

# e.CPAP

CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE & D'ALLERGOLOGIE  
PÉDIATRIQUE / 2020

## Détresse respiratoire du nouveau-né à terme : place de la génétique en 2020

**Nadia Nathan**

Service de Pneumologie pédiatrique

Centre de référence des maladies respiratoires rares RespiRare

Inserm UMR\_S933 : Maladies génétiques d'expression pédiatrique

Hôpital Armand Trousseau, Paris

**RespiRare**  
Centre de référence  
des maladies respiratoires rares

**SORBONNE  
UNIVERSITÉ**

**Inserm**  
Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

Hôpitaux  
Universitaires  
Est Parisien  
**TROUSSEAU  
LA ROCHE-GUYON**

ASSISTANCE  
PUBLIQUE  **HÔPITAUX  
DE PARIS**



CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE & D'ALLERGOLOGIE  
**PÉDIATRIQUE / 2020**

---

- Conflits d'intérêt : non

# DRNN à terme

- 3 à 4% des nouveaux-nés

## Causes fréquentes

- Détresse respiratoire transitoire et inhalation de liquide clair
- Infection materno-foetale
- Inhalation méconiale
- Epanchement (pneumothorax et pneumomédiastin ; chylothorax)

# DRNN à terme

- 3 à 4% des nouveaux-nés

## Causes fréquentes

- Détresse respiratoire transitoire et inhalation de liquide clair
- Infection materno-foetale
- Inhalation méconiale
- Epanchement (pneumothorax et pneumomédiastin ; chylothorax)

## Causes rares

- Cardiovasculaires
  - Cardiopathie congénitale
  - Retard à la baisse des pressions pulmonaires
- Pulmonaires
  - Malformations
    - Hernie de coupole diaphragmatique
    - Atrésie de l'œsophage
    - MAKP
    - Autres
  - Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)
  - Dyskinésie ciliaire primitive (DCP) / Mucoviscidose
  - Anomalies diffuses du développement pulmonaire
- ORL : atrésie des choanes, autre malformation
- Neuromusculaires

# DRNN à terme

- 3 à 4% des nouveaux-nés

## Causes fréquentes

- Détresse respiratoire transitoire et inhalation de liquide clair
- Infection materno-foetale
- Inhalation méconiale
- Epanchement (pneumothorax et pneumomédiastin ; chylothorax)

## Causes rares

- Cardiovasculaires
  - Cardiopathie congénitale
  - Retard à la baisse des pressions pulmonaires
- Pulmonaires
  - Malformations
    - Hernie de coupole diaphragmatique
    - Atrésie de l'œsophage
    - MAKP
    - Autres
  - Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)
  - Dyskinésie ciliaire primitive (DCP) / Mucoviscidose
  - Anomalies diffuses du développement pulmonaire
- ORL : atrésie des choanes, autre malformation
- Neuromusculaires

# DRNN à terme

- 3 à 4% des nouveaux-nés

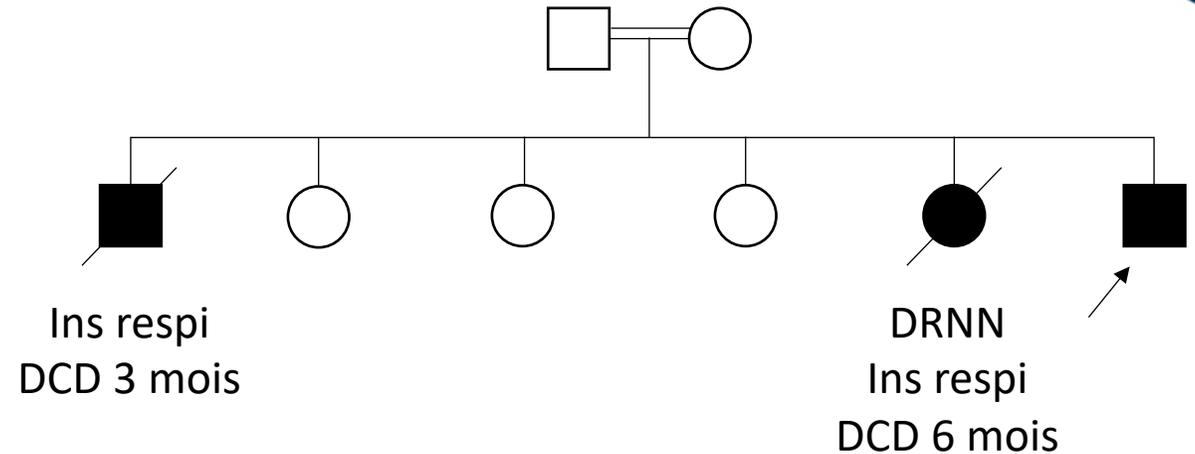
## Causes fréquentes

- Détresse respiratoire transitoire et inhalation de liquide clair
- Infection materno-fœtale
- Inhalation méconiale
- Epanchement (pneumothorax et pneumomédiastin ; chylothorax)

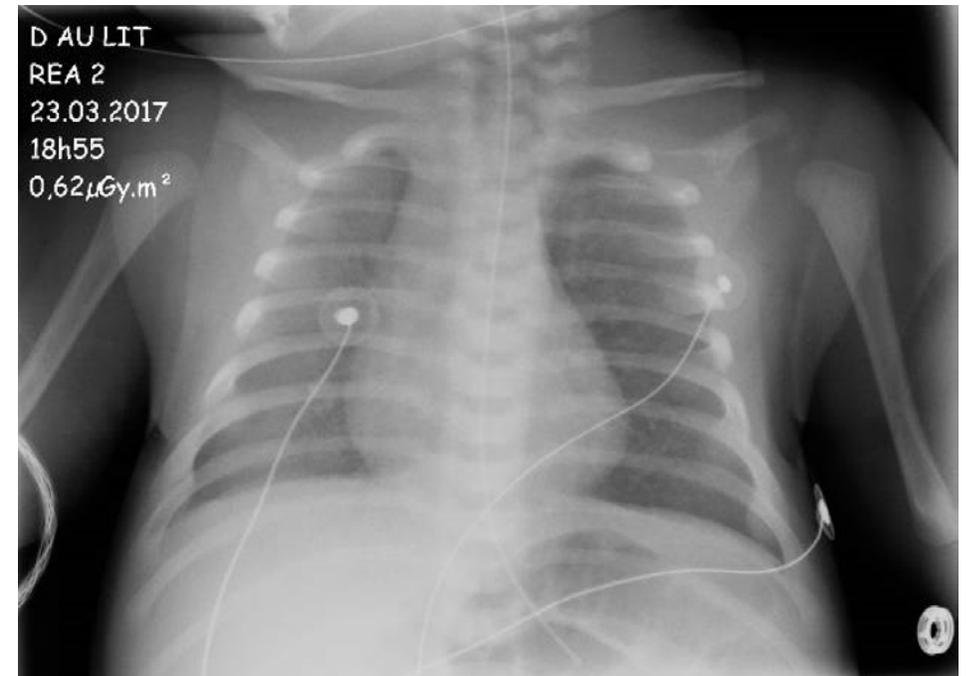
## Causes rares

- Cardiovasculaires
  - Cardiopathie congénitale
  - Retard à la baisse des pressions pulmonaires
- Pulmonaires
  - Malformations
    - Hernie de coupole diaphragmatique
    - Atrésie de l'œsophage
    - MAKP
    - Autres
  - Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)
  - Dyskinésie ciliaire primitive (DCP) / Mucoviscidose
  - Anomalies diffuses du développement pulmonaire
- ORL : atrésie des choanes, autre malformation
- Neuromusculaires

## Mustafa



- Parents consanguins
- Origine Afghanistan
- 39 SA, grossesse normale
- Eutrophe
- DRNN à H8, signes de lutte, oxygénorequérance, CPAP, dégradation respiratoire
- HTAP
- Transfert en réanimation



## Mustafa

- Pas d'infection
- Pas de malformation
- Pas d'atteinte extra-respiratoire
  
- TDM

⇒ PID néonatale  
⇒ Laquelle ?



## Classification des PID de l'enfant

PID d'exposition	PID liée à une maladie systémique	PID liée à un dysfonctionnement du parenchyme pulmonaire	PID spécifique du NRS
Pneumopathie d'hypersensibilité	Connectivite	Maladie du surfactant pulmonaire	Hyperplasie des cellules neuroendocrines
Exposition médicamenteuse, toxique, radique	Vascularite	Hémorragie alvéolaire diffuse	Glycogénose interstitielle pulmonaire
	Granulomatose (sarcoïdose)	Pneumopathie à éosinophiles	Anomalies diffuses du développement pulmonaire
	Maladie métabolique	Maladies lymphatiques Infections virales	

# Classification des PID de l'enfant

**PID d'exposition**

Pneumopathie d'hypersensibilité  
Exposition médicamenteuse, toxique, radique

**PID liée à une maladie systémique**

Connectivite  
Vascularite  
Granulomatose (sarcoïdose)

Maladie métabolique

**PID liée à un dysfonctionnement du parenchyme pulmonaire**

Maladie du surfactant pulmonaire  
Hémorragie alvéolaire diffuse  
Pneumopathie à éosinophiles  
Maladies lymphatiques  
Infections virales

**PID spécifique du NRS**

Hyperplasie des cellules neuroendocrines  
Glycogénose interstitielle pulmonaire  
Anomalies diffuses du développement pulmonaire

Pour : Consanguinité  
Contre : Début néonatal  
Pas d'HSM  
Pas d'hypotonie

# Classification des PID de l'enfant

**PID d'exposition**

Pneumopathie d'hypersensibilité  
Exposition médicamenteuse, toxique, radique

**PID liée à une maladie systémique**

Connectivite  
Vascularite  
Granulomatose (sarcoïdose)  
Maladie métabolique

**PID liée à un dysfonctionnement du parenchyme pulmonaire**

Maladie du surfactant pulmonaire  
Hémorragie alvéolaire diffuse  
Pneumopathie à éosinophiles  
Maladies lymphatiques  
Infections virales

**PID spécifique du NRS**

Hyperplasie des cellules neuroendocrines  
Glycogénose interstitielle pulmonaire  
Anomalies diffuses du développement pulmonaire

Pour : Consanguinité  
Contre : Début néonatal  
Pas d'HSM  
Pas d'hypotonie

Pour : Consanguinité (SP-B, ABCA3)  
Début néonatal  
Pas d'atteinte extra-respi  
Aspect TDM  
HTAP  
Contre :

# Classification des PID de l'enfant

## PID d'exposition

Pneumopathie d'hypersensibilité

Exposition médicamenteuse, toxique, radique

## PID liée à une maladie systémique

Connectivite

Vascularite

Granulomatose (sarcoïdose)

Maladie métabolique

## PID liée à un dysfonctionnement du parenchyme pulmonaire

Maladie du surfactant pulmonaire

Hémorragie alvéolaire diffuse

Pneumopathie à éosinophiles

Maladies lymphatiques

Infections virales

## PID spécifique du NRS

Hyperplasie des cellules neuroendocrines

Glycogénose interstitielle pulmonaire

Anomalies diffuses du développement pulmonaire

Pour : Consanguinité

Contre : Début néonatal  
Pas d'HSM  
Pas d'hypotonie

Pour : Consanguinité (SP-B, ABCA3)  
Début néonatal  
Pas d'atteinte extra-respi  
Aspect TDM  
HTAP

Contre :

Pour : Début néonatal

Contre : Absence de cardiopathie

Pour : Début néonatal  
HTAP

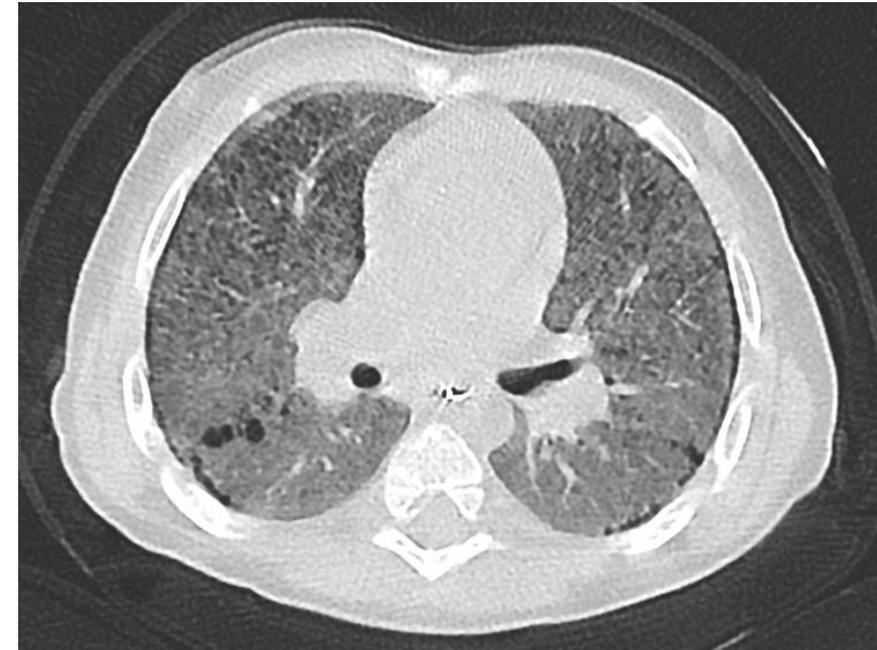
Contre : Pas d'atteinte extra-respi

## Mustafa : comment avancer

- LBA ? Trop risqué
- Biopsie pulmonaire ? Trop risqué

⇒ Analyse génétique :

*Mutation homozygote d'ABCA3*



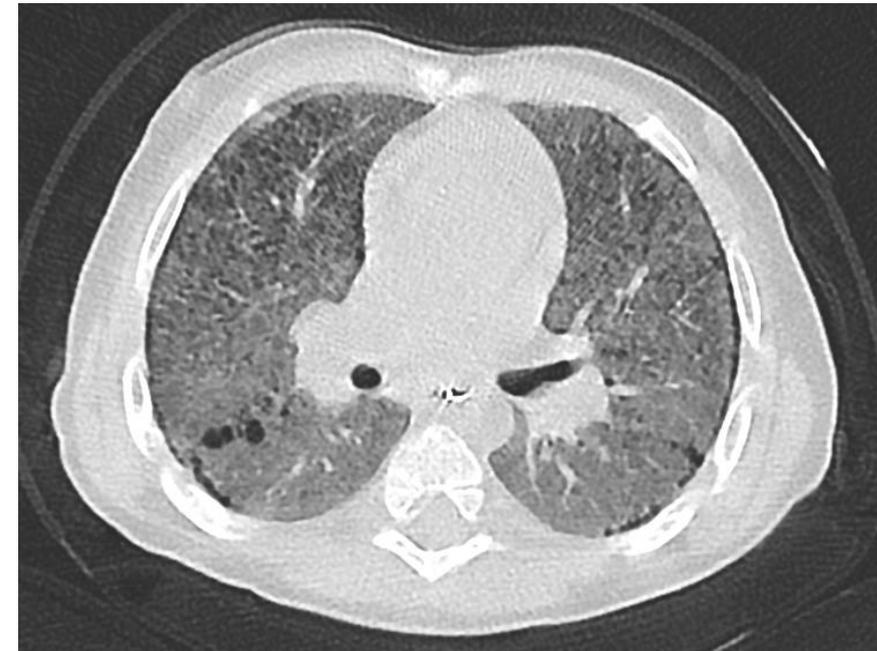
## Mustafa : comment avancer

- LBA ? Trop risqué
- Biopsie pulmonaire ? Trop risqué

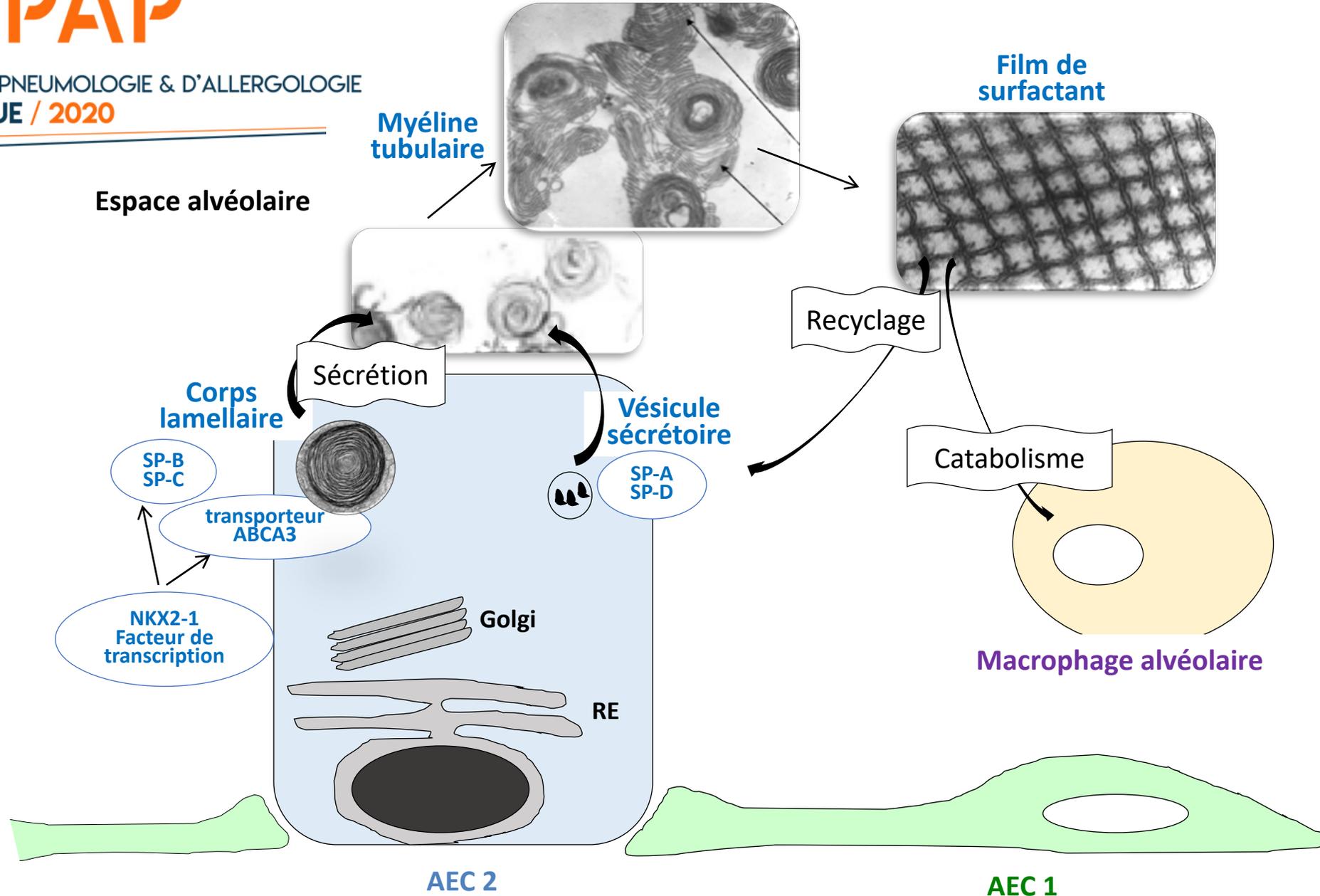
⇒ Analyse génétique :

*Mutation homozygote d'ABCA3*

⇒ Traitement : bolus de corticoïdes IV +++



## Le système du surfactant alvéolaire



## Mutations de *ABCA3*

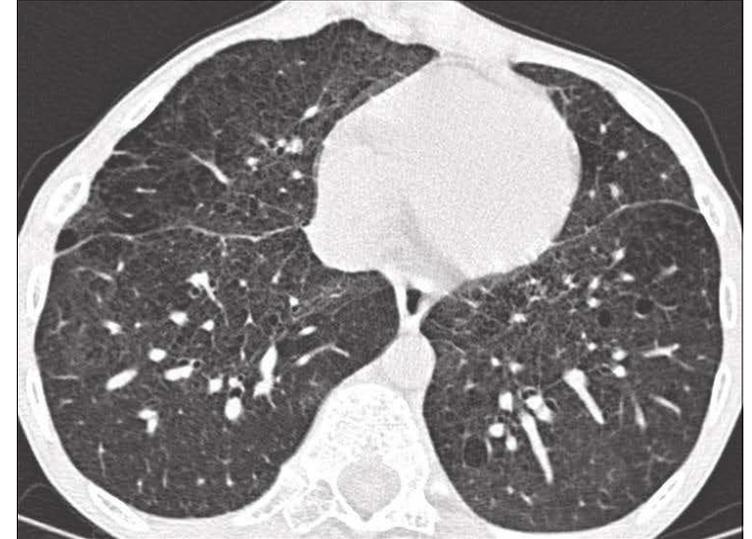
Transporteur lipidique de la famille des ATP binding cassette

- **Transmission** : récessive
- **Clinique**
  - DRNN modérée à sévère
  - HTAP modérée à sévère
- **Radiologie** : verre dépoli diffus
  
- **Evolution** très hétérogène : décès néonatal => PID de l'adulte

3 mois



15 ans

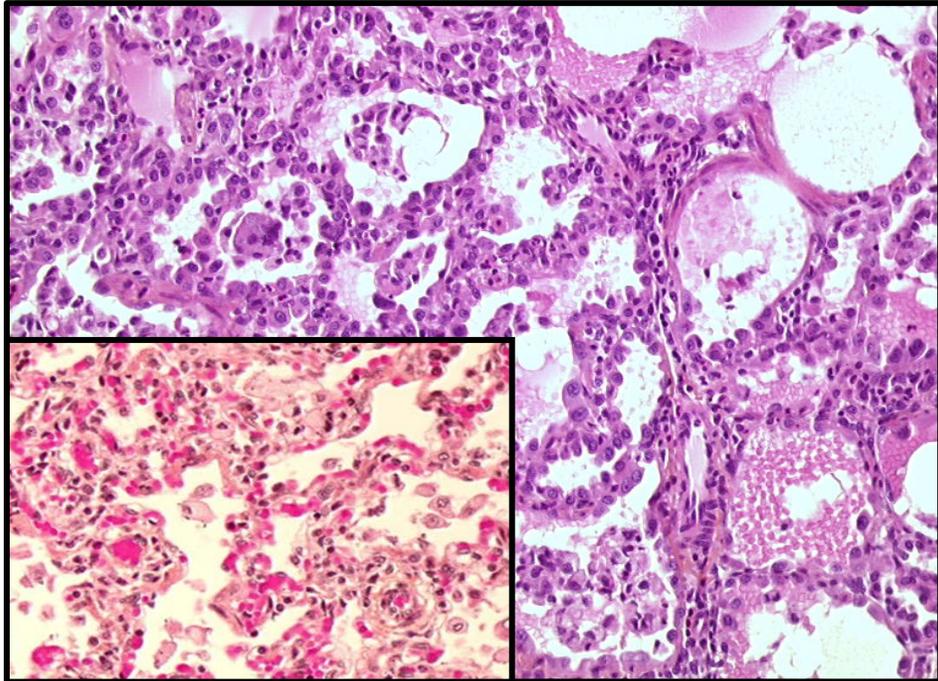


Flamein et al. *Hum Mol Genetics* 2011  
Shulenin et al. *NEJM* 2004

Images du service d'imagerie de Trousseau, Pr Ducou le Pointe

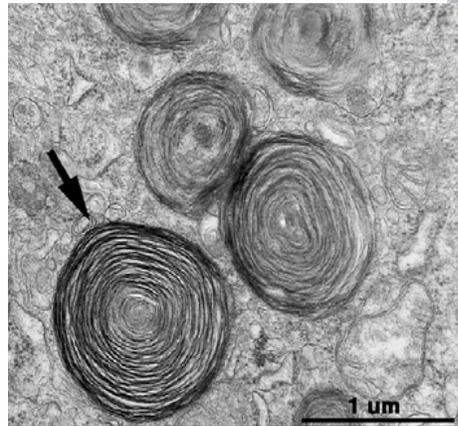
## Mutations de *ABCA3*

- Cloisons alvéolaires épaissies
- Hyperplasie pneumocytaire
- Protéinose alvéolaire
- Inclusions denses en "oeuf au plat"

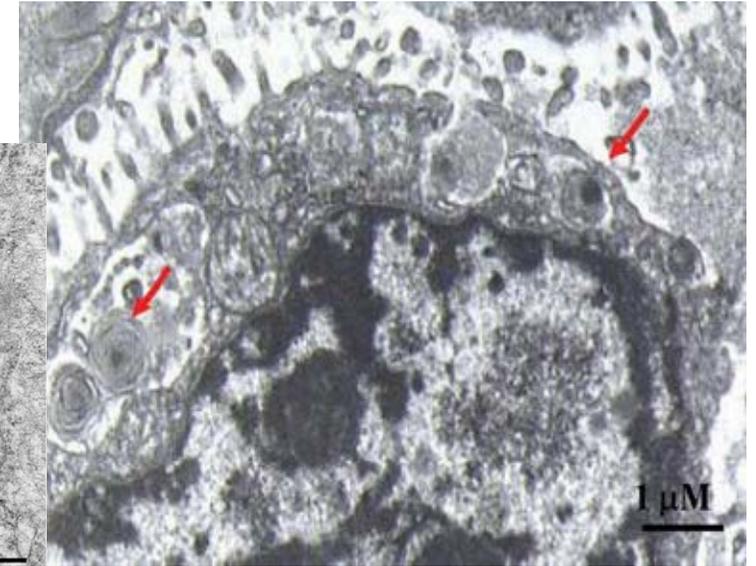


*ABCA3* WT

*ABCA3* muté



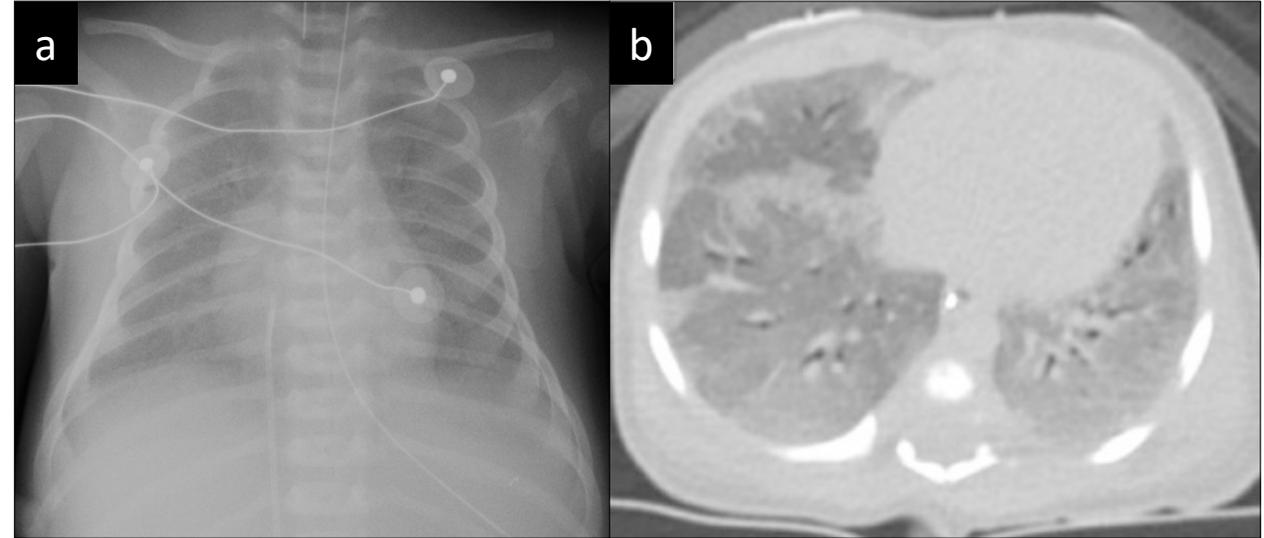
Témoin



Mutation *ABCA3*

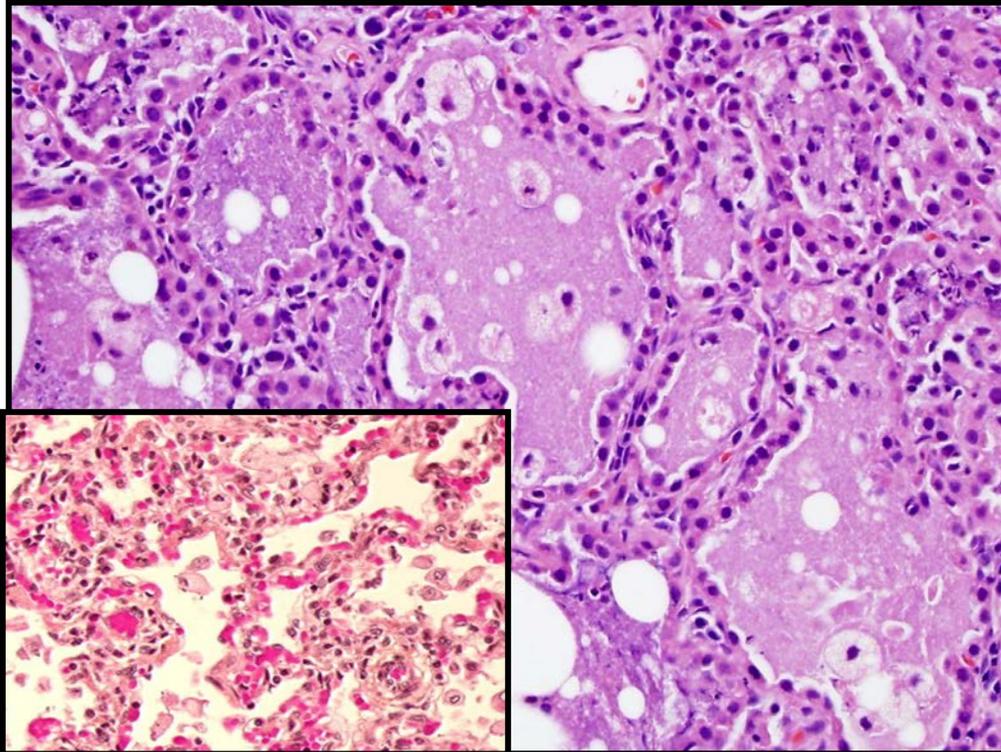
Protéine cruciale pour la conformation du surfactant dans les corps lamellaires

- **Transmission** : recessive
- **Clinique**
  - DRNN sévère
  - HTAP modérée à sévère
- **Radiologie** : opacités en verre dépoli diffuses
  
- **Evolution** le plus souvent fatale



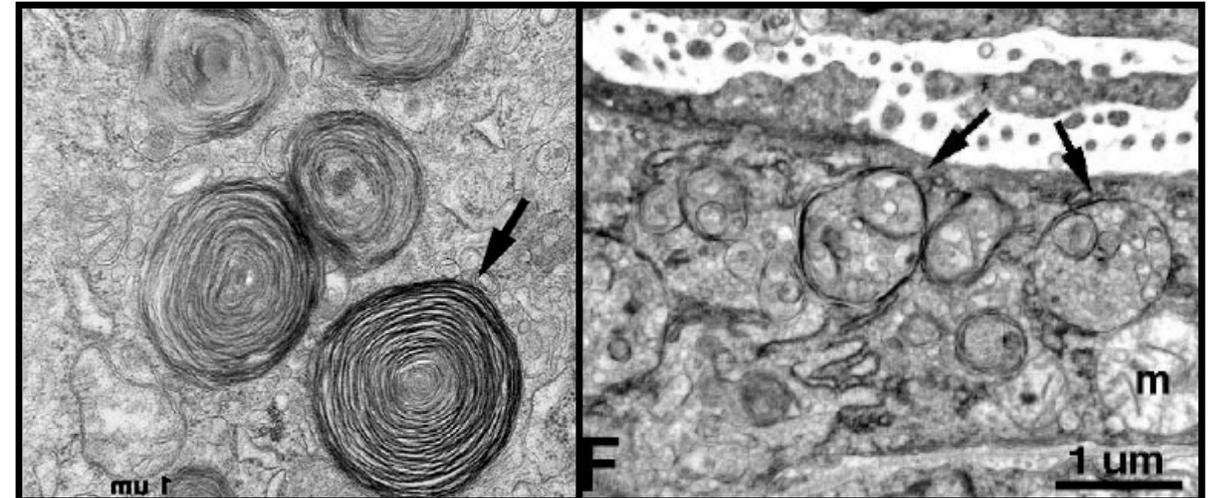
## Mutations de *SFTP*B : Histologie

- Cloisons alvéolaires épaissies
- Hyperplasie pneumocytaire
- Protéinoase alvéolaire
- Anomalie des corps lamellaires en ME



*SFTP*B WT

*SFTP*B muté

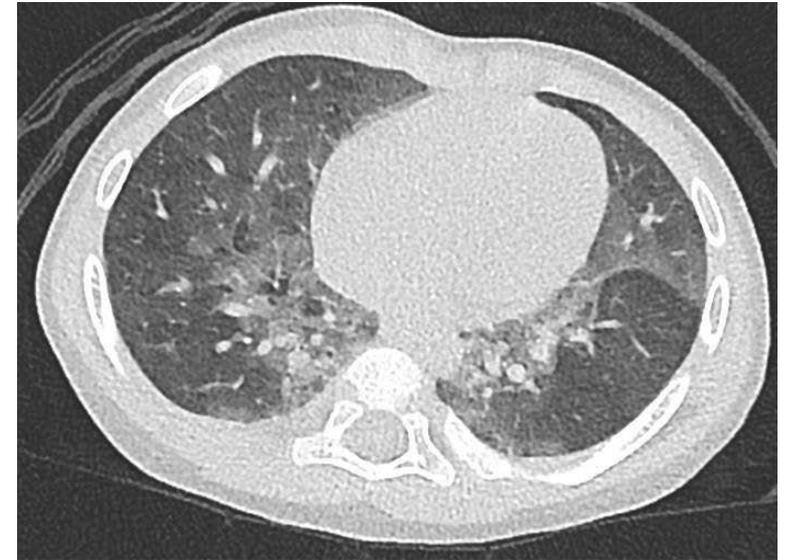


*SFTP*B WT

*SFTP*B muté

Facteur de transmission (TTF1)

- Cérébral (diencéphale)
  - Thyroïdien (thyroglobuline)
  - Pulmonaire (SP-B, SP-C, ABCA3)
- 
- **Transmission** : dominante
  - **Clinique** : sd cerveau poumon thyroïde
    - Détresse respiratoire néonatale modérée +/- HTAP
    - Hypothyroïdie
    - Hypotonie / chorée bénigne
  - **Radiologie** : verre dépoli
  - **Evolution** vers des PID de l'adulte

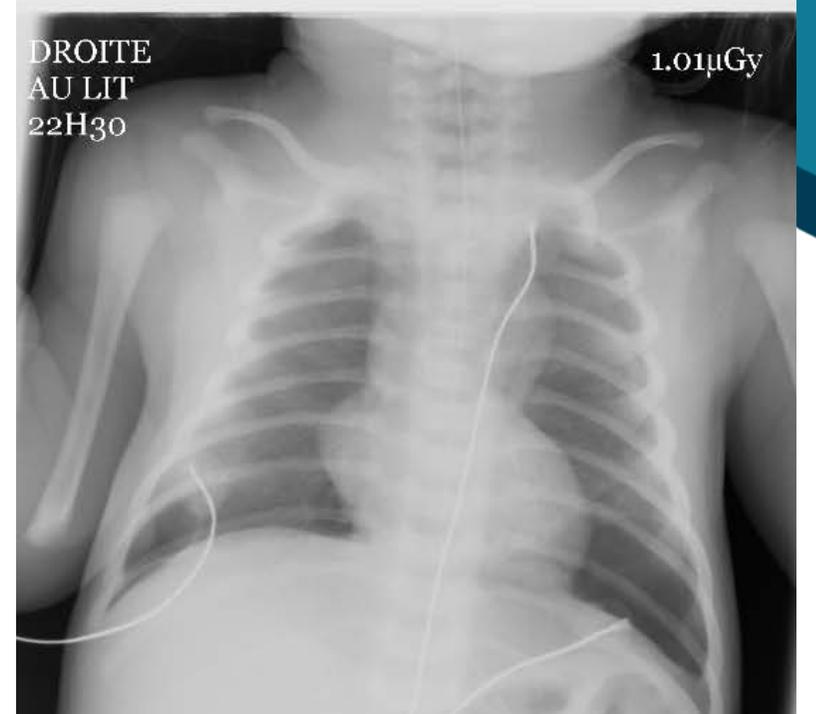


## DRNN à terme

- Penser aux **maladies du surfactant alvéolaire** (ABCA3, SP-B, NKX2-1) si
  - Consanguinité
  - Pas d'atteinte extra-respiratoire
  - Hypothyroïdie périphérique / hypotonie
  - HTAP modérée à sévère
  - Verre dépoli diffus dense
  - Efficacité transitoire du surfactant exogène

## Lola

- Pas de consanguinité, 1<sup>er</sup> enfant du couple
- A terme, grossesse normale
- Eutrophe
- DRNN immédiate
- HTAP non contrôlée
- Hypoxémie réfractaire => ECMO
- Par ailleurs : atrésie duodénale



## Classification des PID de l'enfant

PID d'exposition	PID liée à une maladie systémique	PID liée à un dysfonctionnement du parenchyme pulmonaire	PID spécifique du NRS
Pneumopathie d'hypersensibilité	Connectivite	Maladie du surfactant pulmonaire	Hyperplasie des cellules neuroendocrines
Exposition médicamenteuse, toxique, radique	Vascularite	Hémorragie alvéolaire diffuse	Glycogénose interstitielle pulmonaire
	Granulomatose (sarcoïdose)	Pneumopathie à éosinophiles	Anomalies diffuses du développement pulmonaire
	Maladie métabolique	Maladies lymphatiques Infections virales	

# Classification des PID de l'enfant

PID d'exposition	PID liée à une maladie systémique	PID liée à un dysfonctionnement du parenchyme pulmonaire	PID spécifique du NRS
<p>Pneumopathie d'hypersensibilité</p> <p>Exposition médicamenteuse, toxique, radique</p>	<p>Connectivite</p> <p>Vascularite</p> <p>Granulomatose (sarcoïdose)</p> <p>Maladie métabolique</p>	<p>Maladie du surfactant pulmonaire</p> <p>Hémorragie alvéolaire diffuse</p> <p>Pneumopathie à éosinophiles</p> <p>Maladies lymphatiques</p> <p>Infections virales</p>	<p>Hyperplasie des cellules neuroendocrines</p> <p>Glycogénose interstitielle pulmonaire</p> <p>Anomalies diffuses du développement pulmonaire</p>

Pour : Début néonatal  
 +/- Aspect TDM  
 HTAP

Contre : Atteinte extra-respi  
 Absence de consanguinité

# Classification des PID de l'enfant

PID d'exposition	PID liée à une maladie systémique	PID liée à un dysfonctionnement du parenchyme pulmonaire	PID spécifique du NRS
Pneumopathie d'hypersensibilité	Connectivite	Maladie du surfactant pulmonaire	Hyperplasie des cellules neuroendocrines
Exposition médicamenteuse, toxique, radique	Vascularite	Hémorragie alvéolaire diffuse	Glycogénose interstitielle pulmonaire
	Granulomatose (sarcoïdose)	Pneumopathie à éosinophiles	Anomalies diffuses du développement pulmonaire
	Maladie métabolique	Maladies lymphatiques	
		Infections virales	

Pour : Début néonatal  
+/- Aspect TDM  
HTAP

Contre : Atteinte extra-respi  
Absence de consanguinité

Pour : Début néonatal

Contre : Absence de cardiopathie

Pour : Début néonatal  
HTAP sévère  
Malformation extra-respi  
Imagerie sub-normale

## Lola : comment avancer ?

- Probable anomalie du développement pulmonaire : Pronostic péjoratif
- But = confirmer rapidement le diagnostic / éliminer rapidement une cause curable
- **Biopsie pulmonaire ou analyse moléculaire ?**
- Tout dépend laquelle vous donnera un diagnostic le plus rapidement

**=> Si c'est faisable : les 2**

## Lola : diagnostic

⇒ Analyse génétique

*Mutation hétérozygote de FOXF1*

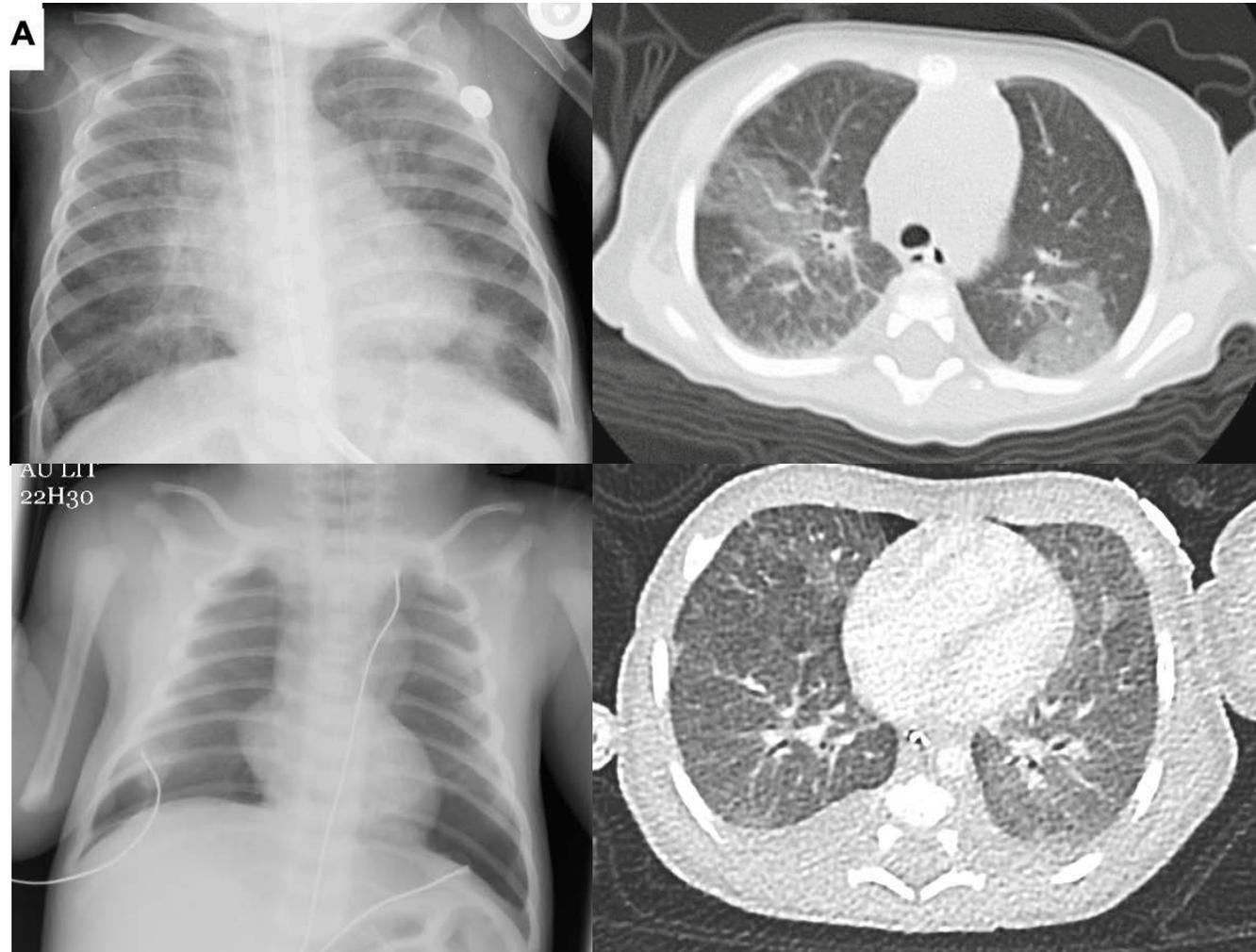
⇒ Dysplasie alvéolo-capillaire

# Dysplasie alvéolo-capillaire avec malalignement des veines pulmonaires (DACMVP)

- **Anomalie du développement pulmonaire**
- **Clinique :**
  - DRNN à terme
  - HTAP sévère (90%) avec hypoxie réfractaire (60%)
  - Atteintes extra-respiratoires (50-80%)
    - Cardiopathies congénitales
    - Malformations ou malrotations digestives
    - Malformations génito-urinaires
    - Situs inversus complet ou non (25%)
- **Evolution** : Survie moyenne 1 mois en USI, quelques cas de survie prolongée

## DACMVP : Imagerie

- Verre dépoli diffus hétérogène
- Normale

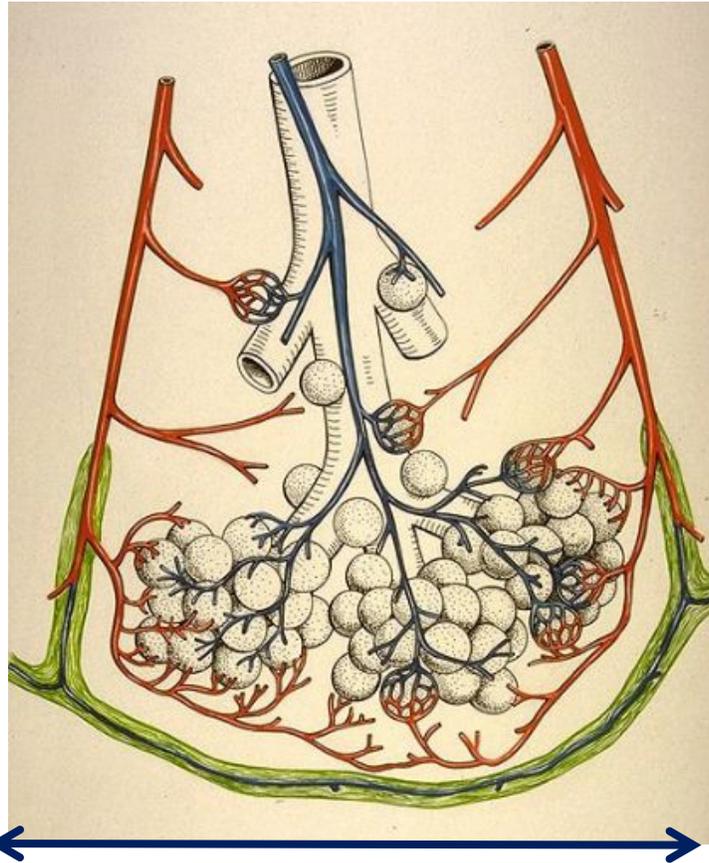


Ito et al. *Eur J Pediatr.* 2015

Szafranski P et al. *Am J Hum Genet.* 2014

Images du service d'imagerie de Trousseau, Pr Ducou le Pointe

# DACMVP : Histologie



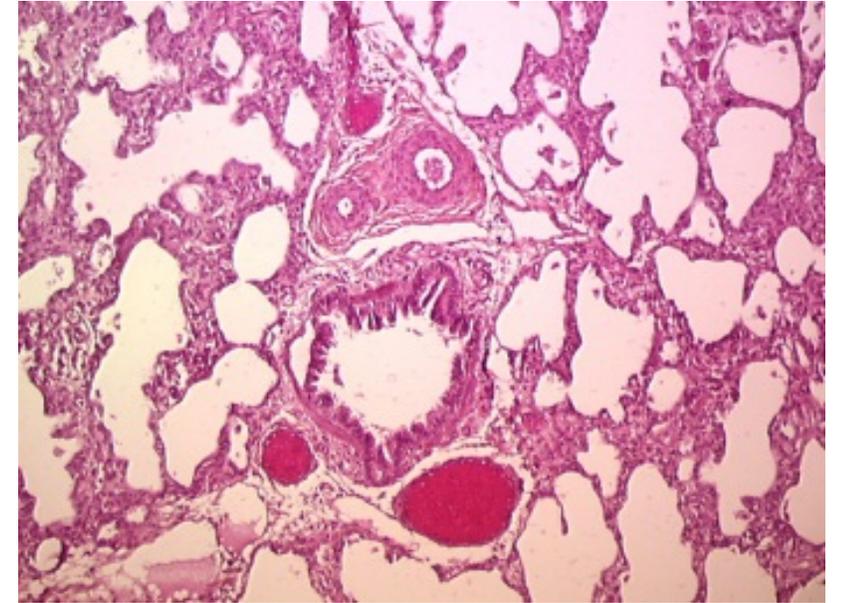
Lobule secondaire : 1-2 cm

## Mal développement vasculaire

Capillaires alvéolaires peu nombreux et positionnés en position centrale

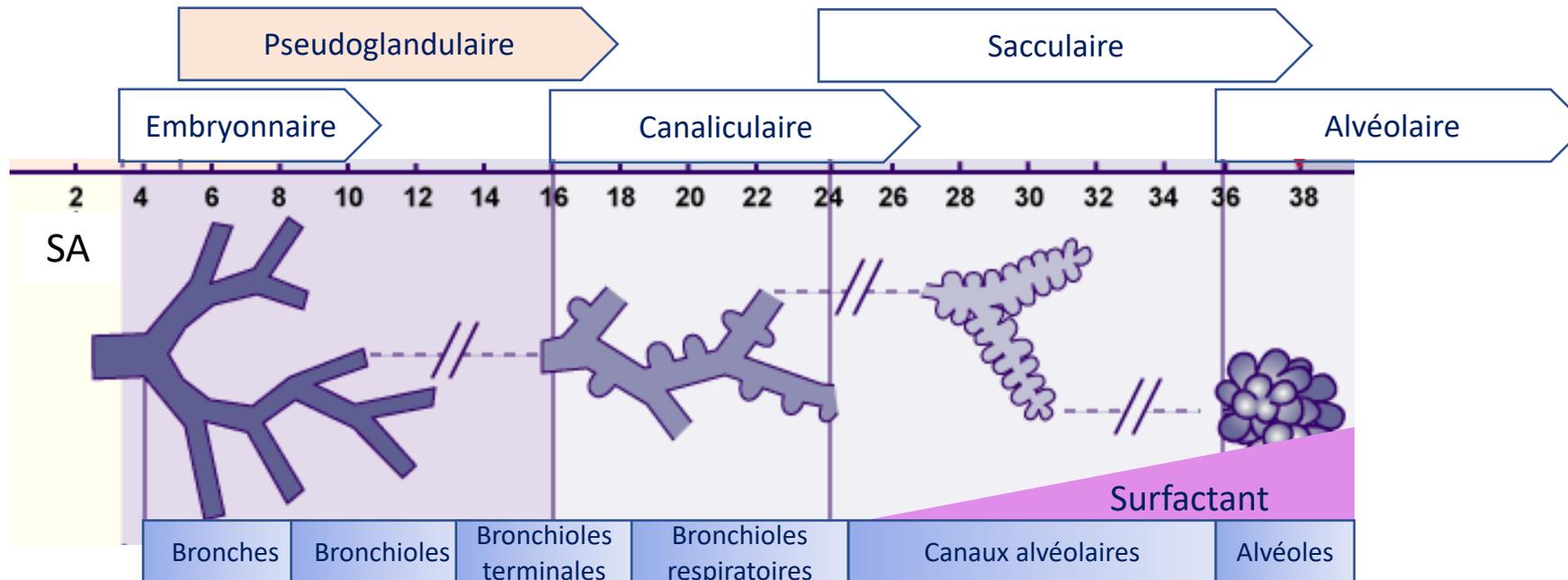
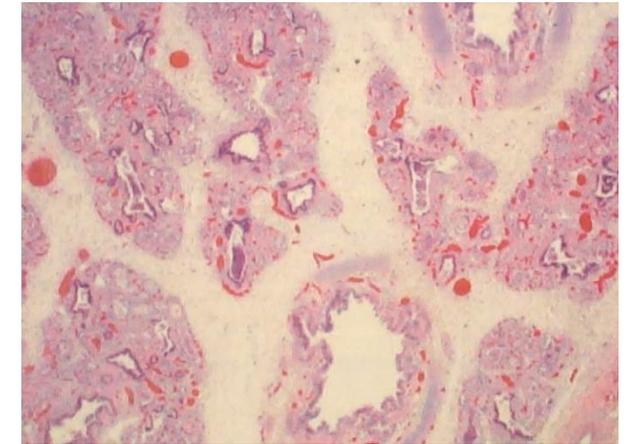
**Malposition des veines pulmonaires dans l'axe bronchovasculaire**

**Mal développement alvéolaire** : parois alvéolaires épaissies



## Autres anomalies du développement pulmonaire : dysplasie acineuse

- Absence de développement alvéolaire
- Pauvreté du lit capillaire



6F>1G

- DRNN à terme
- HTAP
- Hypoxémie réfractaire

Atteintes extra-respiratoires rares

**Imagerie** : poumon dense, peu aéré, hypoplasique

**Evolution** : survie quelques heures à quelques jours en réanimation

## Mutations de TBX4 : Small patella syndrome

### Atteinte osseuse

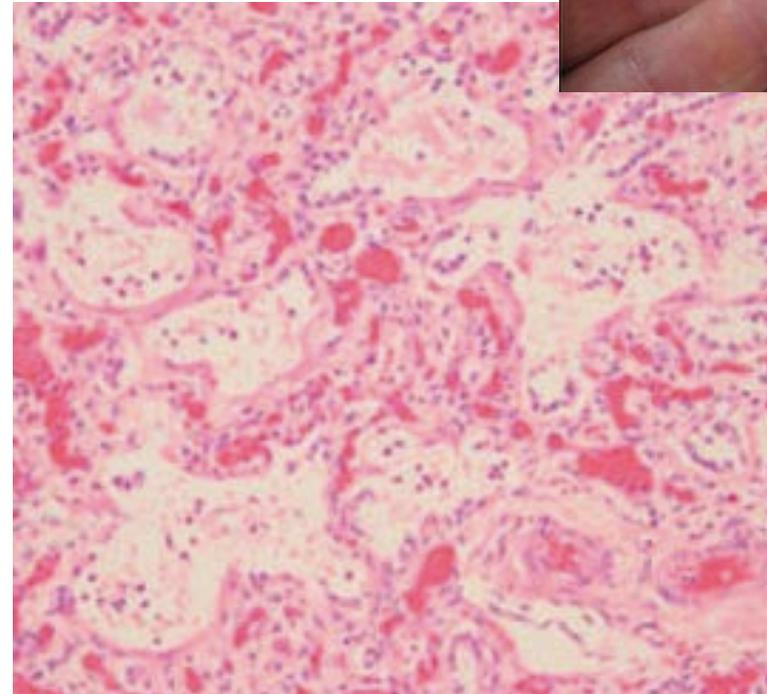
- Membres inférieurs
  - Coxa vara
  - Hypoplasie rotulienne
  - Signe de la tong
- Autres
  - Micrognathisme
  - Os propres du nez plats
  - Fente palatine



# Dysplasie acineuse syndromique

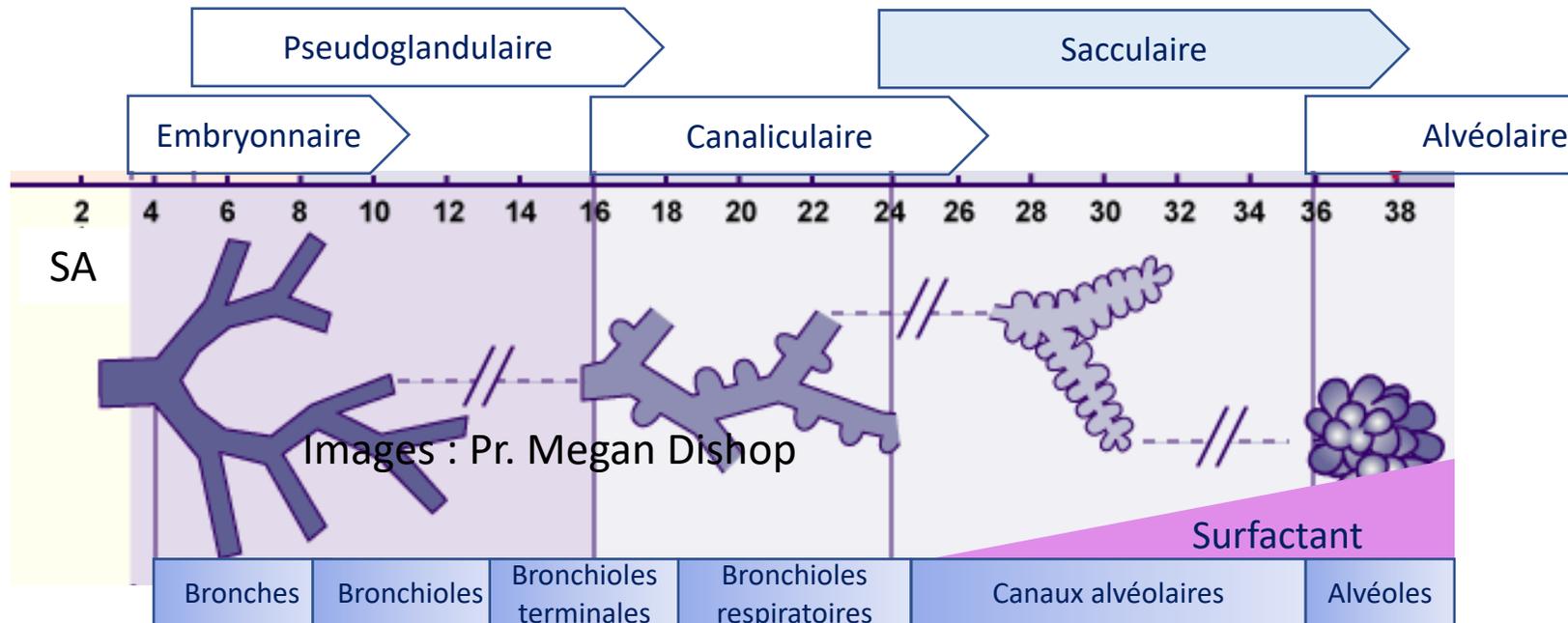
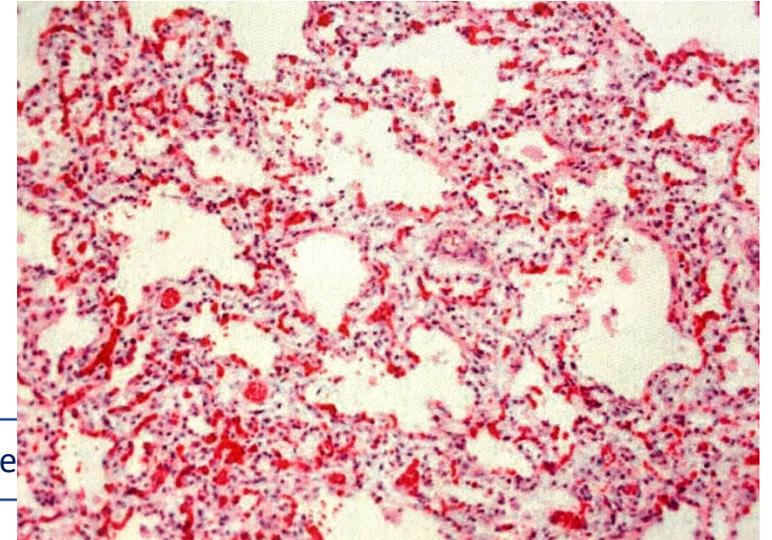
## Mutations de *FGFR2*: Ectrodactylie + dysplasie acineuse

- Mutations homozygotes perte de fonction de l'isoforme 3b



## Autres anomalies du développement pulmonaire : dysplasie alvéolaire congénitale

- Développement acineux incomplet
- Forme d'hypoplasie pulmonaire sévère



**Egalement appelé dysplasie alvéolo-capillaire sans malalignement des veines pulmonaires**

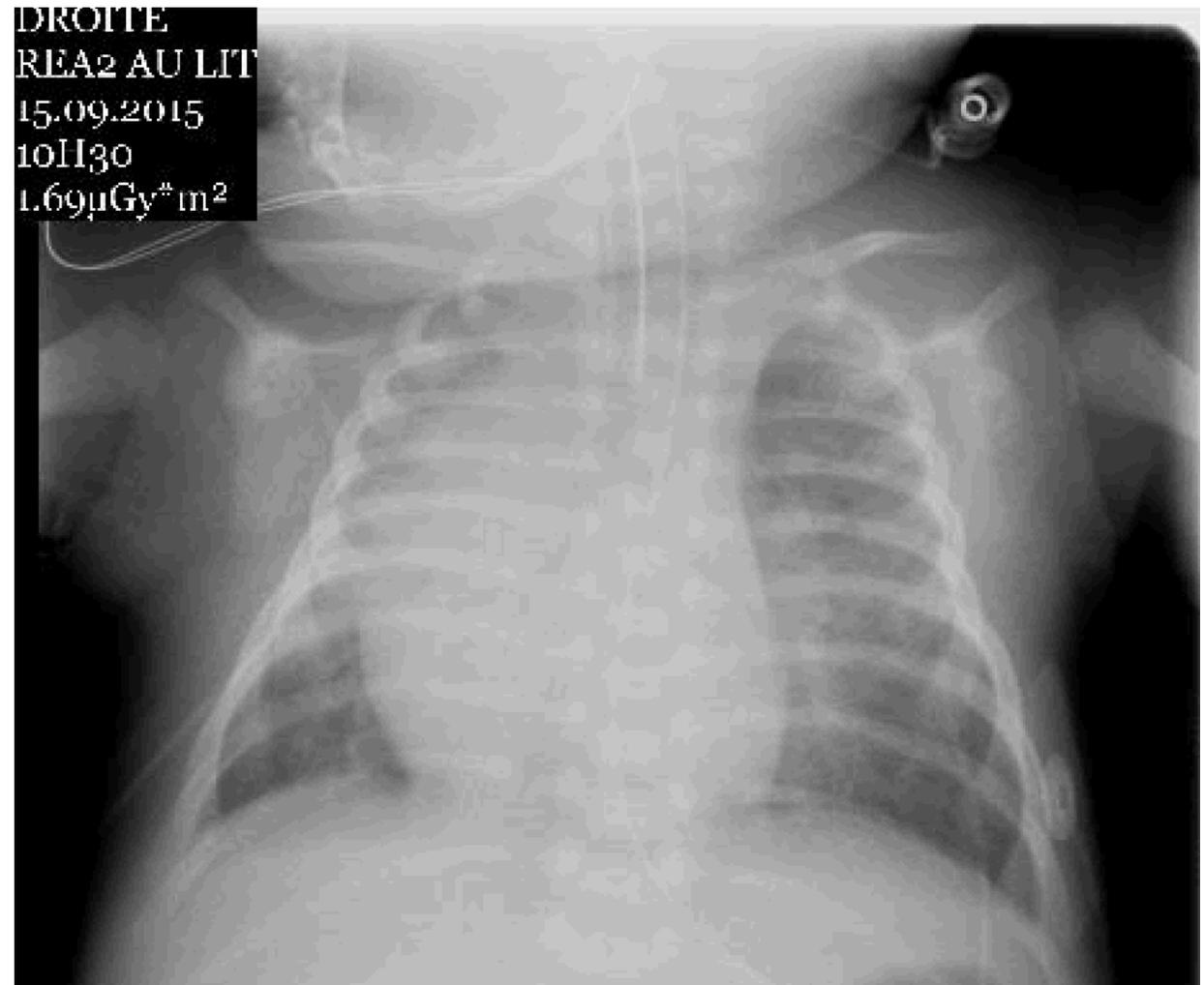
**Clinique** : Détresse respiratoire néonatale à terme

- Hypoxémie réfractaire
- HTAP
- **Evolution** : survie quelques semaines en USI
- Origine génétique non connue

## DRNN et PID

- Penser aux **anomalies du développement pulmonaire** si
  - HTAP sévère au premier plan
  - Atteinte extra-respiratoire
  - Pas d'efficacité surfactant exogène

- Parents non consanguins
- 37 SA, grossesse normale
- Eutrophe
- DRNN immédiate
- Pas d'HTAP
- Transfert en réanimation



- Obstruction nasale immédiate
- Situs inversus
- Analyse génétique ?
  - En Europe pas en 1<sup>ère</sup> intention
  - NO nasal effondré
  - Biopsie nasale : anomalie du complexe central
  - Génétique : mutation *DNAH1*

## DRNN à terme

- Penser aux **DCP** si
  - Consanguinité
  - Rhinite néonatale
  - Situs inversus

## Conclusion (1/2)

### DRNN à terme : indication d'une analyse moléculaire

- En 1<sup>ère</sup> intention si suspicion de :
  - Pathologie du surfactant
  - Anomalie du développement pulmonaire (+/- en même temps que la biopsie pulmonaire)
  - Mucoviscidose
- En seconde intention si suspicion de :
  - DCP
- Dans le cadre d'un protocole de recherche spécifique

## Conclusion (2/2)

### DRNN à terme : intérêt d'une analyse moléculaire néonatale

- Débuter un traitement ciblé
  - Bolus de corticoïdes
- Ne pas prolonger inutilement la réanimation
  - Dysplasies acineuses
  - DAC/MVP
  - SP-B
- Permettre un diagnostic prénatal pour une prochaine grossesse

Un doute ? Retrouvez les dates des RCP-PID sur  
[www.respiFIL.fr](http://www.respiFIL.fr) ou mail à [nadia.nathan@aphp.fr](mailto:nadia.nathan@aphp.fr)

**Service de pneumologie  
Hôpital Trousseau  
Centre de référence des maladies  
respiratoires rares**

Harriet Corvol

Guillaume Aubertin  
Laura Berdah  
Lauren Bitton  
Annick Clement  
Blandine Prevost

Nicolas Richard  
Aline Tamalet  
Jessica Taytard  
Guillaume Thouvenin  
Corinne Troadec

**Service d'anatomopathologie  
Hôpital Trousseau**

Aurore Coulomb L'Hermine

**Service d'imagerie médicale  
Hôpital Trousseau**

Hubert Ducou le Pointe, Chiara Sileo

**Service de génétique moléculaire  
Inserm UMR S933**

Serge Amselem, Marie Legendre