l'ostéodensitométrie et un suivi ophtalmologique. La seconde ligne de traitement des PID est moins consensuelle. Cependant, deux molécules sont largement utilisées : l'hydroxychloroquine et l'azithromycine. Les immunosuppresseurs sont prescrits en cas de corticorésistance, ou à titre d'épargne cortisonique. Leur utilisation est discutée au cas par cas. D'autres traitements spécifiques peuvent être nécessaires en fonction de l'étiologie de la PID : les LBA thérapeutiques sont indiqués en cas de protéinose alvéolaire et parfois en cas de maladie de surcharge avec insuffisance respiratoire. Une enzymothérapie substitutive peut être proposée pour certaines maladies métaboliques avec atteinte respiratoire.

Les traitements anti-fibrosants en cours d'utilisation ou de développement chez l'adulte (pirfenidone, nintedanib, etc.) n'ont pas été évalués chez l'enfant.

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

### **1.2.2 Prise en charge nutritionnelle et de l'oralité**

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

### **1.2.3 Autres traitements**

- Un RGO est fréquemment associé aux PID et constitue un facteur aggravant de la pathologie du fait du risque de micro-inhalations acides. Son traitement n'est pas spécifique aux PID.
- En cas d'HTAP, le traitement doit être discuté avec des équipes cardio-pédiatriques spécialisées. L'oxygénothérapie est le traitement principal mais un traitement médicamenteux (bosentan, sildenafil) peut être nécessaire.
- Le schéma vaccinal habituel des enfants doit être poursuivi.
  - Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués pour les enfants traités par corticothérapie en bolus (et jusqu'à 3 mois après l'arrêt des bolus) ou à des doses supérieures à 2mg/kg/j ou supérieures à 10 mg/j d'équivalent prednisone. Les autres injections vaccinales seront réalisées à distance des bolus (J15).
  - Une vaccination contre la grippe est indiquée pour les enfants ou leurs parents si l'enfant a moins de 6 mois. En cas de PID sévère, l'immunothérapie anti-VRS peut être discutée si l'enfant a moins de 2 ans au début de l'épidémie. Une vaccination anti-pneumococcique par Pneumo23 est recommandée en relais du Prevenar13 chez les enfants de plus de 5 ans. Une vaccination anti-varicelleuse doit être envisagée avant de débiter des bolus de corticoïdes.
  - La vaccination anti-hépatite B est aussi recommandée, et chez les adolescents, la vaccination contre les papillomavirus est à discuter, notamment si un projet de greffe pulmonaire est envisagé.
  - Dans tous les cas, sous corticothérapie, l'efficacité vaccinale peut être amoindrie et un contrôle des sérologies vaccinales peut aider à guider une éventuelle revaccination.



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

### **1.3 Suivi et prise en charge des événements évolutifs de la maladie**

Le suivi des enfants atteints de PID a pour objectif :

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

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

# Texte du PNDS

## 2 Introduction

### 2.1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

Les PID chroniques de l'enfant sont un groupe hétérogène de pathologies pulmonaires rares et associées à une morbidité et mortalité élevées. Dans la littérature anglo-saxonne les PID de l'enfant sont désignées par le terme « ChILD » (pour interstitial lung disease in children) syndrome, le mot syndrome illustrant bien le caractère polymorphe des PID de l'enfant.

Les nombreuses pathologies regroupées sous le terme PID diffèrent par les mécanismes physiopathologiques sous-jacents et la grande variabilité de leur expression clinique.

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

### 2.2 Liste de pathologies

Les PID sont des pathologies qui ciblent la structure alvéolo-interstitielle située dans la partie distale du poumon, c'est-à-dire au-delà des bronchioles terminales. Cette structure est dédiée aux échanges gazeux qui s'effectuent entre l'air au contact de l'épithélium alvéolaire et le flux sanguin au niveau des capillaires pulmonaires. La structure alvéolo-interstitielle doit rester très fine pour permettre une hématoxose correcte. Lorsque des processus pathologiques, en particulier inflammatoires, surviennent, l'interstitium s'épaissit rendant difficile les échanges gazeux. Les mécanismes et les causes qui peuvent entraîner une altération de la structure alvéolaire sont très divers. Ceci explique le nombre important des pathologies regroupées sous le terme de PID et la variété de leurs classifications qui peuvent être anatomopathologiques ou cliniques. Une liste des principales PID est donnée en **annexe 3**.

Les diagnostics les plus fréquents chez le sujet non immunodéprimé sont les pathologies du surfactant alvéolaire, les protéinoses alvéolaires, les hémosidéroses pulmonaires idiopathiques, les sarcoïdoses, et les atteintes respiratoires des connectivites et des vascularites.

## 2.3 Méthode

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la « méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins par le centre de référence d'une maladie rare » publiée par la Haute autorité de santé (HAS) en octobre 2012. Le contenu du PNDS a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire (**annexe 1**) coordonné par la filière de santé maladie rare RespiFil, en lien avec le centre de référence des maladies respiratoires rares RespiRare, prenant ainsi en compte les spécificités de l'organisation du parcours de soins en France.

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

## 2.4 Liens d'intérêt

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

# 3 Diagnostic et évaluation initiale

## 3.1 Objectifs

- Evoquer le diagnostic devant des manifestations respiratoires non spécifiques
- Exclure les diagnostics différentiels les plus fréquents à l'origine d'une atteinte pulmonaire diffuse
- Confirmer le diagnostic
- Identifier si possible l'étiologie de la maladie
- Apprécier le retentissement clinique, socio-familial, psychologique de la maladie

## **3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination**

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge du patient sont multidisciplinaires, effectués dans un centre de référence ou de compétence du réseau RespiRare, dans le cadre d'une hospitalisation de courte durée, d'une hospitalisation de jour et/ou lors de consultations. Les professionnels impliqués sont (liste non exhaustive) :

- Médecin spécialiste des PID (pneumopédiatre, pneumologue)
- Cardiologue pédiatre
- Autres médecins spécialistes en cas d'atteinte extra-thoracique
- Médecin traitant (pédiatre, médecin généraliste)
- Radiologue
- Généticien
- Anatomopathologiste
- Physiologiste
- Kinésithérapeute
- Diététicien(ne)
- Psychologue
- Infirmier(ère) coordonateur(rice)
- Assistante sociale,
- Assistant(e) de vie scolaire,
- Enseignant en activité physique adaptée (APA)
- Kinésithérapeute,
- Orthophoniste,
- Psychomotricien(ne),
- Prestataires de soins.

## **3.3 Circonstances de découverte**

Les symptômes au diagnostic ne sont pas spécifiques. Classiquement on peut distinguer des circonstances de découverte différentes en fonction de l'âge :

- En période néonatale : on observe l'apparition rapide et progressive d'une détresse respiratoire chez le nouveau-né, éventuellement associée à une HTAP, et persistante malgré des traitements usuels (surfactant exogène, oxygénothérapie, support ventilatoire) ;
- Chez le nourrisson : le début est le plus souvent début progressif, associant diversement

- Des symptômes respiratoires : toux sèche non productive, polypnée, difficulté à la prise des biberons avec essoufflement, signes de lutte respiratoire (tirage), cyanose et parfois wheezing ;
  - Une cassure de la courbe de croissance avec une atteinte initiale pondérale puis staturale, conséquence de la difficulté à la prise des biberons et de l'augmentation des dépenses énergétiques dues au travail respiratoire important ;
  - Un épisode infectieux parfois banal, par exemple une bronchiolite aiguë virale, mais d'évolution sévère ou avec persistance inhabituelle des signes cliniques ou difficulté voire impossibilité de sevrage en oxygène ;
  - Rarement un tableau d'HTAP décompensée, une fièvre ou une hémoptysie.
- Chez le grand enfant : l'installation est le plus souvent insidieuse sur plusieurs semaines voire plusieurs mois de symptômes respiratoires non spécifiques (comme pour les nourrissons, dyspnée au jeu puis à l'effort). Le diagnostic peut également être évoqué à l'occasion d'une décompensation respiratoire aiguë lors d'une infection respiratoire ou au stade d'insuffisance respiratoire chronique avec hippocratisme digital, cyanose, tirage et mauvaise prise pondérale.

L'histoire familiale est importante à préciser, car elle peut orienter la démarche diagnostique en particulier lorsqu'il existe un antécédent familial de PID ou de fibrose pulmonaire, un décès de cause respiratoire en période néonatale ...

Dans la majorité des cas le diagnostic d'une PID de l'enfant se fait dans les premières années de vie (l'âge moyen au diagnostic est de 1,5 ans) (1,2).

### **3.4 Diagnostic de PID, évaluation de la sévérité et démarche étiologique (3–9)**

#### **3.4.1 Critères diagnostiques**

La confirmation clinique d'une PID repose sur la présence de critères cliniques et/ou radiologiques spécifiques et l'exclusion d'une autre pathologie respiratoire chronique.

Trois critères cliniques et/ou radiologiques sur les 4 suivants doivent être présents (8) :

- Des symptômes respiratoires à l'interrogatoire du patient et de ses parents
- Des signes cliniques d'insuffisance respiratoire
- Une diminution de la saturation en oxygène (SpO<sub>2</sub>) et/ou une hypoxémie
- Une atteinte parenchymateuse diffuse sur la radiographie de thorax ou à la tomodensitométrie thoracique (TDM)

Les principaux diagnostics différentiels de pathologie pulmonaire chronique diffuse doivent être écartés, éventuellement à l'aide d'examens clés. Il s'agit principalement de la mucoviscidose (test de la sueur), des dyskinésies ciliaires primitives (consultation ORL avec nasofibroskopie, NO nasal), des cardiopathies congénitales et de l'HTAP primitive (échographie cardiaque voire cathétérisme cardiaque). Les infections en cours, bactérienne (*Mycoplasma*, *Chlamydiae*, *Ureaplasma* ...), virale (*Epstein Baar virus*, *cytomégalo virus*, *adénovirus*...) ou mycotique (*Pneumocystis jirovecii*...) doivent également être recherchées. Les pathologies parenchymateuses diffuses par anomalies de la croissance alvéolaire comme par exemple les dysplasies bronchopulmonaires du prématuré ne seront pas discutées dans ce document.

### 3.4.2 Interrogatoire

L'interrogatoire recherche une altération de l'état général, un amaigrissement, une fièvre persistante. Il évalue ensuite les signes d'insuffisance respiratoire tels que la toux, une dyspnée d'effort ou de repos, une difficulté à la prise des biberons, une limitation des activités induite par la maladie respiratoire, une cyanose à l'effort ou au repos.

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

Enfin, l'interrogatoire doit également recueillir les éléments suivants :

- Origine ethnique des deux parents (pas de prédominance ethnique connue dans les PID)
- Notion de consanguinité
- Antécédents familiaux de PID, de fibrose pulmonaire ou de maladie auto-immune
- Antécédent de détresse respiratoire néonatale
- Antécédents d'infections sévères virales ou bactériennes
- Atteintes d'autres organes : douleurs articulaires, fièvre récurrente, diarrhée chronique, hypothyroïdie, trouble neurologique, éruptions cutanées
- L'environnement respiratoire, expositions médicamenteuses (par exemple Méthotrexate, Cordarone ...), à des drogues ou antécédent de radiothérapie thoracique

### 3.4.3 Examen clinique

- Examen général

L'état général de l'enfant doit être évalué : poids, taille, périmètre crânien, température

- Examen respiratoire

Il recherche des signes d'insuffisance respiratoire : intensité de la polypnée (fréquence respiratoire au repos), signes de lutte, hippocratisme digital, cyanose, anomalies auscultatoires en particulier des crépitants. Il est complété par la mesure de la SpO<sub>2</sub> à la recherche d'arguments pour une hypoxémie. Cette mesure peut être ponctuelle, ou prolongée nocturne selon le degré de sévérité de la maladie.

- Examen extra-respiratoire

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

### **3.4.4 Examens complémentaires**

Seule l'imagerie thoracique et la mesures des échanges gazeux (SpO<sub>2</sub>, et parfois GDS) sont nécessaires pour le diagnostic de PID. Les autres examens permettront d'évaluer la sévérité de la PID, et d'orienter la recherche d'une étiologie. La liste exhaustive des examens complémentaires est fournie en **annexe 4**.

#### **3.4.4.1 Radiologie (1,4,10–22)**

La radiographie thoracique est indiquée en première intention. Elle est réalisée de face, sans incidence complémentaire. Elle peut être normale ou permettre d'affirmer l'atteinte pulmonaire diffuse devant la présence d'opacités ou d'images linéaires pouvant être associées à une distension pulmonaire. Elle est souvent aspécifique et ne permet pas de caractériser l'atteinte interstitielle ni d'éliminer d'autres types d'atteinte diffuse telles que la mucoviscidose, la pneumopathie d'inhalation ou l'infection.

La TDM occupe un rôle central dans l'évaluation initiale et la prise en charge ultérieure des PID. Elle est réalisée précocement en cas de suspicion de PID de l'enfant. Elle permet d'affirmer l'atteinte pulmonaire et son caractère interstitiel, d'orienter les hypothèses diagnostiques, et d'éliminer les diagnostics différentiels. Elle est préférentiellement réalisée dans des centres spécialisés en imagerie pédiatrique, expérimentés dans la prise en charge pédiatrique et l'optimisation des protocoles TDM, c'est-à-dire aptes à obtenir des images à des doses d'irradiation les plus faibles possibles sans compromettre la qualité diagnostique de l'image. Il n'existe pas de consensus sur la réalisation du scanner. La rapidité de la technique permet, le plus souvent d'éviter sa réalisation sous sédation ou anesthésie générale, après la prise du biberon chez le nourrisson et/ou avec une simple contention chez les enfants de moins de 4-5 ans. Avant l'âge de 5-6 ans, elle est réalisée en respiration calme. Après, une apnée en inspiration bloquée sera demandée à l'enfant.

L'injection intraveineuse de produit de contraste n'est pas réalisée de façon systématique. Lorsqu'elle est réalisée pour l'étude des structures médiastinales, les produits de contrastes ne diffusant pas au tissu pulmonaire, elle n'altère pas son analyse. Elle permet en revanche la recherche d'éventuelles adénopathies ou d'une pathologie cardiaque ou artérielle pulmonaire associée.

Le diagnostic radiologique de PID est affirmé par l'étude du parenchyme pulmonaire, à la recherche des lésions élémentaires de PID telles que des anomalies en verre dépoli, des condensations, des épaissements de l'interstitium broncho-vasculaire, des épaissements des septa interlobulaires, des lignes intralobulaires, des lésions kystiques et des micronodules ou nodules. Leur association, leur distribution, leur extension et les signes éventuels de fibrose seront recherchés.

Le diagnostic étiologique peut être orienté par des lésions typiques, comme par exemple des images de « crazy paving » en faveur d'une protéinose alvéolaire, mais dans la majorité des cas, le tableau reste aspécifique. Il est variable en fonction de l'âge de l'enfant. Les nourrissons présentent le plus souvent des anomalies en verre dépoli diffuses associées ou non à des zones de consolidation/condensation. Les enfants plus grands peuvent présenter des anomalies plus kystiques, nodulaires, voire fibrosantes.

#### **3.4.4.2 Exploration fonctionnelle respiratoire, mesure des échanges gazeux et exploration du sommeil (21,23–30)**

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

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

La PID est habituellement caractérisée par un trouble ventilatoire restrictif, avec une diminution de la capacité pulmonaire totale (CPT) et de la capacité vitale (CV). D'autres mesures peuvent compléter l'analyse : la mesure de la diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) qui sera réalisé selon l'âge par la technique en *rebreathing* ou en apnée, et la mesure de la compliance pulmonaire (examen invasif qui nécessite la pose d'un cathéter œsophagien). Chez le nourrisson, des mesures de volumes sont possibles mais les EFR ne peuvent être réalisées que pendant le sommeil et nécessite donc l'utilisation d'une prémédication. Entre 3 et 6 ans, l'exploration demande une coopération active (accepter au moins un pince-nez et un embout buccal). Après l'âge de 6-8 ans, l'exploration se rapproche de celle de l'adulte. La capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) est la mesure la plus répandue. Les mesures recherchant un trouble ventilatoire obstructif peuvent



compléter l'examen (résistances, volumes et débits expiratoires forcés) car une association à une pathologie obstructive n'est pas exceptionnelle. Enfin l'examen pourra être complété par une analyse des GDS artériels ou capillaires artérialisés. L'atteinte des échanges gazeux n'est observée que dans les formes sévères mais la réalisation d'une épreuve d'effort peut démasquer une hypoxémie dans des atteintes moins importantes, et peut être proposée selon l'âge et les capacités de l'enfant. L'épreuve de marche de 6 minutes est particulièrement adaptée dans ce type de pathologie et peut être réalisée à partir de l'âge de 4 ans.

#### **3.4.4.3 Examens biologiques (7,8)**

Les examens biologiques permettent principalement d'évaluer le retentissement de la maladie et d'en orienter la recherche étiologique. Leur choix est orienté par le contexte clinique. Ils sont résumés dans l'**annexe 4**.

#### **3.4.4.4 Lavage broncho-alvéolaire et biopsie pulmonaire (6,31–37)**

- LBA

Le LBA permet une analyse cytologique et microbiologique du liquide alvéolaire et recueille les informations suivantes : volume et aspect du liquide, numération à la cellule de Malassez, cyto centrifugation, colorations systématiques (MGG, Papanicolaou, Perls, PAS) et colorations complémentaires (Ziehl, Grocott). Un échantillon du LBA est conservé (surnageant et culots cellulaires) pour des études complémentaires notamment des immunomarquages.

La cellularité normale chez l'enfant est donnée en **annexe 5**, et le profil du LBA peut orienter le diagnostic (**annexe 6**).

L'examen cytologique permet de rechercher la présence d'amas lipoprotéiques, à ne pas confondre avec des amas de *Pneumocystis jiroveci*, des signes cytologiques d'hémorragie alvéolaire chronique, la présence d'agents pathogènes, d'inclusions virales, de macrophages particuliers, de corps étrangers, de populations cellulaires anormales.

- Biopsie pulmonaire

Les indications de la biopsie pulmonaire sont actuellement en recul avec l'avancée des diagnostics génétiques. Elle est désormais proposée en seconde intention. Elle est discutée au cas par cas et relève de l'expertise. Elle est réalisée par voie chirurgicale ou transbronchique selon les centres et selon l'âge de l'enfant. L'analyse de la biopsie doit être réalisée par un anatomopathologiste expérimenté. L'examen au microscope est réalisé sur les colorations standards (HES), les colorations spéciales (Perls, PAS, Grocott, réticuline, Trichrome de Masson) et les immunomarquages (TTF-1, bombésine, protéines du surfactant, marqueurs vasculaires). La topographie centrolobulaire, périlobulaire, panlobulaire des lésions est évaluée au faible

grandissement et les lésions élémentaires sont analysées de façon systématique en reprenant les différents constituants du lobule pulmonaire. Le profil lésionnel doit être corrélé avec les données de l'imagerie. Cette analyse morphologique peut identifier des profils histologiques spécifiques (**annexe 7**).

- Biopsies d'autres organes

En cas de PID avec atteinte extra-pulmonaire, le diagnostic peut parfois être obtenu par la biopsie d'un organe plus facile d'accès que le poumon. C'est le cas par exemple des suspicions de sarcoïdoses (glandes salivaires, adénopathie, foie ...), ou des suspicions de dermatomyosites (peau, muscle...).

#### **3.4.4.5 pH-métrie ou pH-impédancemétrie**

Un RGO est très fréquemment retrouvé chez les patients ayant une PID. Les études chez les adultes retrouvent des prévalences supérieures à 60%, et le traitement du reflux est associé à une meilleure survie chez les adultes atteints de fibrose pulmonaire. La prévalence chez l'enfant ayant une PID n'est pas connue, mais la majorité d'entre eux a présenté un antécédent de RGO. La pH-métrie n'est pas systématique mais est indiquée dans ces situations :

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

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

#### **3.4.4.6 Echographie cardiaque**

Cet examen doit être effectué de façon précoce et systématique dans le cadre du bilan de sévérité. Il sera répété de façon annuelle en cas de normalité. En cas d'anomalie, il peut être complété par un cathétérisme cardiaque pour la mesure des pressions pulmonaires. Le suivi doit se faire en collaboration avec les cardio-pédiatres.

L'échographie cardiaque a 3 buts principaux dans l'évaluation des PID :

- La recherche d'une HTAP, qui est un facteur pronostic important

- La recherche d'un obstacle du cœur gauche (pour éliminer le diagnostic différentiel d'œdème aigu du poumon)
- La recherche d'une atteinte cardiaque dans le cadre d'une maladie générale (recherche de péricardite, de malformation cardiaque associée)

#### 3.4.4.7 Etudes génétiques (8,38–47)

Une cause génétique est identifiée à ce jour chez environ 20% des patients présentant une PID. Une analyse génétique est recommandée pour tous les patients pédiatriques qui présentent une PID chronique, qu'elle soit sporadique ou familiale sans autre cause retrouvée. Les analyses moléculaires génèrent de multiples données qu'il convient d'interpréter en fonction du phénotype du patient, du mode de transmission en cas de forme familiale, et d'une éventuelle consanguinité parentale. L'analyse doit être réalisée par un laboratoire de génétique spécialisé, et la mise en évidence d'une anomalie génétique doit toujours s'accompagner, pour le patient et sa famille, d'une consultation de conseil génétique.

La majorité des patients pour lesquels une anomalie génétique en rapport avec la PID est identifiée présente une anomalie des gènes codant pour des protéines du métabolisme du surfactant. Le surfactant alvéolaire est un film lipoprotéique comprenant environ 90% de lipides, et environ 10% de protéines spécifiques appelées protéines du surfactant (SP)-A, B, C et D. Les mutations des gènes *SFTPB* et *SFTPC*, codant pour les protéines SP-B et SP-C, de leur transporteur *ABCA3* (*ATP binding cassette sub-family A member 3*), et du facteur de transcription *NKX2-1* (ou *TTF1*) sont les plus souvent impliquées. En cas de suspicion de protéinose alvéolaire, les gènes *MARS*, *CSF2RA*, *CSF2RB* sont étudiés.

D'autres gènes peuvent être impliqués, comme les gènes codant pour les protéines du complexe télomérases dont les anomalies sont rapportées essentiellement chez l'adulte, et dans des formes syndromiques rares de PID de l'enfant associées à des dyskératoses congénitales.

Plus récemment, des anomalies génétiques responsables de maladies auto-inflammatoires avec auto-immunité ont été décrites dans des tableaux de PID précoces : syndrome SAVI (*STING* associated vasculitis of infancy), et COPA syndrome.

Enfin, en cas de PID secondaire à une maladie métabolique telle que la maladie de Niemann Pick, les mucopolysaccharidoses, les microlithiases alvéolaires ou les intolérances aux protéines dibasiques, une analyse ciblée des gènes concernés sera réalisée.

L'**annexe 8** résume les principaux gènes et protéines actuellement impliqués dans les PID, leur mode de transmission et les phénotypes associés.

## 3.5 Annonce du diagnostic, information du patient et conseil génétique (48)

### 3.5.1 Annonce du diagnostic

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

Elle comprend :

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

Les coordonnées des associations de patient sont remises à la famille.

### 3.5.2 Conseil génétique

Si une cause génétique est identifiée, le conseil génétique est réalisé lors d'une consultation de génétique clinique qui permettra d'établir l'arbre généalogique de la famille. Il a pour objectif d'informer les parents :

- Du caractère héréditaire de l'affection
- Du mode de transmission qui peut être
  - Autosomique dominant (AD), comme par exemple les gènes *SFTPC*, *NKX2-1*, *TMEM173* et *COPA*, avec une mutation transmise par un des parents dans les formes familiales mais aussi fréquemment *de novo*.
  - Autosomique récessif (AR), comme par exemple les gènes *ABCA3*, *SFTPB*, *MARS*, *CSF2RA*, *CSF2RB* et *GATA2*
- Du risque de récurrence pour chaque nouvelle grossesse qui sera à évaluer en fonction du mode de transmission :
  - Risque de récurrence d'1/4 à chaque grossesse pour un mode de transmission AR
  - Risque de récurrence de 1/2 à chaque grossesse pour un mode de transmission AD en cas de portage de la mutation par un des parents. En cas de mutation *de novo*, il existe un risque faible de récurrence dû aux possibles mosaïques germinales parentales.

- De l'existence d'une expressivité clinique variable (comme par exemple en cas de mutation dans le gène *SFTPC*).

Une fois les parents informés, l'information de la parentèle est, depuis le décret n° 2013-527 du 20 juin 2013, une obligation légale. Ce sont les parents de l'enfant atteint qui sont tenus de diffuser l'information à leur famille ; les sujets à informer et la nature du risque les concernant sont précisés par le généticien et/ou le conseiller en génétique. Les parents sont invités à proposer une consultation de génétique pour la parentèle. Cette information concerne particulièrement les PID de transmission AR avec consanguinité dans la famille et les formes de transmission AD familiale. En cas de mutation *de novo* il n'y a pas de risque particulier pour les fratries des parents.

Un diagnostic prénatal ou un diagnostic préimplantatoire sont réalisables par biologie moléculaire quand la ou les mutations ont été préalablement identifiées. Il est préalablement discuté par un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN). Le diagnostic prénatal est effectué soit précocement par prélèvement de villosité chorales entre la 11<sup>ème</sup> et la 13<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, soit par amniocentèse à partir de la 15<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée.

## **4 Prise en charge thérapeutique (1,7,49–54)**

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

### **4.1 Objectifs**

- Améliorer la qualité de vie
- Améliorer la fonction respiratoire et/ou la tolérance à l'effort ou les stabiliser
- Maintenir une PaO<sub>2</sub> et/ou une SpO<sub>2</sub> satisfaisante
- Prévenir et traiter les exacerbations et décompensations
- Prévenir et traiter l'apparition d'une HTAP, d'une insuffisance cardiaque
- Maintenir un état nutritionnel optimal et prévenir ou traiter les troubles de l'oralité
- Assurer l'éducation du patient et/ou de ses parents
- Assurer la prise en charge psychologique et sociale des patients et de leur famille

### **4.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination**

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire, coordonnée par un centre de référence ou un centre de compétences de la filière RespiFIL, en relation étroite avec le service de pneumopédiatrie

ou de pédiatrie de proximité du domicile du patient. Elle se fait en collaboration avec le pédiatre ou le médecin traitant du patient. Les professionnels impliqués sont listés dans le chapitre 3.2.

### 4.3 Prise en charge respiratoire

#### 4.3.1 Corticothérapie

La corticothérapie est le traitement principal des pneumopathies interstitielles diffuses pédiatriques. Les molécules les plus utilisées sont la prednisolone, la méthylprednisolone et la cortisone.

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

- La corticothérapie en bolus IV est le plus souvent utilisée à la phase initiale du traitement, et tant qu'une hypoxie importante ou des signes d'insuffisance respiratoire persistent. Les bolus utilisent la méthylprednisone à la dose de 300 à 500 mg/m<sup>2</sup>/j ou 10mg/kg/j (maximum 500 mg) 3 jours de suite. Les séries de bolus sont répétées toutes les 3-4 semaines, en hospitalisation de jour ou conventionnelle sous surveillance étroite des constantes (FC, TA, SpO<sub>2</sub>, température) et des glycémies.
- La corticothérapie orale est débutée le plus souvent à la dose de 2 mg/kg/j (maximum 60 mg), dans l'intervalle entre deux bolus IV dans les formes sévères. Elle peut être maintenue à ces doses plusieurs semaines à 2-3 mois avant d'entamer une décroissance lente sur plusieurs mois, en fonction de l'évolution de l'état respiratoire. La dose minimale efficace doit être recherchée, et un arrêt complet de la corticothérapie orale peut être envisagé si l'état respiratoire est normalisé ou stabilisé, sous couvert d'une prévention de l'insuffisance surrénale.

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

- Les mesures associées aux bolus et/ou à une corticothérapie au long cours sont donc :
  - Un traitement prophylactique par triméthoprime sulfaméthoxazole 20-30 mg/kg/j 3 jours par semaine (qui peut être interrompu si bolus seuls et lymphocytes supérieurs à 1000/mm<sup>3</sup> ou 500 CD4/mm<sup>3</sup>)
  - Une supplémentation calcique (500mg à 1g/jour), une supplémentation en vitamine D, et éventuellement une supplémentation potassique (chlorure de potassium 600 à 1800mg / jour)
  - Une surveillance de l'ostéodensitométrie à partir de 8-10 ans
  - Une surveillance ophtalmologique

- Des mesures hygiéno-diététiques (limitation des apports sodés et des apports en hydrates de carbone)

### **4.3.2 Hydroxychloroquine**

Son utilisation dans les PID de l'enfant a été rapportée depuis plusieurs années, après que son efficacité dans le lupus, la polyarthrite rhumatoïde, puis d'autres types de connectivites et enfin dans la sarcoïdose pulmonaire a été observée. Elle est utilisée à la dose de 10 mg/kg/j (ou 6,5 mg/kg/j pour les enfants de moins de 6 ans) en une prise orale quotidienne. Ses effets secondaires sont principalement digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, perturbation du bilan hépatique), hématologiques (anémie, agranulocytose), et ophtalmologique. Elle nécessite une surveillance de la NFS, du bilan hépatique à J15-J30 puis tous les 6 mois, et une surveillance du bilan ophtalmologique (fond d'œil, électrorétinogramme et vision des couleurs) tous les 6 mois. L'hydroxychloroquine est utilisée en association avec une corticothérapie à titre d'épargne cortisonique, ou par certaines équipes en monothérapie dans des formes stables et modérées de PID. Son efficacité a été rapportée dans plusieurs observations d'enfants présentant une PID, et une étude européenne est actuellement en cours pour préciser son indication dans les différentes formes de PID pédiatriques.

### **4.3.3 Azithromycine**

L'azithromycine est un antibiotique de la famille des macrolides. Depuis que ses effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs bénéfiques ont été rapportés dans les panbronchiolites, puis d'autres maladies pulmonaires chroniques telles que la mucoviscidose, l'asthme, les bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO), une efficacité de l'azithromycine a été documentée chez des enfants présentant une PID. Son utilisation s'est largement développée dans les PID, en seconde ligne de traitement après ou en plus de la corticothérapie, ou, pour certains, en monothérapie dans des formes modérées ou peu évolutives de PID. L'azithromycine est utilisée à la dose de 10 à 20 mg/kg/j (maximum 250 à 500 mg) 3 jours par semaine seulement, en raison de sa demi-vie longue. Ses effets secondaires principaux sont d'ordres digestifs, avec des douleurs ou une accélération du transit, mais sa tolérance est généralement bonne. Son utilisation au long cours nécessite un contrôle préalable de l'électrocardiogramme (mesure du QT) et contre indique une association avec un traitement susceptible d'allonger le QT.

### **4.3.4 Autres immunosuppresseurs**

Les immunosuppresseurs sont utilisés en cas de corticorésistance, ou à titre d'épargne cortisonique. Il n'y a pas de consensus quant au choix des molécules et à leurs modalités d'utilisation qui restent à discuter au cas par cas. Leur utilisation est rare et dépend de l'étiologie, des mécanismes physiopathologiques connus ou supposés de l'atteinte respiratoire, et de la sévérité de la PID. Les

principales molécules utilisées sont l'azathioprine, le méthotrexate, le mycophenolate mofétil, le cyclophosphamide.

#### **4.3.5 Autres traitements**

D'autres traitements spécifiques peuvent être utilisés en fonction de l'étiologie de la PID :

Les LBA thérapeutiques sont indiqués en cas de protéinose alvéolaire et parfois en cas de maladie de surcharge avec insuffisance respiratoire. Ils sont réalisés sous anesthésie générale, au bloc opératoire, chez un enfant en décubitus latéral du côté à laver. Un seul poumon est lavé à chaque fois, grâce à un fibroscope souple adapté au calibre de la sonde d'intubation, avec 10 ml/kg de sérum physiologique à 37°C. Le poumon controlatéral est lavé lors d'une seconde intervention, à quelques jours d'intervalle. Ces lavages sont répétés à un rythme dépendant de l'évolution de la maladie. Enfin, d'autres traitements sont utilisés chez l'adulte avec une efficacité variable, tels que le GM-CSF en injections sous-cutanées ou en aérosols (dans les formes auto-immunes de protéinose alvéolaire, exceptionnelles chez l'enfant), ou des anticorps monoclonaux anti-CD20 (rituximab) en injection IV. Cependant leurs efficacités n'ont pas été évaluées chez l'enfant.

Un traitement ciblé par inhibiteur des tyrosines kinases (ruxolitinib) est discuté en cas d'interféronopathie. Une enzymothérapie substitutive peut être proposée en cas de maladie métabolique avec atteinte respiratoire. Enfin, les traitements anti-fibrosants en cours d'utilisation ou de développement chez l'adulte (pirfenidone, nintedanib, etc ...) n'ont pas été évalués chez l'enfant.

#### **4.3.6 Education sportive et réentraînement à l'effort**

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

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

#### **4.3.7 Oxygène / Soutien ventilatoire**

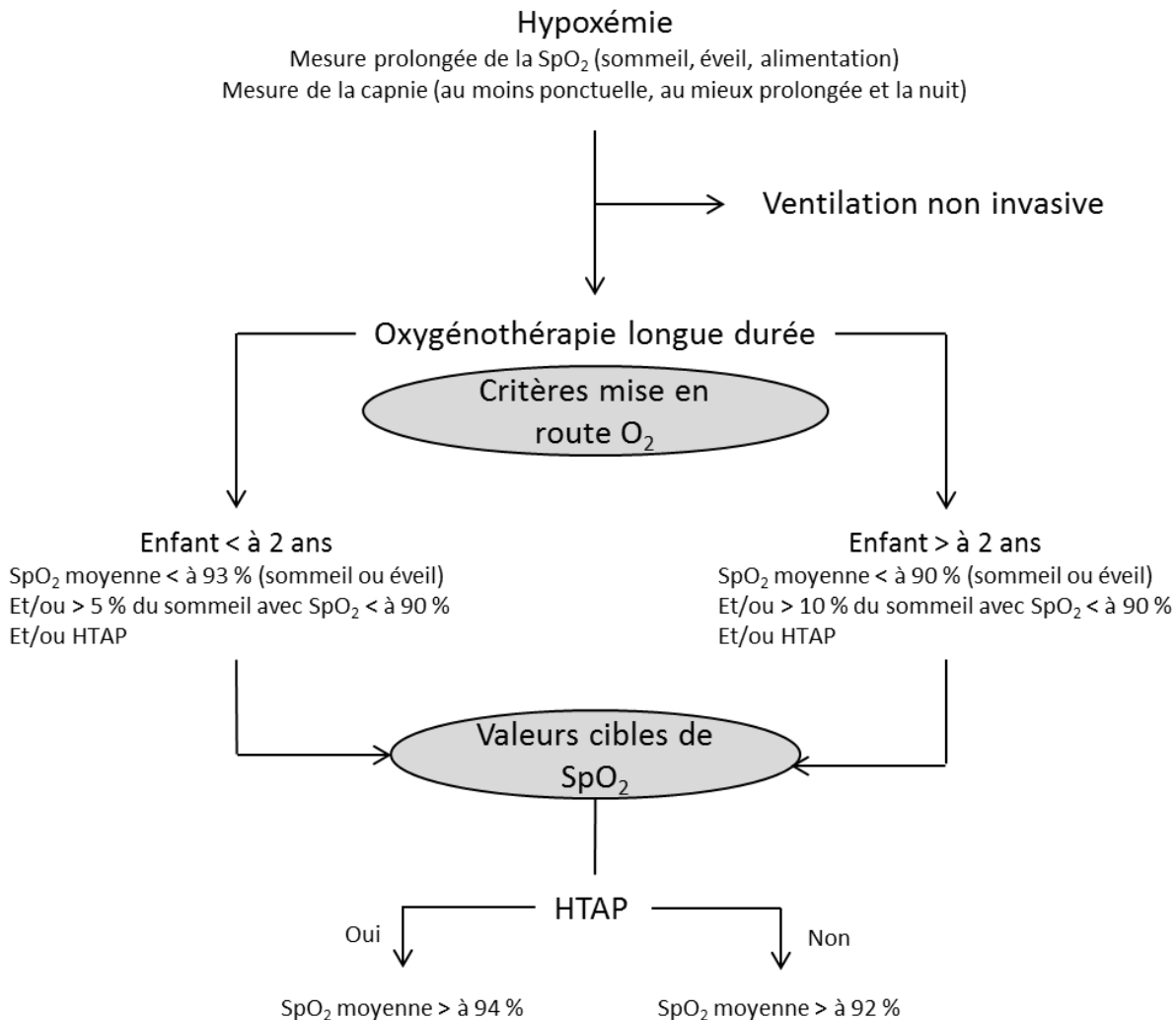
Les PID s'accompagnent souvent d'une hypoxie chronique d'effort, voire de repos, nocturne et/ou diurne, ponctuelle ou permanente. Dans les stades évolués, une hypercapnie peut apparaître. Dans tous les cas, on fera un contrôle régulier de la SpO2 et de la gazométrie (GDS). Des enregistrements nocturnes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

En cas d'hypoxie chronique, un avis médical spécialisé est nécessaire, et un dépistage des complications associées doit être réalisé (HTAP, hypertrophie du ventricule droit voire insuffisance cardiaque droite, polyglobulie, altération de la croissance). Les indications d'une oxygénothérapie



au long cours ne sont pas spécifiques aux PID. Elles sont rappelées dans le schéma ci-dessous (Figure 1, d'après les recommandations du Groupe de recherche sur les avancées en pneumologie pédiatrique, GRAPP 2012).

**Figure 1 : Prise en charge de l'hypoxémie (d'après Aubertin et al.)**



Si une hypercapnie est caractérisée (pCO<sub>2</sub>>45mmHg 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.

#### 4.3.8 Transplantation pulmonaire

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

La transplantation pulmonaire peut être discutée de façon collégiale en fonction de l'âge et du projet thérapeutique pour l'enfant, du potentiel évolutif de la maladie, et des comorbidités.

## 4.4 Nutrition et prise en charge de l'oralité

Les PID, comme toutes les pathologies pulmonaires chroniques, entraînent une dépense énergétique majorée. Des apports nutritionnels optimaux sont donc cruciaux pour maintenir une croissance staturo-pondérale adéquate et optimiser les phénomènes de cicatrisation/renouvellement du parenchyme pulmonaire lésé. Les apports caloriques nécessaires sont supérieurs à la normale pour l'âge (120% environ). Cependant, les patients présentent souvent des difficultés alimentaires multifactorielles liées à l'insuffisance respiratoire, à la dyspnée, à un éventuel RGO, et parfois à des troubles de l'oralité. La prise en charge nutritionnelle doit donc être assurée par une équipe spécialisée et inclure :

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

La nutrition parentérale au long cours ne sera envisagée que de façon exceptionnelle, si la PID s'associe à une pathologie digestive chronique sévère rendant impossible un autre mode d'alimentation.

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

## 4.5 Autres traitements

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

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

En cas d'HTAP, la prise en charge doit être discutée avec des équipes cardio-pédiatriques spécialisées. L'oxygénothérapie est le traitement principal mais un traitement médicamenteux

(bosentan, sildenafil) peut être nécessaire. La réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit peut permettre de préciser les paramètres hémodynamiques et d'orienter le choix thérapeutique.

Le schéma vaccinal habituel des enfants doit être poursuivi.

- Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués pour les enfants traités par corticothérapie en bolus (et jusqu'à 3 mois après l'arrêt des bolus) ou à des doses supérieures à 2mg/kg/j ou supérieures à 10 mg/j d'équivalent prednisone. Les autres injections vaccinales seront réalisées à distance des bolus (J15).
- Une vaccination contre la grippe est indiquée pour les enfants ou leurs parents si l'enfant a moins de 6 mois. En cas de PID sévère, l'immunothérapie anti-VRS peut être discutée si l'enfant a moins de 2 ans au début de l'épidémie. Une vaccination anti-pneumococcique par Pneumo23 est recommandée en relais du Prevenar13 chez les enfants de plus de 5 ans. Une vaccination anti-varicelleuse doit être envisagée avant de débiter des bolus de corticoïdes.
- La vaccination anti-hépatite B est aussi recommandée, et chez les adolescents, la vaccination contre les papillomavirus est à discuter, notamment si un projet de greffe pulmonaire est envisagé.
- Dans tous les cas, sous corticothérapie, l'efficacité vaccinale peut être amoindrie et un contrôle des sérologies vaccinales peut aider à guider une éventuelle revaccination.

## **4.6 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie**

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

En règle générale, le mode de garde en collectivité est contre-indiqué pour les nourrissons présentant une PID du fait de la forte exposition virale. Dans le cas particulier des PID d'exposition, il faudra soustraire définitivement l'enfant à l'exposition déclenchante.

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

## **4.7 Prise en charge psychologique**

Une prise en charge psychologique de l'enfant et de sa famille doit également être systématiquement proposée.

## **4.8 Prise en charge sociale**

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

La prise en charge sociale pourra comprendre par exemple :

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

## **4.9 Recours aux associations de patients**

Les PID sont des maladies rares. Plusieurs associations de patients existent. Leur liste est disponible sur le site [www.respirare.fr](http://www.respirare.fr).

# **5 Suivi (54–58)**

## **5.1 Objectifs**

Tous les patients doivent avoir accès à un centre de référence/compétences expérimenté dans le diagnostic, le traitement et le suivi, qui est multidisciplinaire.

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

## **5.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination**

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

## **5.3 Rythme et contenu des consultations**

### **5.3.1 Clinique**

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

L'interrogatoire recherche notamment la survenue d'exacerbations respiratoires, de surinfections, et évalue la tolérance respiratoire au repos et à l'effort.

Les scores de QoL doivent être évalués régulièrement. Leur utilisation chez l'enfant suivi pour une PID n'est pas encore documentée, mais ils sont certainement utiles pour le suivi, et sont indispensables pour les essais thérapeutiques.

Un ralentissement staturo-pondéral en rapport avec l'atteinte respiratoire ou les thérapeutiques proposées est dépisté au cours du suivi et nécessite une prise en charge multidisciplinaire. Comme pour toute maladie chronique respiratoire, un RGO doit être recherché et les troubles de l'oralité doivent également être dépistés.

L'examen clinique doit être complet à chaque consultation. Il comprend la mesure du poids, de la taille, de la fréquence respiratoire, de la SpO<sub>2</sub>, de la TA et la recherche d'un hippocratisme digital. L'insuffisance respiratoire est évaluée, de même que la recherche d'une insuffisance cardiaque secondaire à une HTAP chez les patients les plus sévères. Un trouble de la statique vertébrale secondaire à une déformation thoracique importante est également recherché. La surveillance des atteintes extra-respiratoires fait également partie du suivi.

### **5.3.2 Radiologie (12–14,59)**

Le suivi évolutif est effectué généralement par une radiographie thoracique annuelle en l'absence de modification clinique. Pour des raisons de radioprotection, les TDM ne sont réalisées que devant une aggravation clinique inexpliquée et/ou si les résultats attendus aboutissent à une modification de la prise en charge du patient. Elles sont effectuées sans injection de produit de contraste en l'absence d'anomalie médiastinale et hilair sur les précédents examens. Elles évaluent l'évolution de l'extension de chacune des lésions élémentaires, leur migration éventuelle et l'apparition de signes de fibrose pulmonaire telles que des bronchectasies ou bronchiolectasies par traction, des zones de distorsion de l'architecture pulmonaire et l'apparition de lésions kystiques disposées en rayon de miel. Le suivi évolutif par IRM a également été proposé dans certaines pathologies, mais n'est pas encore utilisé dans la pratique courante. Les progrès techniques récents, notamment la

réalisation de séquences à TE ultra court, permettent d'obtenir une étude anatomique proche de celle du scanner.

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

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

Une hypoxémie à l'effort est recherchée par des épreuves d'effort réalisées tous les ans à tous les 2 ans lorsque l'âge de l'enfant le permet (test de marche de 6 minutes, test en navette, mesure de la VO<sub>2</sub>max). Chez les patients bénéficiant d'une supplémentation en oxygène, une surveillance par oxymétrie nocturne est recommandée. Au stade d'insuffisance respiratoire chronique, une surveillance gazométrique est indiquée ainsi qu'une surveillance de l'oxymétrie nocturne et un monitoring de l'hypercapnie nocturne par mesure transcutanée, en particulier chez les patients bénéficiant d'une ventilation non invasive.

### **5.3.4 Examens biologiques (8,60)**

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

Il faut savoir répéter certains examens à visée étiologique en cas d'apparition de nouveaux symptômes, notamment répéter et/ou élargir un bilan d'auto-immunité ou un bilan de sarcoïdose si le tableau clinique devient évocateur, y compris si ce bilan était initialement normal.

### **5.3.5 Echographie cardiaque**

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

## **5.4 Suivi des thérapeutiques**

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

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

Il en va de même pour la surveillance ophtalmologique qui nécessite une surveillance spécifique : acuité visuelle, vision des couleurs, recherche d'une uvéite antérieure et postérieure, d'une cataracte, et électrorétinogramme pour les patients traités par hydroxychloroquine.

## **5.5 Transition enfant-adulte**

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

La transition enfant/adulte est une étape particulièrement importante et critique dans les maladies rares (notamment pour l'observance thérapeutique). L'organisation de la transition enfants-adultes est facilitée par des unités d'adolescents, des espaces de transition (en cours de développement dans certains centres de référence), et par des consultations mixtes des membres des équipes médicales et soignantes pédiatriques et adultes.

## 6 Annexes

### Annexe 1 : Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Nadia Nathan, pneumopédiatre, Paris, Centre de référence des maladies respiratoires rares (RespiRare), sous la direction du Pr Annick Clement, coordonnateur du CRMR.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

#### Rédacteurs

- Dr Rola Abou Taam, pneumopédiatre, Paris
- Pr Serge Amselem, généticien, Paris
- Dr Tiphaine Bihouée, pneumopédiatre, Nantes
- Dr Laureline Berteloot, radiologue, Paris
- Dr Michèle Boulé, physiologiste, Paris
- Pr Aurore Coulomb, anatomopathologiste, Paris
- Dr Pierrick Cros, pneumopédiatre, Brest
- Pr Ralph Epaud, pneumopédiatre, Créteil
- Pr Laurent Gouya, généticien, Paris
- Dr Véronique Houdouin, pneumopédiatre, Paris
- Dr Marie Legendre, généticienne, Paris
- Dr Nadia Nathan, pneumopédiatre, Paris
- Dr Meriem Rahmani, RespiFIL, Paris
- Dr Jean-Luc Rittié, pneumopédiatre, Saint Denis de La Réunion
- Dr Chiara Sileo, radiologue, Paris
- Dr Aurélie Tatopoulos, pneumopédiatre, Nancy

#### Relecteurs

- Dr Bloch Deborah, médecin généraliste, Paris
- Dr Aurélie Clavel, pédiatre, Fontenay Sous Bois .
- Pr Jaques de Blic, pneumopédiatre, Paris
- Pr Annick Clement, pneumopédiatre, Paris
- Pr Jean-Christophe Dubus, pneumopédiatre, Marseille
- Pr Hubert Ducou le Pointe, radiologue, Paris
- Pr Michaël Fayon, pneumopédiatre, Bordeaux
- Dr Alice Hadchouel, pneumopédiatre, Paris
- Pr Philippe Reix, pneumopédiatre, Lyon
- Dr Caroline Thumerelle, pneumopédiatre, Lille
- Madame Céline Binet, association de patients, Belleherbe

#### Déclarations d'intérêt

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



## Annexe 2 : Coordonnées des centres de référence, de compétences et des associations de patients

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

<b>Site coordonnateur</b>	Paris – Hôpital Trousseau
<b>Sites constitutifs</b>	Créteil - Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil
	Paris – Hôpital Necker-Enfants malades
<b>Centres de compétences</b>	Angers – Centre Hospitalier Universitaire
	Besançon – Centre Hospitalier Universitaire – Hôpital Jean Minjoz
	Bordeaux – Centre Hospitalier Universitaire – Groupement Hospitalier Pellegrin
	Brest – Centre Hospitalier Régional Et Universitaire – Hôpital Morvan
	Caen – Centre Hospitalier Universitaire
	Clermont-Ferrand – Centre Hospitalier Universitaire d’Estaing
	Dijon – Hôpital le Bocage Centre Hospitalier Universitaire
	Grenoble – Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes – Hôpital Couple Enfant
	Lille – Centre Hospitalier Régional Universitaire – Hôpital Jeanne de Flandre
	Limoges – Centre Hospitalier Universitaire – Hôpital de la mère et de l’enfant
	Lyon – Hôpital Femme Mère Enfant
	Marseille – Hôpital la Timone Enfants
	Montpellier – Centre Hospitalier Universitaire – Hôpital Arnaud de Villeneuve
	Nancy – Centre Hospitalier Universitaire - Hôpitaux de Brabois
	Nantes – Centre Hospitalier Universitaire – Hôtel Dieu
	Nice – Hôpitaux Pédiatriques de Nice – Centre Hospitalier Universitaire - Lenval
	Paris – Hôpital Cochin
	Paris – Hôpital Bicêtre
	Paris – Hôpital Robert Debré
	Poitiers – Centre Hospitalier Universitaire
	Reims – American Memorial Hospital
	Rennes – Centre Hospitalier Universitaire – Site Hôpital sud
	Réunion – Saint-Denis - Centre Hospitalier Universitaire – Site Félix Guyon
	Réunion – Saint-Pierre – Centre Hospitalier Universitaire – Site sud
	Rouen – Centre Hospitalier Universitaire - Hôpital Charles Nicole
	Strasbourg – Centre Hospitalier Universitaire - Hôpital Hautepierre
Toulouse – Centre Hospitalier Universitaire - Hôpital des enfants	
Tours – Centre Hospitalier Universitaire - Hôpital Clocheville	

Plusieurs associations de patients existent. Leur liste est disponible sur le site [www.respirare.fr](http://www.respirare.fr)

	<p>« Association Respirer c'est Grandir »</p> <p><a href="https://www.facebook.com/Respirarebelleherbe">https://www.facebook.com/Respirarebelleherbe</a></p>
	<p>Association française des pneumopathies interstitielles de l'enfant</p> <p><a href="http://www.pneumopathie-interstitielle.fr">www.pneumopathie-interstitielle.fr</a></p>
	<p>Association « Cœur Couleurs » pour la sarcoïdose</p> <p><a href="http://coeurcouleur.wixsite.com/asso-coeur-couleur">http://coeurcouleur.wixsite.com/asso-coeur-couleur</a></p>
	<p>Association « Sarcoidose Infos »</p> <p><a href="http://www.sarcoidose-infos.com/">http://www.sarcoidose-infos.com/</a></p>
	<p>Association « Ensemble pour Pedro » pour le syndrome cerveau-poumon-thyroïde</p> <p><a href="http://ensemblepourpedro.simplesite.com/">http://ensemblepourpedro.simplesite.com/</a></p>
	<p>« Association Histiocytose France »</p> <p><a href="http://www.histiocytose.org/">http://www.histiocytose.org/</a></p>
	<p>« Alliance maladies rares »</p> <p><a href="http://www.alliance-maladies-rares.org/">http://www.alliance-maladies-rares.org/</a></p>
	<p>« Maladies rares info services »</p> <p><a href="http://www.maladiesraresinfo.org/">http://www.maladiesraresinfo.org/</a></p>

## Annexe 3 : Liste Orphanet des diagnostics de PID de l'enfant

*Cette liste est en cours de validation par Orphanet*

### **Pneumopathies interstitielles diffuses**

- Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques
  - Fibrose pulmonaire idiopathique
  - Pneumopathie interstitielle desquamative
  - Pneumopathie interstitielle non spécifique
  - Pneumopathie interstitielle lymphocytaire
  - Pneumopathie organisée cryptogénique
  - Pneumopathie interstitielle avec déficit immunitaire
  - Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle diffuse
  - Fibroélastose pleuropulmonaire idiopathique
  - Syndrome d'emphysème-fibrose pulmonaire combinés
  - Fibrose pulmonaire familiale
- Pneumopathies interstitielles diffuses par anomalies du métabolisme du surfactant pulmonaire
  - Pneumopathies interstitielles diffuses par anomalie génétique du surfactant pulmonaire
    - Pneumopathie interstitielle diffuse par déficit en ABCA3
    - Pneumopathie interstitielle diffuse par déficit en SP-A
      - Pneumopathie interstitielle diffuse par déficit en SP-A1
      - Pneumopathie interstitielle diffuse par déficit en SP-A2
    - Pneumopathie interstitielle diffuse par déficit en SP-B
    - Pneumopathie interstitielle diffuse par déficit en SP-C
    - Syndrome cerveau-poumon-thyroïde (*NKX2-1*)(TTF1)
  - Protéinoses alvéolaires pulmonaires
    - Protéinose alvéolaire pulmonaire auto-immune
    - Protéinose alvéolaire pulmonaire par déficit en CSF2RA
    - Protéinose alvéolaire pulmonaire par déficit en CSF2RB
    - Protéinose alvéolaire pulmonaire sévère par déficit en MARS
    - Autres protéinose alvéolaire pulmonaire
- Hyperplasie des cellules neuroendocrines du nourrisson
- Microlithiase pulmonaire alvéolaire
- Pneumopathies à éosinophiles
  - Pneumopathie à éosinophiles idiopathique
  - Pneumopathies à éosinophiles d'origine parasitaire
  - Pneumopathies à éosinophiles d'origine infectieuse non parasitaire
  - Pneumopathies à éosinophiles d'origine médicamenteuse
  - Asthme hyperéosinophilique
  - Bronchiolite hyperéosinophilique idiopathique
  - Syndrome hyperéosinophilique idiopathique
  - Syndrome hyperéosinophilique primitif (myéloïde ou lymphocytaire)
  - Autres pneumopathies à éosinophiles
- Pneumopathies interstitielles autres
  - Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle

## Maladies rares du parenchyme pulmonaire

### Maladies pulmonaires chroniques associées à des maladies systémiques

#### Maladies pulmonaires chroniques associées à des maladies systémiques granulomateuses

- Granulomatose chronique
- Granulomatose langerhansienne
  - Granulome éosinophile des os
  - Histiocytose X
  - Maladie de Hand-Schüller-Christian
  - Maladie de Letterer-Siwe
  - Syndrome de Hashimoto-Pritzker
- Sarcoïdose
- Syndrome de Blau

#### Maladies pulmonaires chroniques associées à des maladies systémiques avec atteinte métabolique

- Hypercalcémie hypocalciurique familiale
  - Hypercalcémie hypocalciurique familiale type 1
  - Hypercalcémie hypocalciurique familiale type 2
  - Hypercalcémie hypocalciurique familiale type 3
- Maladie de Gaucher
  - Maladie de Gaucher type 1
  - Maladie de Gaucher type 2
  - Maladie de Gaucher type 3
- Maladie de Niemann-Pick
  - Maladie de Niemann-Pick type B
  - Maladie de Niemann-Pick type C
- Syndrome de Hermansky-Pudlak avec fibrose pulmonaire
- Glycogénose pulmonaire

#### Maladies pulmonaires chroniques associées à des maladies systémiques auto-immunes et inflammatoires

- Connectivite mixte
- Pneumopathie interstitielle secondaire à une connectivite fruste ou indifférenciée (IPAF)
- Dermatomyosite
- Lupus érythémateux disséminé
- Polyarthrite rhumatoïde
- Polymyosite
- Myopathie idiopathique inflammatoire
- Sclérodermie systémique
- Poïkilodermie sclérosante héréditaire avec atteintes pulmonaires et tendineuse (FAM111B)
- Syndrome autoimmun de pneumopathie interstitielle-arthrite (Déficit en COPA)
- Syndrome de Gougerot Sjögren
- Polychondrite atrophiante

#### Maladies pulmonaires chroniques associées à des maladies systémiques avec vascularite

- Maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (Syndrome de Goodpasture)
- Vascularite associée aux anticorps antineutrophiles cytoplasmiques

Granulomatose avec polyangéite (Syndrome de Wegener)

Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Syndrome de Churg et Strauss)

Polyangéite microscopique

Vascularite cryoglobulinémique

Cryoglobulinémie mixte type II

Cryoglobulinémie mixte type III

Vascularite à immunoglobulines A

Vasculopathie associée à STING (TMEM 173)

### **Hémorragies intra-alvéolaires**

Hémorragie intra-alvéolaire auto-immune

Syndrome de Heiner

Syndrome de Lane-Hamilton

Hémorragie intra-alvéolaire non-immune

Hémosidérose pulmonaire idiopathique

### **Amyloïdoses**

## Annexe 4 : Examens complémentaires dans les PID

Les examens seront répétés au cours du suivi à un rythme dépendant de l'étiologie de la PID et du degré de gravité.

Examens complémentaires		Commentaire
<b>IMAGERIE PULMONAIRE</b>	Scanner thoracique	
	Radiographie thoracique	
<b>FONCTION RESPIRATOIRE</b>	Gaz du sang artériel ou capillaire artérialisé	Si possible
	EFR	Si l'âge le permet
	Epreuve d'effort ou test de marche de 6 min	Si l'âge le permet
	Enregistrement des échanges gazeux nocturnes	Si suspicion d'hypoxie nocturne
<b>HÉMATOLOGIE</b>	Numération formule sanguine	
	Réticulocytes	
	Vitesse de sédimentation	
	TP, TCA, Fibrinogène	
<b>BIOCHIMIE</b>	Ionogramme sanguin, créatinine	
	Bilan hépatique	
	T4, TSH	
	Electrophorèse des protéines sériques	
	Enzyme de conversion de l'angiotensine	Si suspicion de sarcoïdose
	Fer, ferritine	
	Calcium, calcium ionisé, phosphore	
	Protéinurie	
	Calciurie, rapport calciurie / créatininurie	
	Ammoniémie	Si suspicion de maladie métabolique
	Chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires	
	Chromatographie des acides organiques urinaires	
<b>SEROLOGIES</b>	EBV	Recherche d'infection / immunisation
	CMV	
	VIH1, VIH2	
	Mycoplasma pneumoniae	
	Chlamydiae pneumoniae / trachomatis	
	Aspergillaire	
	Poumon de fermier	Recherche de pneumopathie d'hypersensibilité
	Éleveurs d'oiseaux	
	Aviaire	
	Diphthérie	Recherche de déficit immunitaire
	Tétanos	
	Polio	
	Haemophilus	
	Pneumocoque	
<b>IMMUNOLOGIE</b>	IgG, IgA, IgM	
	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4	

	IgE totales	
	RAST protéines de lait de vache	Si hémorragie alvéolaire
	HLA DQ2 DQ8	Si hémorragie alvéolaire
	IgA transglutaminases	Si hémorragie alvéolaire
	C3, C4, CH50	
	Phénotypage lymphocytaire	
	Complexes immuns circulants	
	FAN (Anti DNA natif, Anti-ADNdb)	
	ANCAc (PR3), ANCAp (MPO)	
	Facteur rhumatoïde	
	Anti-CCP	
	Anticardiolipines	
	Anticorps sclérodermies polymyosites et myosites (KU, PM-Scl75, TIF1 $\gamma$ , MDA-5, PM-Scl100, MI2, KJ)	Si orientation clinique
	Anticorps anti-synthétases (PL7, PL12, OJ, centromères, SRP, JO1)	Si orientation clinique
	Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (SSA (Ro), SSB (La), Scl70, RNP, Smith)	Si orientation clinique
	Anticorps anti-tissus (muscle lisse, membranes basales glomérulaires, mitochondries, LKM1, cellules pariétales gastriques)	Si orientation clinique
	Test à l'IFN $\gamma$	Si orientation clinique
<b>FIBROSCOPIE BRONCHIQUE AVEC LBA</b>	Cytologie avec score CD4/CD8	
	Score de Golde, sidérophages	
	Colorations (Perls, PAS)	
	Analyse microbiologique (pneumocystis, aspergillus, CMV, EBV, Mycoplasme, Chlamydiae)	
<b>BIOPSIE</b>	Pulmonaire	Avec inclusion en paraffine pour analyse histologique et colorations + congélation pour microscopie électronique
	D'autre organe atteint / impliqué	Glandes salivaires, adénopathie, hépatique si suspicion de sarcoïdose
<b>GENETIQUE</b>	Gènes du système du surfactant	Selon orientation clinique, après consentement écrit des parents
	Gènes du complexe des télomérases	
	Autres gènes	
<b>EXPLORATION DIGESTIVE</b>	pH-métrie	Recherche de RGO
	Manométrie œsophagienne	
	Transit œso-gastro-duodénal	
<b>EXPLORATION CARDIAQUE</b>	Échographie cardiaque	Recherche d'HTAP
	Cathétérisme cardiaque droit	Si HTAP

## Annexe 5 : Valeurs normales du lavage broncho-alvéolaire chez l'enfant

	<i>Clement et al.(34)</i>	<i>Ratjen et al.(35)</i>	<i>Midulla et al.(36)</i>	<i>Tessier et al.(37)</i>
Cellularité totale ( $\times 10^4$ cellules/ mL)	25,5 $\pm$ 13,6	10,3 $\pm$ 11,1	59,9 $\pm$ 32,9	35,1 $\pm$ 18,4
Macrophages (%)	89,7 $\pm$ 5,2	81,2 $\pm$ 12,7	86 $\pm$ 7,8	89,9 $\pm$ 5,5
Lymphocytes (%)	8,7 $\pm$ 4,6	16,2 $\pm$ 12,4	8,7 $\pm$ 5,8	8,9 $\pm$ 5,6
Polynucléaires neutrophiles (%)	1,3 $\pm$ 0,9	1,9 $\pm$ 2,9	5,5 $\pm$ 4,8	1,2 $\pm$ 1,2
Polynucléaires éosinophiles (%)	ND	0,4 $\pm$ 0,6	0,2 $\pm$ 0,3	0
CD4/CD8	ND	0,7	ND	ND

Données extraites de de Blic et al. 2013 (33)

Résultats exprimés en moyenne  $\pm$  déviation standard. ND : non déterminé.



## Annexe 6 : Apport du lavage broncho-alvéolaire dans l'orientation diagnostique d'une pneumopathie interstitielle diffuse de l'enfant

Aspect macroscopique	Cytologie, colorations et marquages	Colorations et marquages	Orientation diagnostique
	Augmentation des PNN		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrose pulmonaire</li> <li>• Diagnostics différentiels :               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Infection</li> <li>○ Pneumopathie d'inhalation</li> </ul> </li> </ul>
	Augmentation des lymphocytes <ul style="list-style-type: none"> <li>• A prédominance de LT CD4 (CD4/CD8&gt;2)</li> <li>• A prédominance de LT CD8</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarcoïdose</li> <li>• Diagnostic différentiel : tuberculose</li> <li>• Pneumopathie d'hypersensibilité</li> <li>• Pneumopathie d'exposition (toxique, médicamenteuse)</li> <li>• Histiocytose</li> <li>• Vascularites et collagénoses</li> </ul>
	Augmentation des PNE		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumopathie d'exposition (toxique, médicamenteuse)</li> <li>• Pneumopathie à éosinophiles</li> <li>• Syndrome de Churg et Strauss</li> <li>• Diagnostics différentiels :               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Asthme hyperéosinophilique</li> <li>○ Aspergillose bronchopulmonaire allergique</li> <li>○ Infection parasitaire ou fongique</li> </ul> </li> </ul>
	Macrophages spumeux		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie de Niemann-Pick</li> <li>• Maladie de Gaucher</li> <li>• Diagnostic différentiel : pneumopathie d'inhalation</li> </ul>
Rosé voire hémorragique		Sidérophages > 30% des macrophages ou score de Golde* > 50 à la coloration de Perls	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémorragie alvéolaire</li> </ul>
Laiteux	Macrophages au cytoplasme très abondant microvacuolisé	Marquage PAS positif intra et extra-macrophagique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protéïnose alvéolaire</li> </ul>
	Cellularité augmentée, aspécifique	Marquages CD1a et langérine positifs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histiocytose</li> </ul>

D'après Kurand et al. AJRCCM 2013 (8)

\* Le score de Golde est réalisé sur 200 cellules sur la coloration de Perls. Une valeur est attribuée à chaque macrophage selon sa surcharge en fer : 0 : négatif, 1 : couleur bleutée faible sans granulations, 2 : couleur bleu modérée ou avec quelques grains occupant moins de la moitié du cytoplasme, 3 : granulations bleues occupant plus de 50% du cytoplasme ou coloration bleue forte diffuse, 4 : coloration bleue forte masquant le noyau.

Abréviations : LT = Lymphocytes T, LB = Lymphocytes B, PNN = polynucléaires neutrophiles, PNE = polynucléaires éosinophiles, PAS = Acide Périodique de Schiff

## Annexe 7 : Profils histologiques pulmonaires des pneumopathies interstitielles diffuses

<b>Aspect histologique pulmonaire</b>	<b>Orientation diagnostique</b>
Pneumopathie interstitielle desquamative (DIP) Protéïnose alvéolaire pulmonaire Fibrose pulmonaire	Maladies génétiques du surfactant
Pneumopathie interstitielle desquamative (DIP)	Inhalations de toxiques et les réactions médicamenteuses
Pneumopathie interstitielle non spécifique (NSIP) Infiltrat lymphoplasmocytaire et/ou infiltrat lymphocytaire péribronchiolaire, agrégat de lymphocytes sans centre germinatif, et métaplasie péribronchique	Pneumopathie d'hypersensibilité
Pneumopathie interstitielle lymphoïde (LIP) Pneumopathie interstitielle non spécifique (NSIP) Bronchiolite folliculaire Fibrose pulmonaire	Maladies auto-immunes, auto-inflammatoires
Pneumopathie interstitielle lymphoïde (LIP) Bronchiolite folliculaire Protéïnose alvéolaire pulmonaire	Déficits immunitaires
Bronchiolite oblitérante/constrictive	Diagnostics différentiels - Infections post virales - Réaction du greffon contre l'hôte - Rejet chronique après greffe pulmonaire

## Annexe 8 : Principaux gènes et protéines actuellement impliqués dans les pneumopathies interstitielles diffuses de l'enfant, leur mode de transmission et les phénotypes associés

Gène	Protéine	Mode de transmission	Phénotype
<i>SFTPA (SFTPA1-SFTPA2)</i>	Protéines A1 et A2 du surfactant <b>SP-A1 et SP-A2</b>	Dominant	PID
<i>SFTPB</i>	Protéine B du surfactant <b>SP-B</b>	Récessif	Détresse respiratoire néonatale avec pneumopathie alvéolo-interstitielle diffuse
<i>SFTPC</i>	Protéine C du surfactant <b>SP-C</b>	Dominant	Détresse respiratoire néonatale avec PID PID de l'enfant ou de l'adulte
<i>ABCA3</i>	ATP binding cassette sub-family A member 3 <b>ABCA3</b>	Récessif	Détresse respiratoire néonatale avec PID PID de l'enfant ou de l'adulte
<i>NKX2-1 / TTF1</i>	NK2 homeobox 1 ou thyroid transcription factor 1 <b>NKX2-1 / TTF1</b>	Dominant	Syndrome cerveau-poumon-thyroïde associant de façon inconstante : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hypotonie, retard de développement, chorée bénigne</li> <li>○ PID néonatale, de l'enfance ou de l'adulte</li> <li>○ Hypothyroïdie</li> </ul>
<i>MARS</i>	Méthionine-ARNt-synthétase <b>MARS</b>	Récessif	Protéinose alvéolaire souvent sévère Hépatomégalie avec cholestase
<i>CSF2RA</i>	Sous-unité $\alpha$ du récepteur macrophagique au GM-CSF <b>GMCSF-RA</b>	Récessif	Protéinose alvéolaire rare chez l'enfant
<i>CSF2RB</i>	Sous-unité $\beta$ du récepteur macrophagique au GM-CSF <b>GMCSF-RB</b>	Récessif	Protéinose alvéolaire rare chez l'enfant
<i>GATA2</i>	Facteur de transcription de type <b>GATA2</b>	Récessif	Protéinose alvéolaire d'apparition souvent secondaire, associée à un déficit immunitaire +/- syndrome myélodysplasique
<i>TMEM173</i>	Transmembrane protein 173 ou Stimulator of interferon genes <b>STING</b>	Dominant	PID Maladie auto-inflammatoire Vasculopathie inflammatoire avec atteinte cutanée et articulaire Manifestations de dysimmunité, auto-immunité de début précoce
<i>COPA</i>	Transporteur Coatomer protein complex subunit $\alpha$ <b>COPA</b>	Dominant	PID +/- hémorragie alvéolaire Arthralgies, glomérulopathies Manifestations d'auto-immunité

## 7 Références bibliographiques

1. Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R, et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax*. 2015;70(11):1078–84.
2. Nathan N, Abou Taam R, Epaud R, Delacourt C, Deschildre A, Reix P, et al. A national internet-linked based database for pediatric interstitial lung diseases: the French network. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7(1):40.
3. de Blic J, Delacourt C. Pneumopathies interstitielles de l'enfant. In: *Pneumologie Pédiatrique*. Flammarion; 2017.
4. Vece TJ, Young LR. Update on Diffuse Lung Disease in Children. *Chest*. 2016 Mar;149(3):836–45.
5. Hime NJ, Zurynski Y, Fitzgerald D, Selvadurai H, Phu A, Deverell M, et al. Childhood interstitial lung disease: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2015 Dec;50(12):1383–92.
6. Fan LL, Dishop MK, Galambos C, Askin FB, White FV, Langston C, et al. Diffuse Lung Disease in Biopsied Children 2-18 Years of Age: Application of the chILD Classification Scheme. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Aug 20;
7. Clement A, Nathan N, Epaud R, Fauroux B, Corvol H. Interstitial lung diseases in children. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:22.
8. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Aug 1;188(3):376–94.
9. Kuo CS, Young LR. Interstitial lung disease in children. *Curr Opin Pediatr*. 2014 Jun;26(3):320–7.
10. Sileo C, Ducou-le-Pointe H. Exploration du thorax en haute résolution (en imagerie pédiatrique). In: *Scanner en pratique*. Société française de Radiologie; 2015. p. 187.
11. Lucaya J, Ducou-le-Pointe H. High-Resolution CT of the lung in Children. In: *Pediatric Chest Imaging*. Lucaya J and Strife JL Editors; 2008. p. 78–121.
12. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008 Mar;246(3):697–722.
13. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2012 Aug 4;380(9840):499–505.
14. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ*. 2013 May 21;346:f2360.
15. Brody AS, Guillerman RP. Don't let radiation scare trump patient care: 10 ways you can harm your patients by fear of radiation-induced cancer from diagnostic imaging. *Thorax*. 2014 Aug;69(8):782–4.
16. Guillerman RP. Imaging of Childhood Interstitial Lung Disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2010 Mar;23(1):43–68.
17. Clement A, ERS Task Force. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur Respir J*. 2004 Oct;24(4):686–97.
18. Kang M-J, Park CM, Lee C-H, Goo JM, Lee HJ. Dual-energy CT: clinical applications in various pulmonary diseases. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2010 May;30(3):685–98.

19. Berteloot L, Taam RA, Emond-Gonsard S, Mamou-Mani T, Lambot K, Grévent D, et al. Primary pulmonary alveolar proteinosis: computed tomography features at diagnosis. *Pediatr Radiol*. 2014 Jul;44(7):795–802.
20. Vrielynck S, Mamou-Mani T, Emond S, Scheinmann P, Brunelle F, de Blic J. Diagnostic value of high-resolution CT in the evaluation of chronic infiltrative lung disease in children. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Sep;191(3):914–20.
21. Sileo C, Epaud R, Mahloul M, Beydon N, Elia D, Clement A, et al. Sarcoidosis in children: HRCT findings and correlation with pulmonary function tests. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Dec;49(12):1223–33.
22. Long FR, Castile RG. Technique and clinical applications of full-inflation and end-exhalation controlled-ventilation chest CT in infants and young children. *Pediatr Radiol*. 2001 Jun;31(6):413–22.
23. Amsallem F, Gauthier R, Ramonatxo M, Counil F, Voisin M, Denjean A, et al. [Respiratory function testing in infants: recommendations on normal values]. *Rev Mal Respir*. 2008 Apr;25(4):405–32.
24. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012 Dec;40(6):1324–43.
25. Beydon N. [PFTing in children aged 3-5 years: which material, which measurements]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2010 Apr;17(4):442–5.
26. Hughes JMB, Pride NB. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DL(CO)) in relation to its KCO and VA components. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jul 15;186(2):132–9.
27. Klepper SE, Muir N. Reference values on the 6-minute walk test for children living in the United States. *Pediatr Phys Ther Off Publ Sect Pediatr Am Phys Ther Assoc*. 2011;23(1):32–40.
28. Kim Y-J, Christoph K, Yu Z, Eigen H, Tepper RS. Pulmonary diffusing capacity in healthy African-American and Caucasian children. *Pediatr Pulmonol*. 2016 Jan;51(1):84–8.
29. Baculard A, Blanc N, Boulé M, Fauroux B, Chadelat K, Boccon-Gibod L, et al. Pulmonary sarcoidosis in children: a follow-up study. *Eur Respir J*. 2001 Apr;17(4):628–35.
30. Boulé M. [Respiratory function measurements in infants]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2003 Oct;10(10):932–7.
31. Picinin IF de M, Camargos PAM, Marguet C. Cell profile of BAL fluid in children and adolescents with and without lung disease. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. 2010 Jun;36(3):372–85.
32. Dishop MK. Paediatric interstitial lung disease: classification and definitions. *Paediatr Respir Rev*. 2011 Dec;12(4):230–7.
33. de Blic J, Midulla F, Barbato A, Clement A, Dab I, Eber E, et al. Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 2000 Jan;15(1):217–31.
34. Clement A, Chadelat K, Masliah J, Housset B, Sardet A, Grimfeld A, et al. A controlled study of oxygen metabolite release by alveolar macrophages from children with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1987 Dec;136(6):1424–8.
35. Ratjen F, Bredendiek M, Brendel M, Meltzer J, Costabel U. Differential cytology of bronchoalveolar lavage fluid in normal children. *Eur Respir J*. 1994 Oct;7(10):1865–70.
36. Midulla F, Villani A, Merolla R, Bjermer L, Sandstrom T, Ronchetti R. Bronchoalveolar lavage studies in children without parenchymal lung disease: cellular constituents and protein levels. *Pediatr Pulmonol*. 1995 Aug;20(2):112–8.

37. Tessier V, Chadelat K, Baculard A, Housset B, Clement A. BAL in children: a controlled study of differential cytology and cytokine expression profiles by alveolar cells in pediatric sarcoidosis. *Chest*. 1996 Jun;109(6):1430–8.
38. Hamvas A, Deterding R, Balch WE, Schwartz DA, Albertine KH, Whitsett JA, et al. Diffuse lung disease in children: summary of a scientific conference. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Apr;49(4):400–9.
39. Epaud R, Jonard L, Ducou-le-Pointe H, Delestrain C, Fanen P, Guillot L, et al. [Genetic disorders of surfactant]. *Arch Pediatr*. 2012;19(2):212–9.
40. Nathan N, Giraud V, Picard C, Nunes H, Dastot-Le Moal F, Copin B, et al. Germline SFTPA1 mutation in familial idiopathic interstitial pneumonia and lung cancer. *Hum Mol Genet*. 2016 Jan 19;25(8):1457–67.
41. Hadchouel A, Wieland T, Griese M, Baruffini E, Lorenz-Depiereux B, Enaud L, et al. Biallelic Mutations of Methionyl-tRNA Synthetase Cause a Specific Type of Pulmonary Alveolar Proteinosis Prevalent on Réunion Island. *Am J Hum Genet*. 2015 May 7;96(5):826–31.
42. Hildebrandt J, Yalcin E, Bresser H-G, Cinel G, Gappa M, Haghghi A, et al. Characterization of CSF2RA mutation related juvenile pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:171.
43. Suzuki T, Maranda B, Sakagami T, Catellier P, Couture CY, Carey BC, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by recessive CSF2RB mutations. *Eur Respir J*. 2011;37(1):201–4.
44. Jeremiah N, Neven B, Gentili M, Callebaut I, Maschalidi S, Stolzenberg M-C, et al. Inherited STING-activating mutation underlies a familial inflammatory syndrome with lupus-like manifestations. *J Clin Invest*. 2014 Dec;124(12):5516–20.
45. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, Yang D, Ramsey SE, Montealegre Sanchez GA, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med*. 2014 Aug 7;371(6):507–18.
46. Picard C, Thouvenin G, Kannengiesser C, Dubus J-C, Jeremiah N, Rieux-Laucat F, et al. Severe Pulmonary Fibrosis as the First Manifestation of Interferonopathy (TMEM173 Mutation). *Chest*. 2016 Sep;150(3):e65-71.
47. Watkin LB, Jessen B, Wiszniewski W, Vece TJ, Jan M, Sha Y, et al. COPA mutations impair ER-Golgi transport and cause hereditary autoimmune-mediated lung disease and arthritis. *Nat Genet*. 2015 Jun;47(6):654–60.
48. Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale [Internet]. *Journal Officiel de la République Française n°0143 du 22 juin 2013 page 10403 texte n° 4; 2013*. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2013/6/20/AFSP1311381D/jo/texte>
49. Braun S, Ferner M, Kronfeld K, Griese M. Hydroxychloroquine in children with interstitial (diffuse parenchymal) lung diseases. *Pediatr Pulmonol*. 2015 Apr;50(4):410–9.
50. Thouvenin G, Nathan N, Epaud R, Clement A. Diffuse parenchymal lung disease caused by surfactant deficiency: dramatic improvement by azithromycin. *BMJ Case Rep*. 2013;2013.
51. Hayes D Jr, Lloyd EA, Fitch JA, Bush A. ABCA3 Transporter Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(8):807.
52. Campo I, Luisetti M, Griese M, Trapnell BC, Bonella F, Grutters J, et al. Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Aug 31;11(1):115.
53. Aubertin G, Marguet C, Delacourt C, Houdouin V, Leclainche L, Lubrano M, et al. [Recommendations for pediatric oxygen therapy in acute and chronic settings: needs

assessment, implementation criteria, prescription practices and follow-up]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* 2012 May;19(5):528–36.

54. Clement A, de Blic J, Epaud R, Galeron L, Nathan N, Hadchouel A, et al. Management of children with interstitial lung diseases: the difficult issue of acute exacerbations. *Eur Respir J.* 2016 Dec;48(6):1559–63.

55. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax.* 2008;63 Suppl 5:v1-58.

56. Liu J-R, Xu X-F, Zhou C-J, Yang H-M, Zhao S-Y. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia due to gastroesophageal reflux. *Pediatrics.* 2015 Jun;135(6):e1510-1513.

57. Andersen C, Mellekjær S, Hilberg O, Bendstrup E. NT-proBNP <95 ng/l can exclude pulmonary hypertension on echocardiography at diagnostic workup in patients with interstitial lung disease. *Eur Clin Respir J.* 2016;3:32027.

58. Olson AL, Brown KK, Swigris JJ. Understanding and optimizing health-related quality of life and physical functional capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Patient Relat Outcome Meas.* 2016;7:29–35.

59. Dournes G, Grodzki D, Macey J, Girodet P-O, Fayon M, Chateil J-F, et al. Quiet Submillimeter MR Imaging of the Lung Is Feasible with a PETRA Sequence at 1.5 T. *Radiology.* 2015 Jul;276(1):258–65.

60. Soares JJ, Deutsch GH, Moore PE, Fazili MF, Austin ED, Brown RF, et al. Childhood interstitial lung diseases: an 18-year retrospective analysis. *Pediatrics.* 2013 Oct;132(4):684–91.

