

Pathologie interstitielle pulmonaire du nouveau-né/anomalies du surfactant

SOFFOET du 26/03 : Anomalies pulmonaires de révélation anténatale et néonatale
webinaire zoom de 14h à 17h

Aurore Coulomb, Hôpital A Trousseau AP-HP, Paris

20' = 15h40-16h

ILD : considérations générales

- Maladies rares
- Groupe hétérogène
- Diagnostic difficile, sous estimé
- Classifications évolutives
 - Adulte : \simeq 150 entités
 - Enfant chILD : \simeq 30 entités
- Certains patterns en rapport avec beaucoup d'étiologie : ex NSIP
- Chevauchement d'entités : NSIP/UIP
- Confusion dans la terminologie : PAP, DAD, DIP, HP, NSIP, UIP....

ILD : considérations générales

- ✓ Morbidité et mortalité
- ✓ Détresse respiratoire variable
 - ✓ Modéré, sévère, réfractaire
 - ✓ Immédiate ou retardée > 24h
- ✓ Hypertension pulmonaire
- ✓ Pris en charge en réanimation :
ECMO
- ✓ Maladie curable :
 - ✓ Bolus de corticoïdes
 - ✓ Corticoïdes interbolus
 - ✓ Hydroxychloroquine,
 - ✓ Azithromycine
 - ✓ Arrêt soins/décès
 - ✓ Transplantation pulmonaire
 - ✓ Conseil génétique

Approche multidisciplinaire : néonatalogiste, réanimateur, pneumopédiatre, radiologue, généticien, pathologiste

Evolution des classifications des ILD

Adult classifications

- 1969, 1st classification by Liebow and Carrington
- 1997, Katzenstein
- 2002, ATS/ERS: Diffuse parenchymal lung diseases DLPD of known causes, Idiopathic interstitial pneumonias, Granulomatous DPLD (sarcoidosis), Other forms of DPLD (eosinophilic pneumonia, LCH, LAM....)
- 2008, nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), Travis WB
- 2013 ATS-ERS classification

Pediatric classifications

- 2004, ERS Task Force on paediatric lung disease and related clinical data
- 2007, North American paediatric hospitals: experience for diffuse disease in infants less than 2 years of age, including clinical and pathologic
- 2013, chILD Research Network classification

2013, chILD Research Network classification

1/ Disorders more prevalent in infancy :

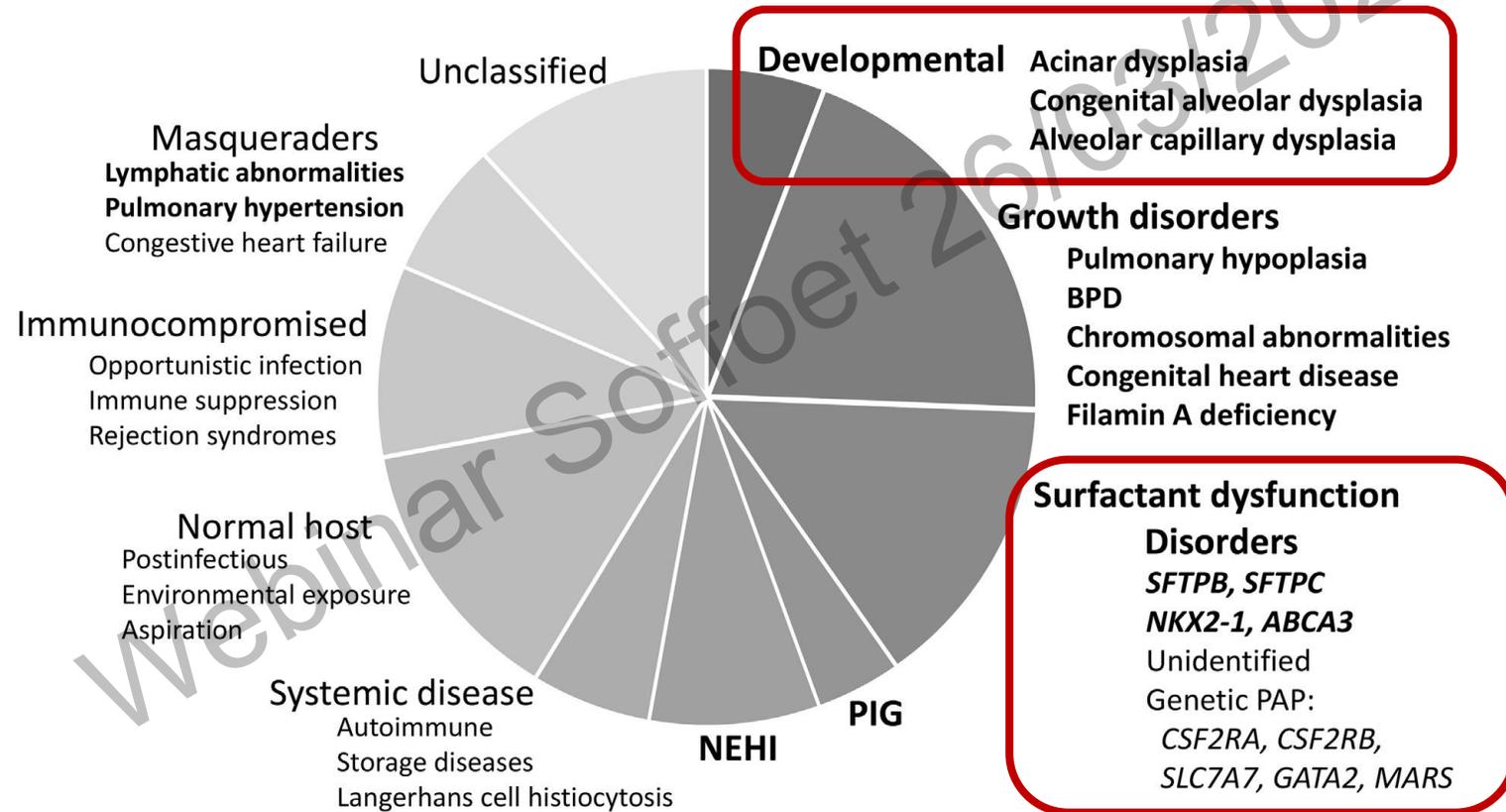
- A/ **Diffuse developmental disorders** : Acinar dysplasia, Congenital alveolar dysplasia, **Alveolar–capillary dysplasia with pulmonary vein misalignment FOXF1**
- B/ **Growth abnormalities** : Pulmonary hypoplasia, Chronic neonatal lung disease, Structural pulmonary changes with chromosomal abnormalities, Associated with congenital heart disease in chromosomally normal children
- C/ Specific conditions of undefined etiology : Pulmonary interstitial glycogenosis, Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy
- D/ **Surfactant dysfunction mutations and related disorders** : **SPFTB, SPFTC, ABCA3, NKX2-1** Others with histology consistent with surfactant dysfunction disorder without a yet recognized genetic disorder

3/ Unclassified : end-stage disease, nondiagnostic biopsies, and those with inadequate material

2/ Disorders not specific to infancy

- A/ Disorders of the normal host : Infectious and postinfectious processes, Disorders related to environmental agents (hypersensitivity pneumonia, toxic inhalation), Aspiration syndromes, Eosinophilic pneumonia
- B/ Disorders related to systemic disease processes : Immune-related disorders, Storage disease, Sarcoidosis, Langerhans cell histiocytosis, Malignant infiltrates
- C/ Disorders of the immunocompromised host : Opportunistic infection, Disorders related to therapeutic intervention., Disorders related to transplantation and rejection syndromes, Diffuse alveolar damage of unknown etiology
- D/ Disorders masquerading as interstitial disease

Classification des pneumopathies interstitielles diffuses du nouveau-né

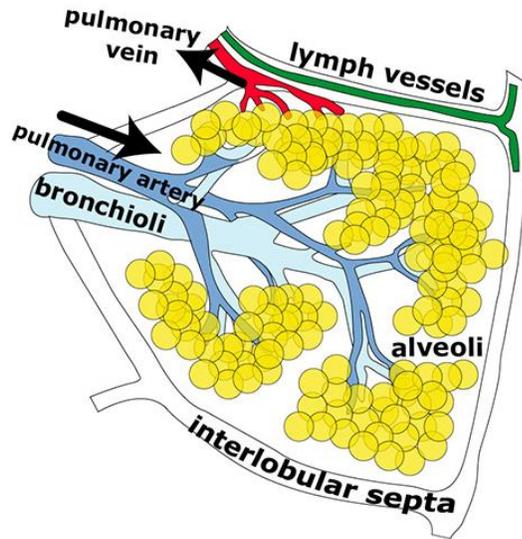


Classification des pneumopathies interstitielles diffuses de l'enfant

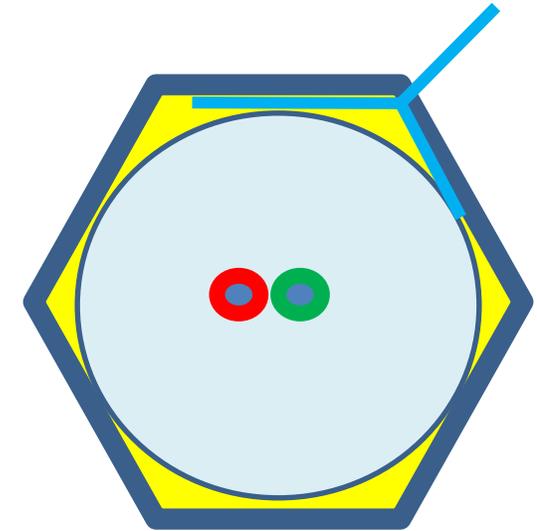
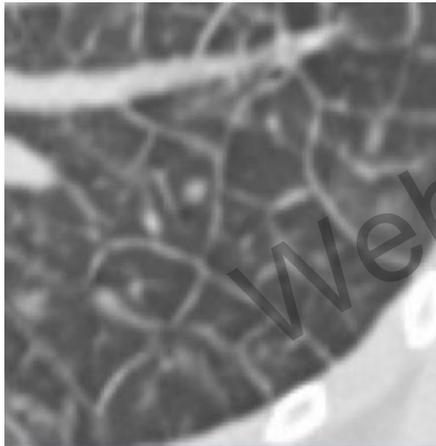
Table 1. Diagnosis approaches of pediatric ILD.

ILD related to exposure/environment insults	ILD related to systemic diseases processes	ILD related to lung primary parenchyma dysfunctions	ILD specific to infancy
Hypersensitivity pneumonitis	Connective tissue diseases	Surfactant disorders	Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy
Medication, Drugs Radiation exposure	Vasculitis	Diffuse alveolar hemorrhages	Pulmonary interstitial glycogenosis
	Granulomatous disorders	Eosinophilic lung diseases	Diffuse developmental disorders
	Metabolic disorders	Lymphatic disorders	
		Viral infections	

lobule secondaire = Faible grandissement

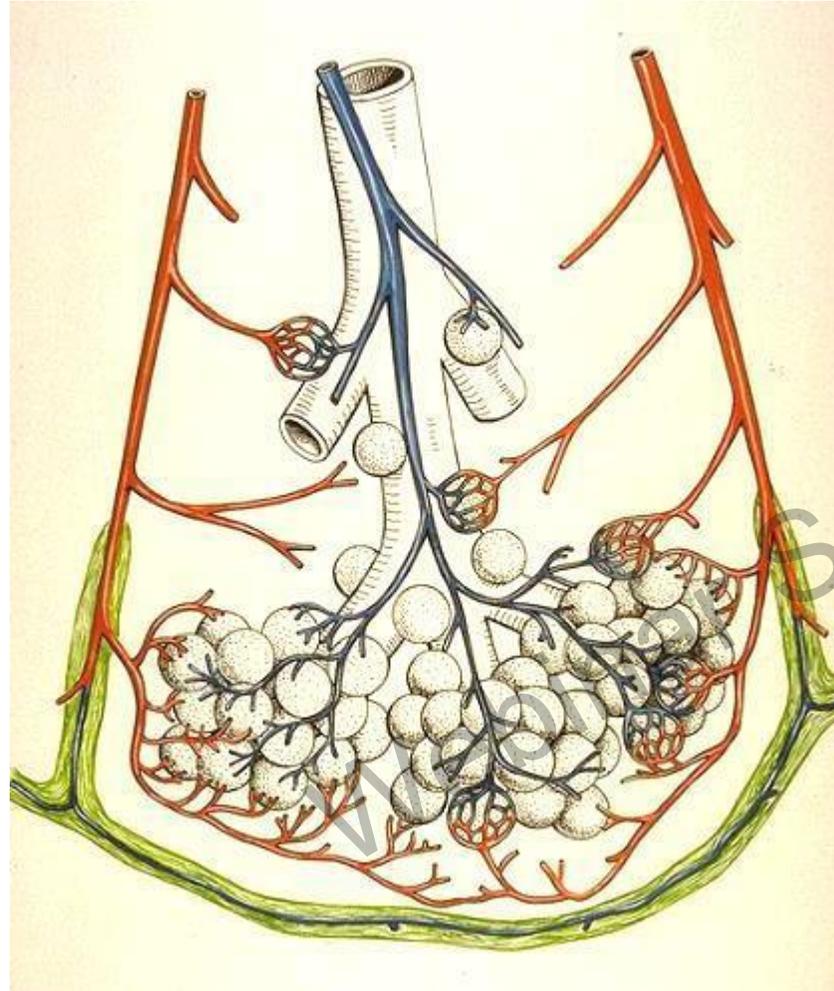


- Distal to a terminal bronchial
- Smallest lung unit surrounded by connective tissue septa
- 1-2cm, 30-50 primary lobules
- Primary lobule = Pathology



Small airways + pulmonary interstitium + alveoli + pneumocytes + vessels + pleura + gas

Faible grandissement = vue du lobule secondaire

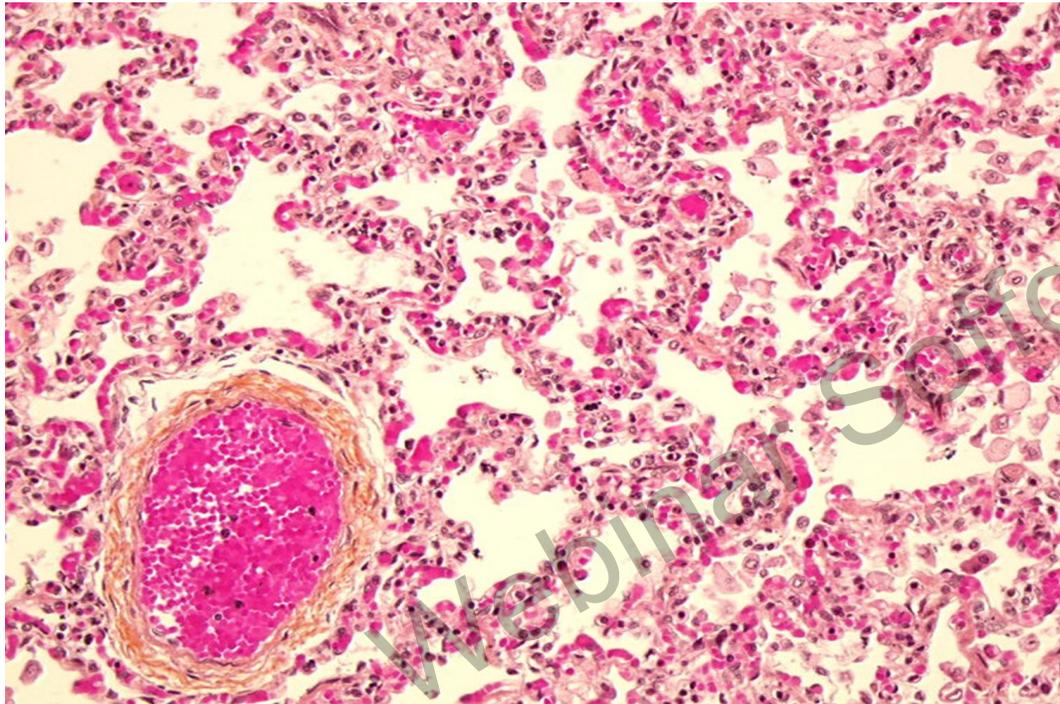


1-2 cm (visible au TDM) si les septa sont épaissis

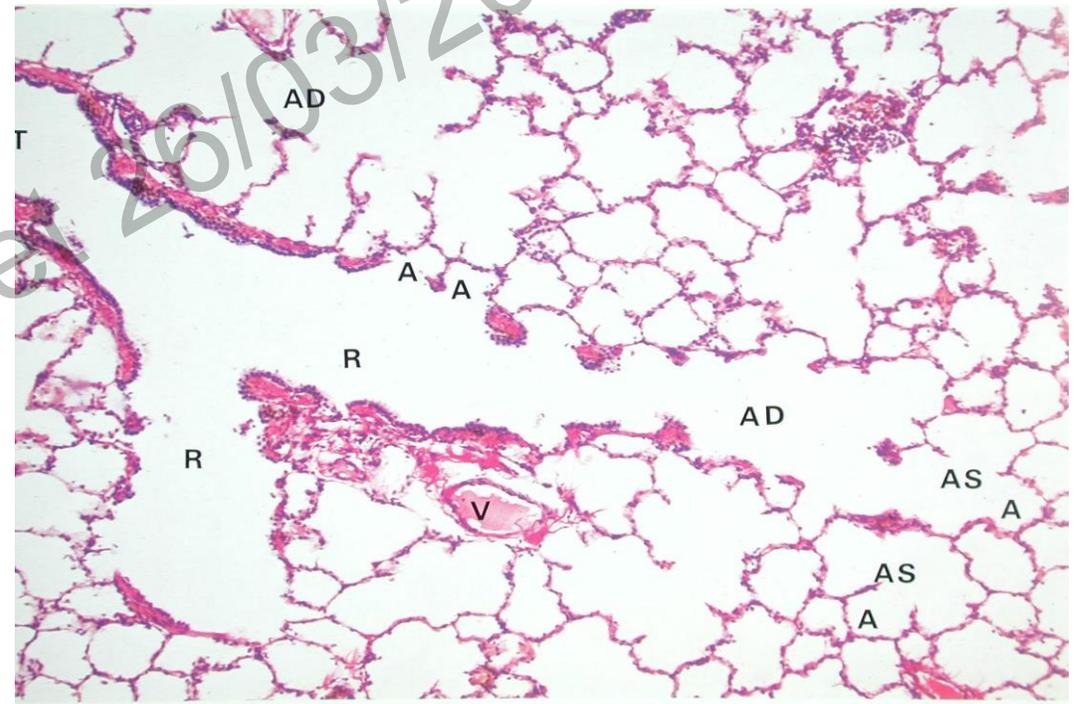
A partir d'une **bronchiole terminale**

- Plus petite unité pulmonaire entourée par un tissu conjonctif (septa)
- 1 lobule secondaire = 30-50 lobules primaires
- **Vascularisation artérielle** au centre du lobule
- **Vascularisation veineuse** à la périphérie du lobule
- Shunts physiologiques intra-pulmonaires entre les circulations pulmonaires et bronchiques

Histologie pulmonaire : lobule secondaire



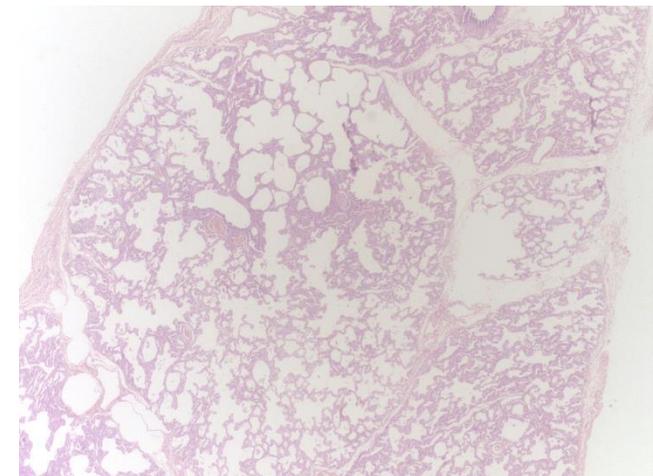
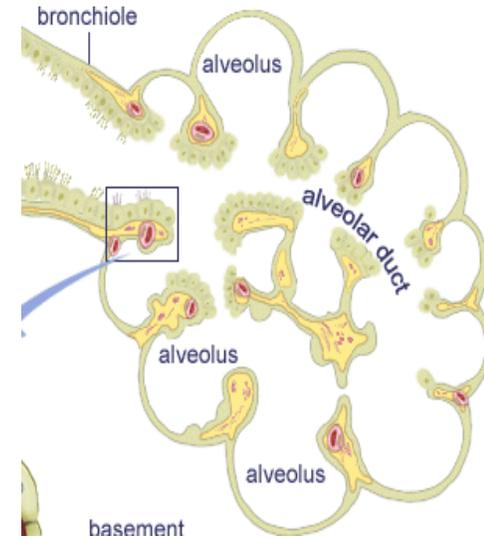
Nourrisson



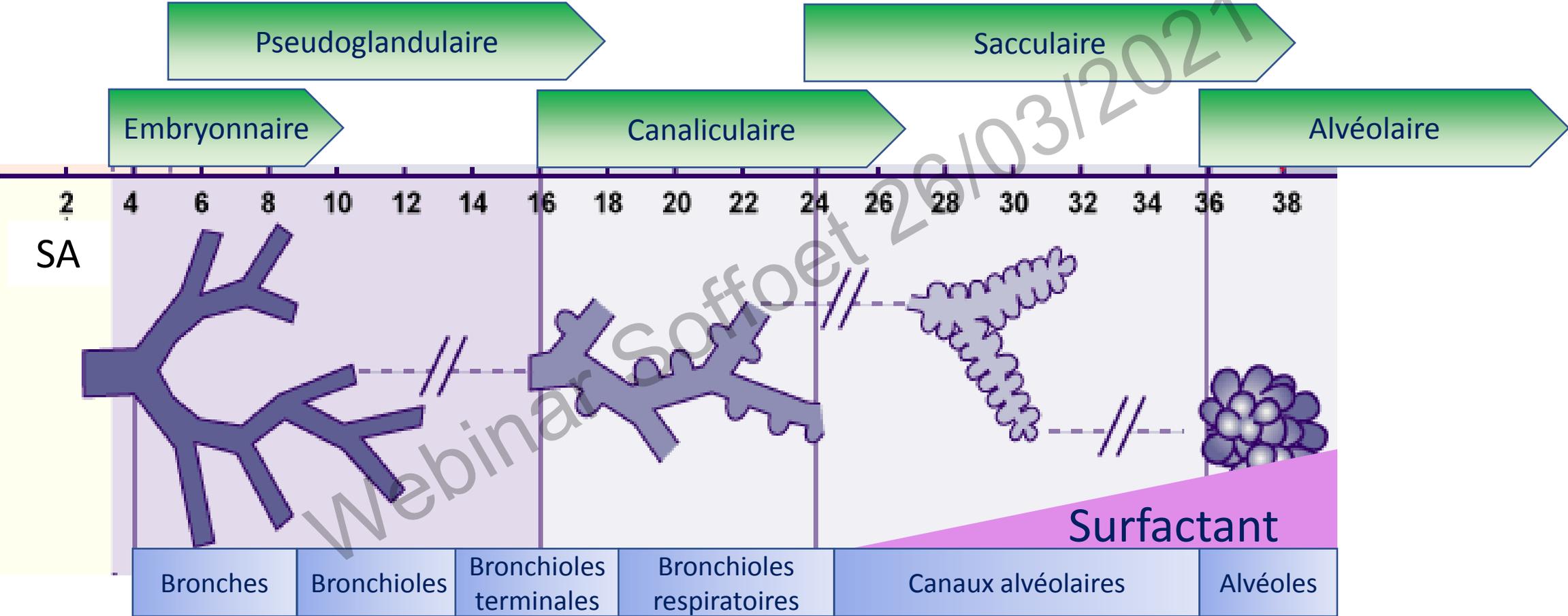
Adulte

Prise en charge du prélèvement pulmonaire pour faciliter l'évaluation des anomalies interstitielles

- Gronfler les prélèvements pulmonaires I (biopsies chirurgicales, lobectomies, pneumonectomies) avec du fixateur dans une petite seingue avec une aiguille (20G)
- Fixation: 1h - overnight
- Section pour obtenir la plus grande surface pour évaluer l'architecture au faible grossissement

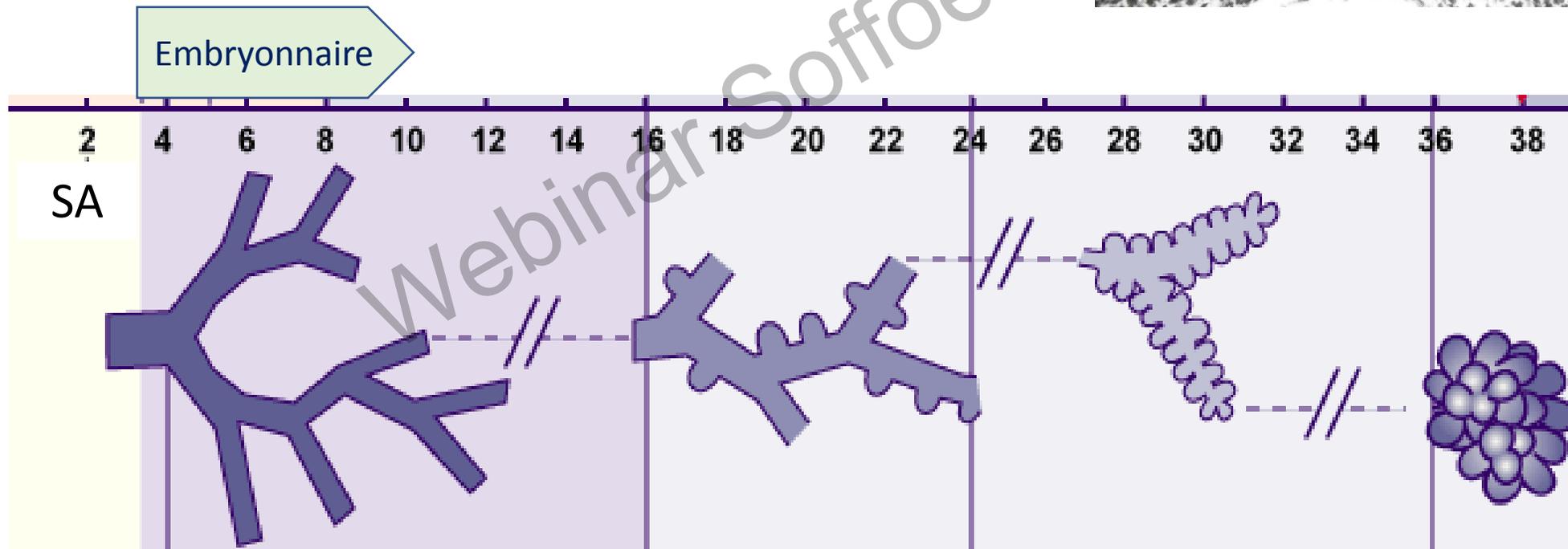
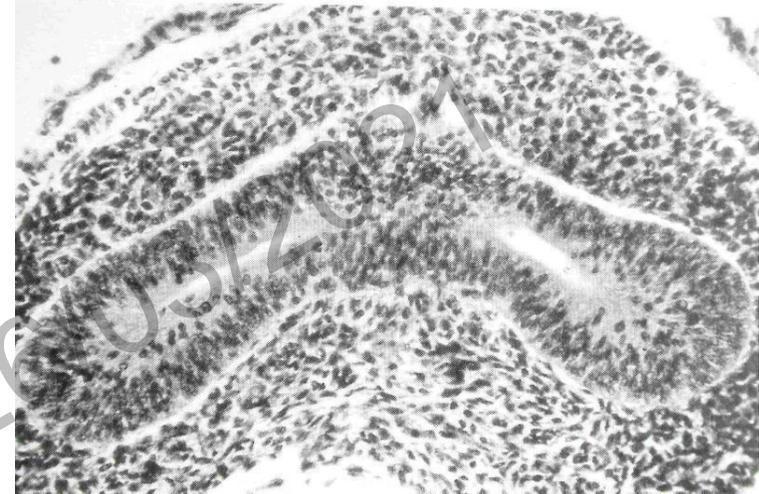


Développement du parenchyme pulmonaire



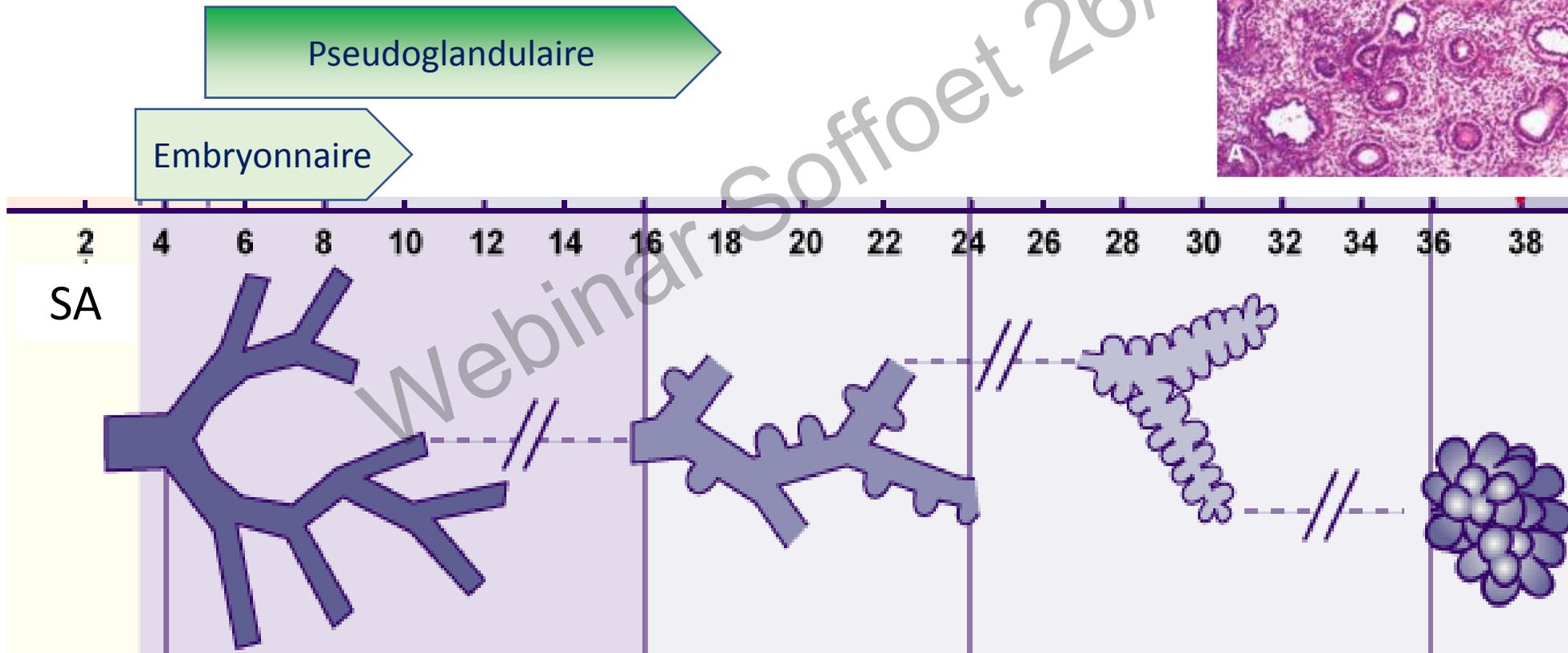
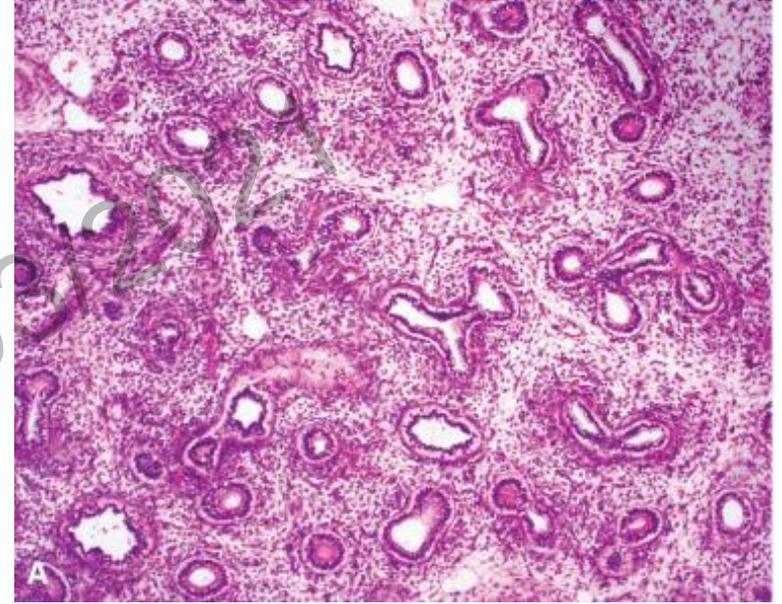
Malformations du stade embryonnaire

- **Létales**
 - Agénésie pulmonaire totale
 - Agénésies et sténoses laryngo-trachéales
- **Autres**
 - Laryngo-trachéomalacies
 - Malformations bronchiques
 - Kystes lobaires congénitaux



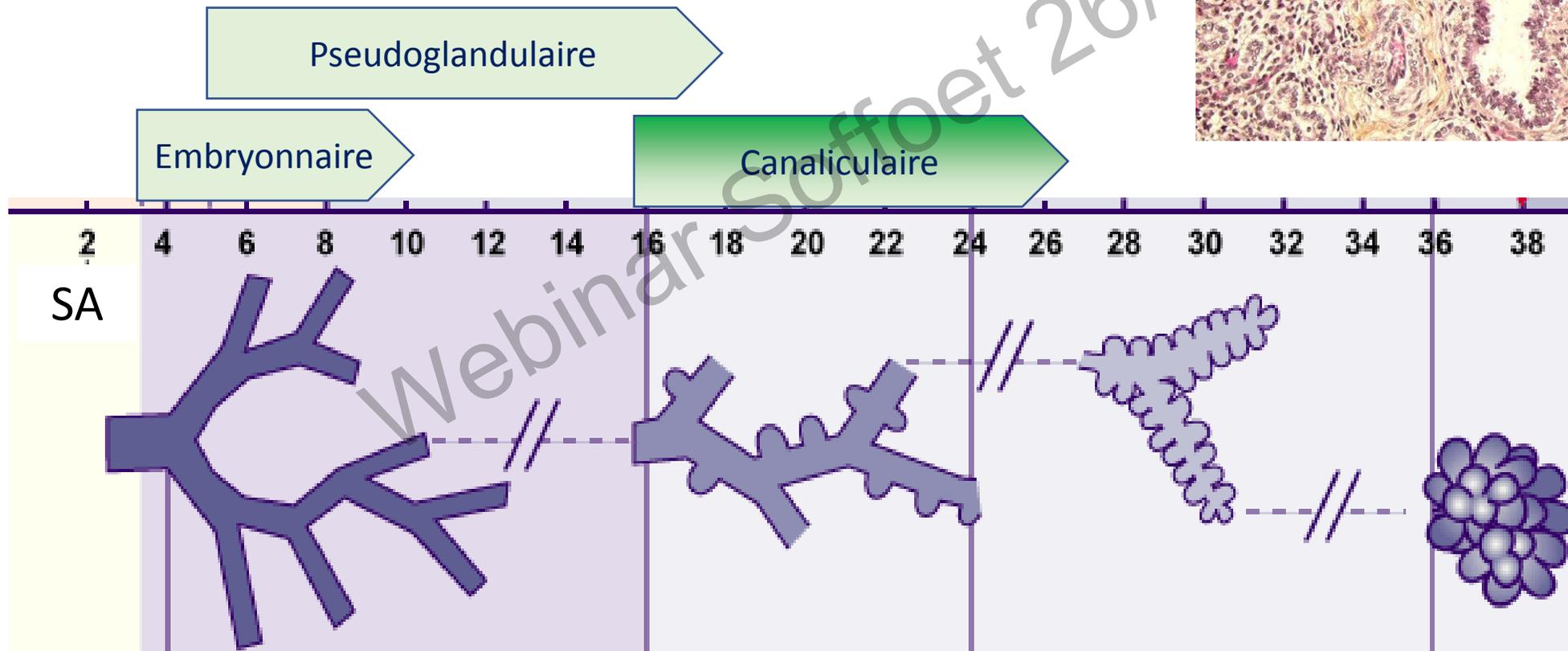
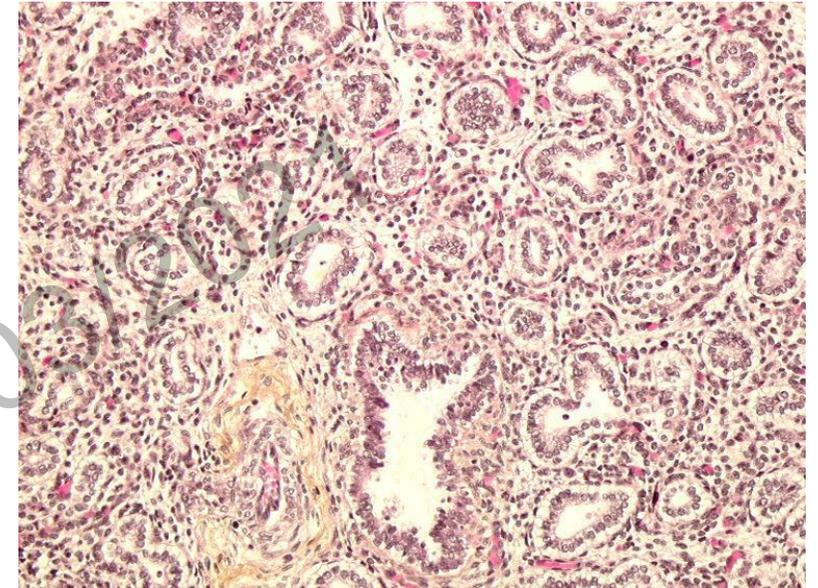
Malformations du stade pseudoglandulaire

- **Localisées**
 - Malformation adénomatoïde kystique
 - Séquestration pulmonaire
- **Diffuses**
 - **Dysplasie acineuse**
 - Hypoplasie pulmonaire
 - Lymphangiectasie pulmonaire

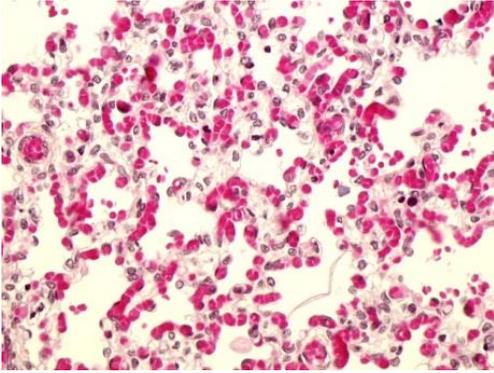


Malformations du stade canaliculaire

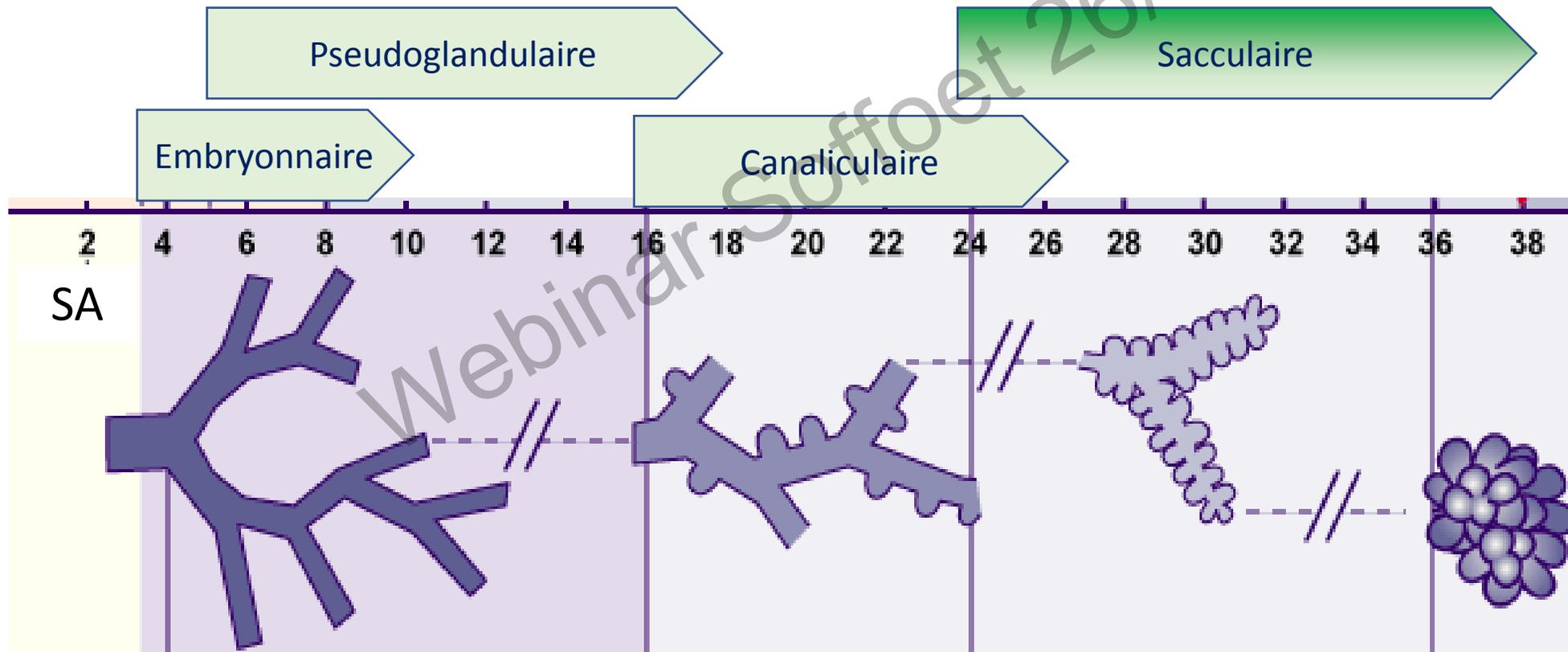
- Hypoplasies pulmonaires
- **Dysplasie alvéolaire congénitale**
- **Dysplasie alvéolo-capillaire avec malalignement des veines**
- MMH, DBP



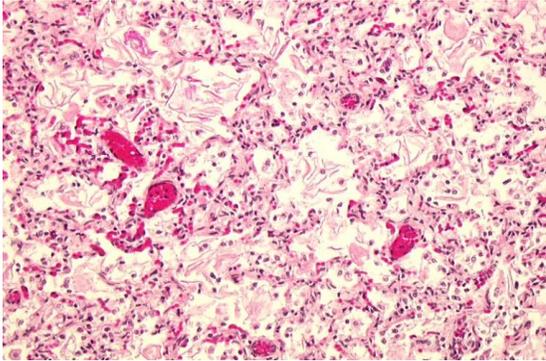
Malformations du stade sacculaire



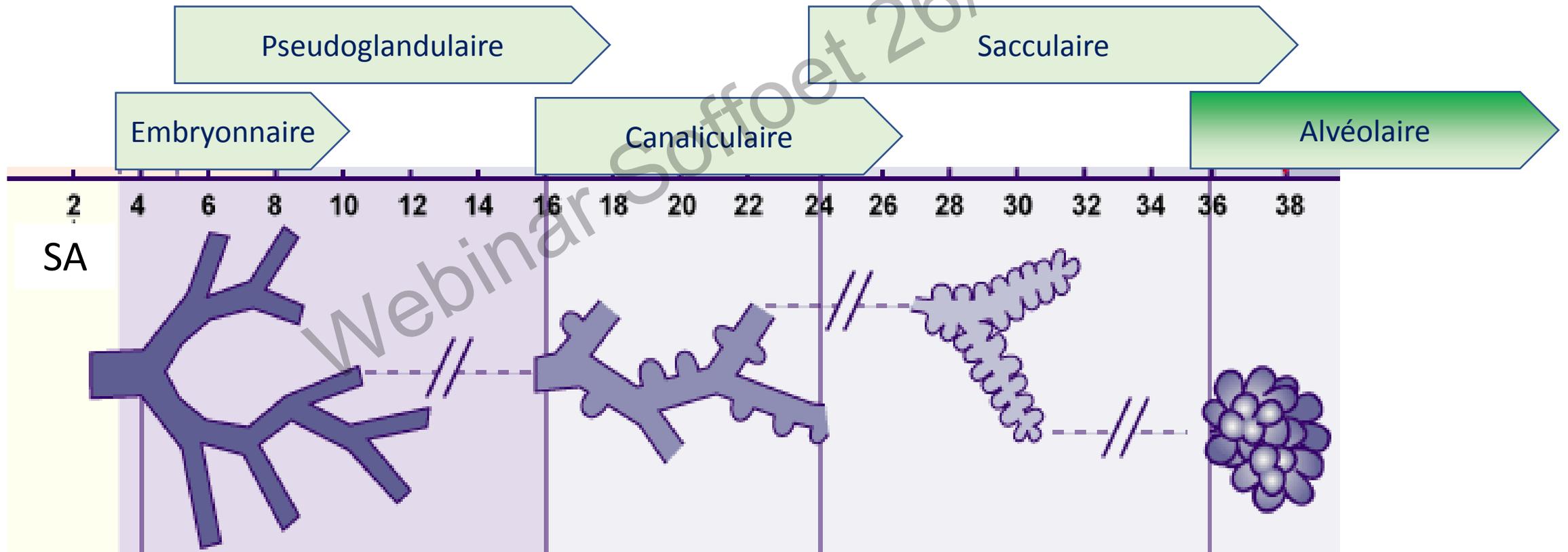
- Hypoplasie pulmonaire
- **Dysplasie alvéolaire congénitale**
- **Dysplasie alvéolo-capillaire avec malalignement des veines**
- Emphysème lobaire congénital
- MMH, DBP



« Malformations » du stade alvéolaire



Maladies du surfactant pulmonaire



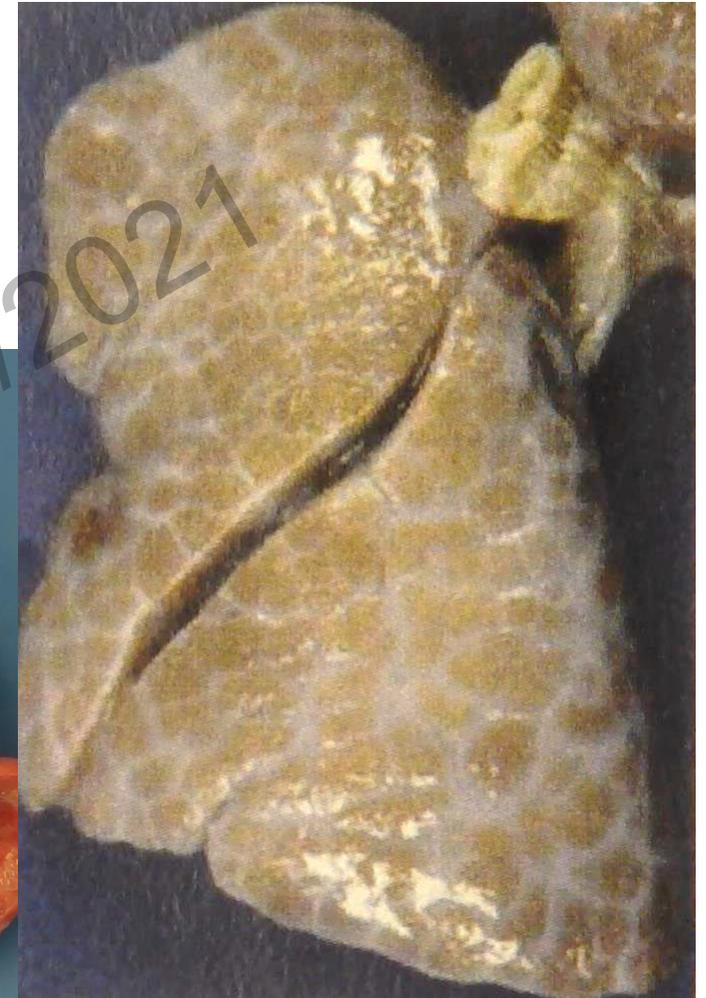
Anomalies diffuses du développement pulmonaire

- **Dysplasie acineuse**
- **Dysplasie alvéolaire congénitale (probablement plusieurs entités)**
- **Dysplasie alvéolo-capillaire avec malalignement des veines pulmonaires**
- **Maladies du surfactant pulmonaire**

Dysplasie acineuse

- ✓ Malformation pulmonaire très rare décrite en 1986
- ✓ Hypoplasie pulmonaire extrême
- ✓ Malformation adénomatoïde kystique (CPAM) type 0

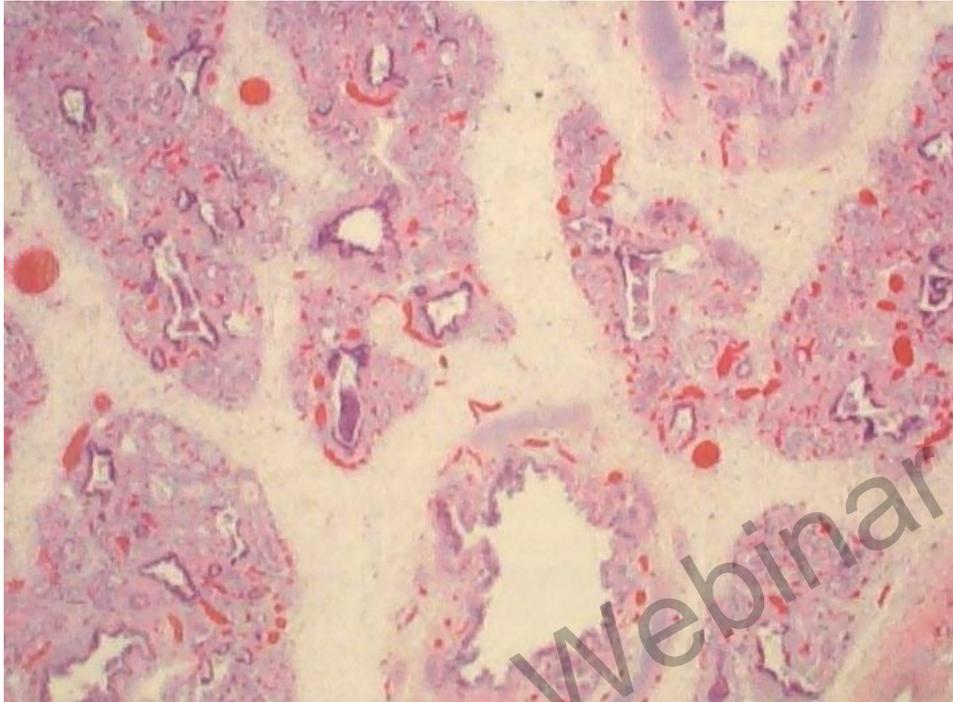
- ✓ Voies de conduction existantes
- ✓ Acini normaux
- ✓ Absence de développement alvéolaire
- ✓ Pauvreté du lit capillaire



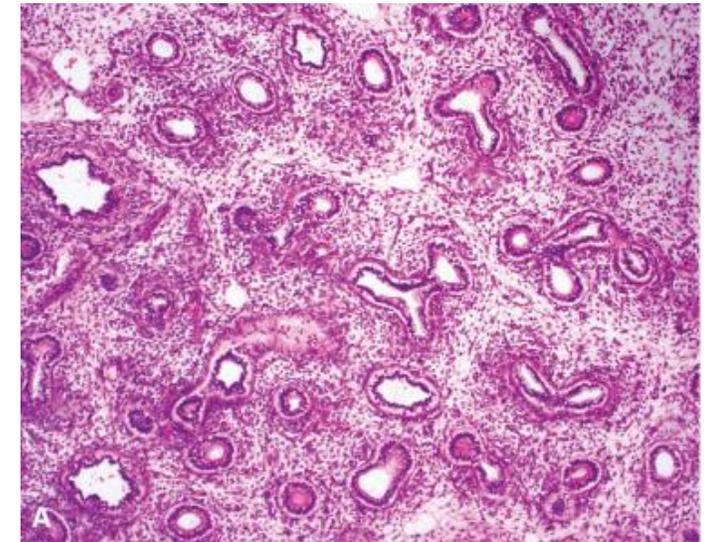
Courtoisie Pr. Megan Dishop

Dysplasie acineuse

- Espaces alvéolaires rudimentaires
- « Arrêt du développement »
- Aspect similaire à des poumons au stade pseudo glandulaire



Courtoisie : Pr. Megan Dishop



Stade pseudo-glandulaire

Dysplasie acineuse

- 6F>1G
- Détresse respiratoire néonatale à terme
- Hypoxémie réfractaire
- HTAP
- Atteintes extra-respiratoires rares (aorte droite, dysplasie rénale, hémorragie ou calcifications des surrénales, infarctus cérébral)
- **Imagerie** : poumon dense, peu aéré, hypoplasique
- **Evolution** : survie quelques heures à quelques jours en réanimation

Dysplasie acineuse : physiopathologie

- Probable anomalie de l'interaction mésenchyme/épithélium d'origine génétique et environnementale
- Lésions hypoxiques/ischémiques précoce par décollement placentaire chronique
- Hypothèse génétique : formes familiales
- Même spectre étiologique que l'hypoplasie pulmonaire primitive ?

Dysplasie acineuse syndromique

Mutations de *TBX4*: Small patella syndrome

TBX4 mésenchyme, induction épithéliale et la ramification

Atteintes osseuses

- Membres inférieurs
- Autres localisations
 - Micrognathisme
 - Os propres du nez plats
 - Fente palatine



Coxa vara, anomalie d'ossification des branches ischio-pubiennes et/ou des incisures infra-acétabulaires

Hypoplasie de la rotule

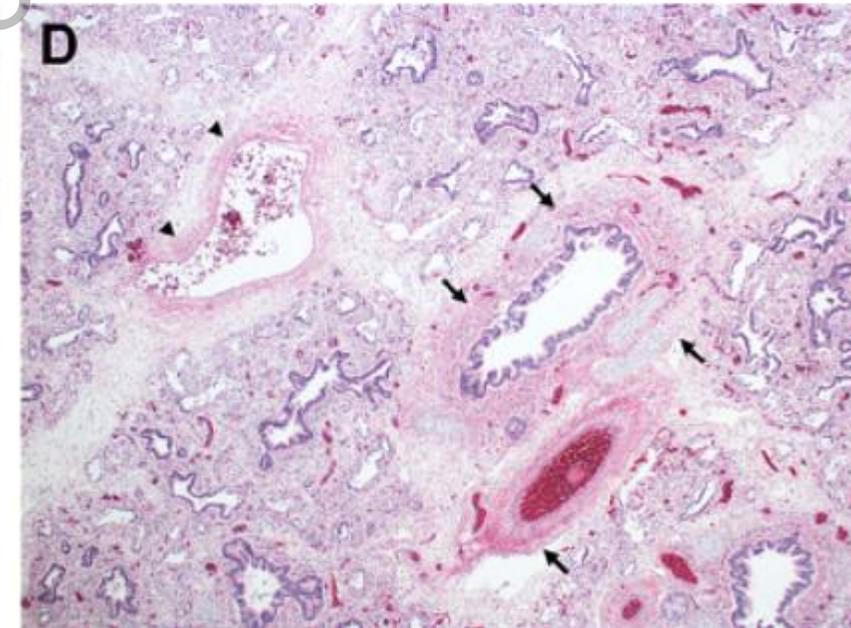
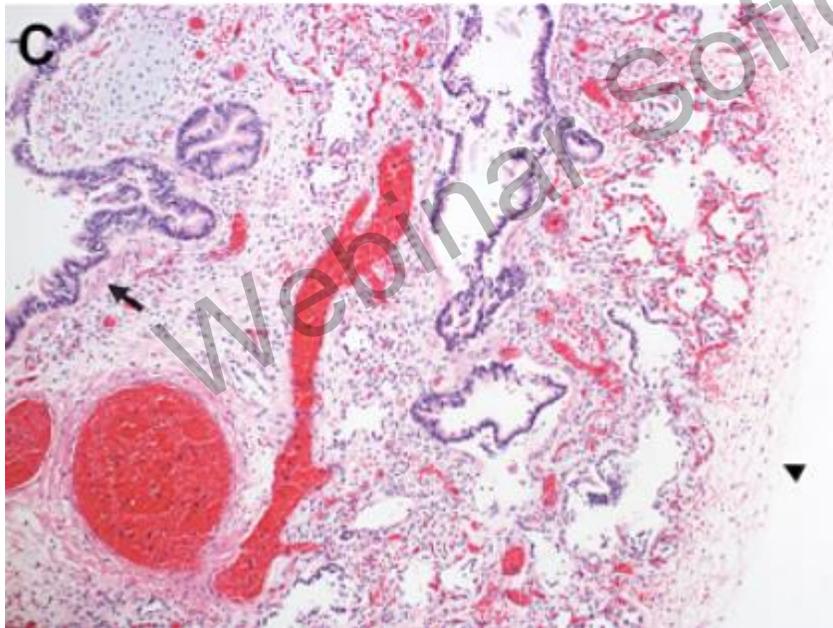
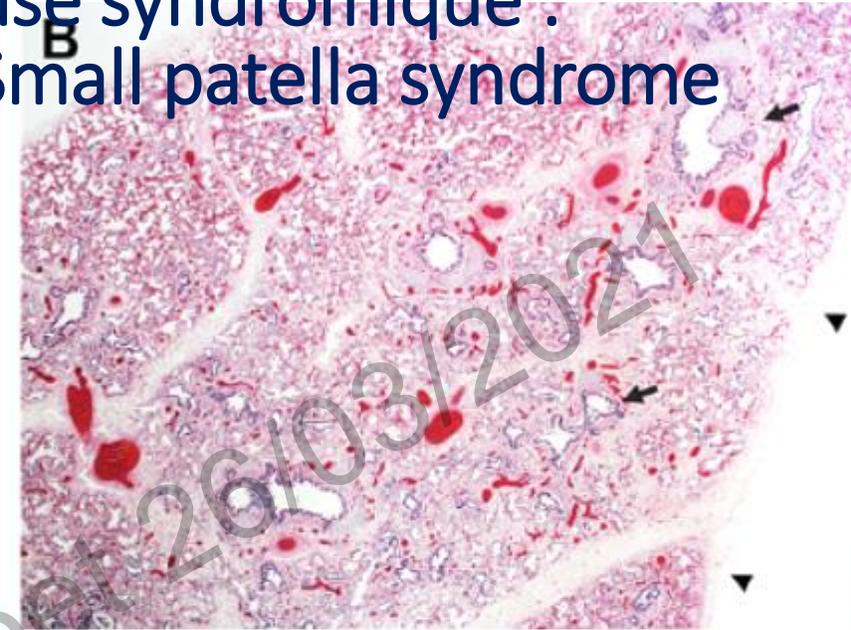
Signe de la tong

Dysplasie acineuse avec HTAP

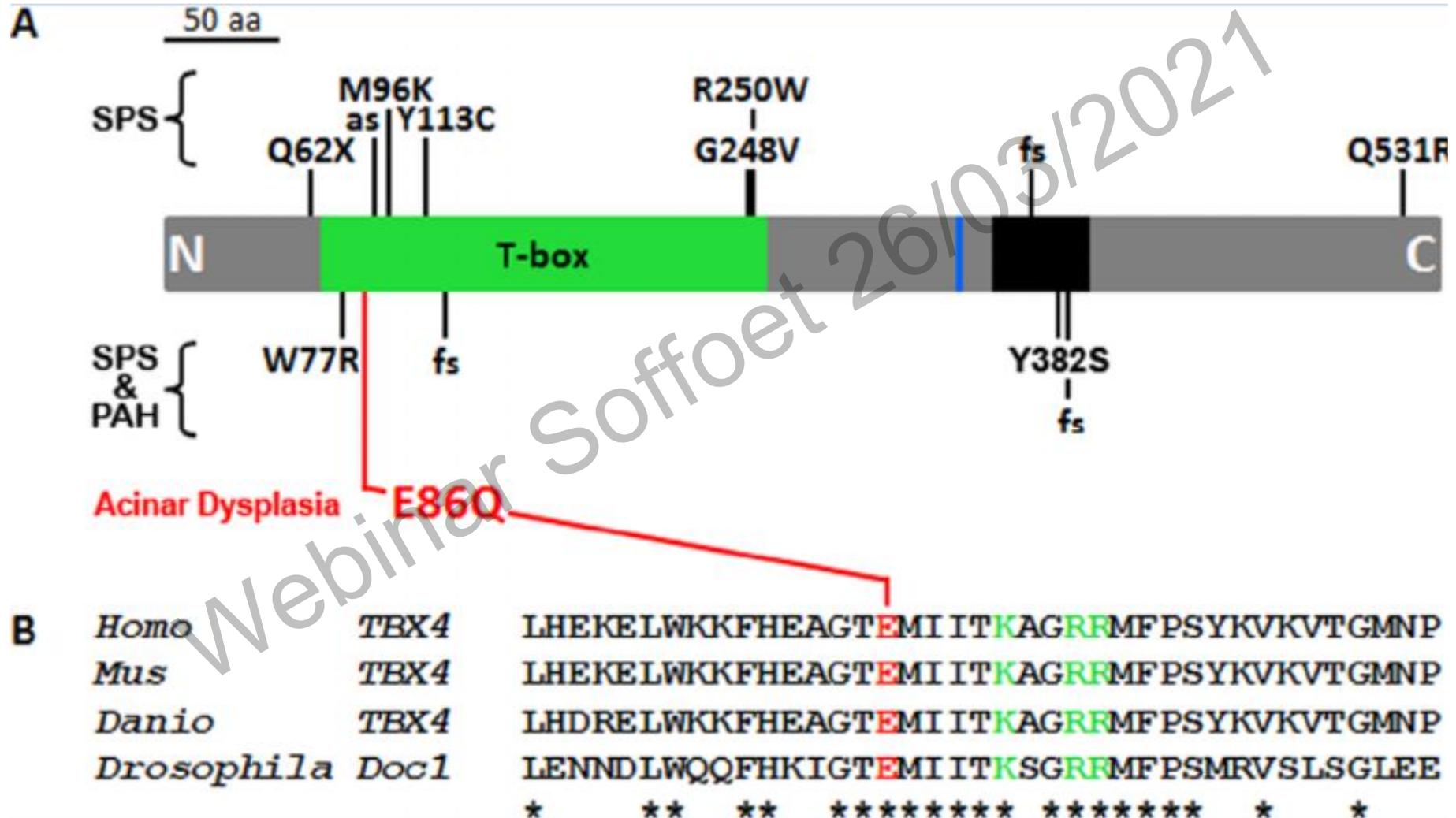
Szafranski P et al. *Am J Med Genet.* 2016

Kerstjens-Frederikse WS et al. *J Med Genet.* 2013

Dysplasie acineuse syndromique :
Mutations de *TBX4*: Small patella syndrome



Dysplasie acineuse syndromique : Mutations de *TBX4*: Small patella syndrome



CLINICAL REPORT

Identification of a deletion containing *TBX4* in a neonate with acinar dysplasia by rapid exome sequencing

Kendell German¹  | Gail H. Deutsch² | Amanda S. Freed³ | Katrina M. Dipple^{4,5} |
Shilpi Chabra¹ | James T. Bennett^{4,6}

¹Department of Pediatrics, University of Washington, Seattle, Washington

²Department of Pathology, Seattle Children's Hospital and University of Washington, Seattle, Washington

³Department of Medicine, Division of Medical Genetics, University of Washington, Seattle, Washington

⁴Department of Pediatrics, Division of Genetic Medicine, University of Washington, Seattle, Washington

⁵Center for Clinical and Translational Research, Seattle Children's Research Institute, Seattle, Washington

⁶Center for Developmental Biology and Regenerative Medicine, Seattle Children's Research Institute, Seattle, Washington

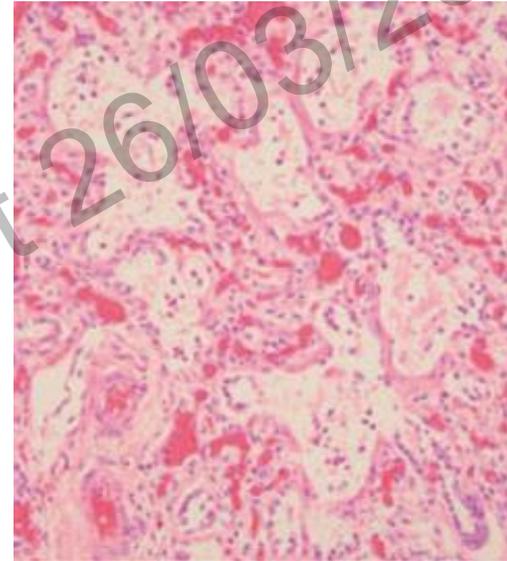
Correspondence

Kendell German, Department of Pediatrics,
University of Washington, Box 356320,
RR542 HSB, Seattle, WA 98195-6320.

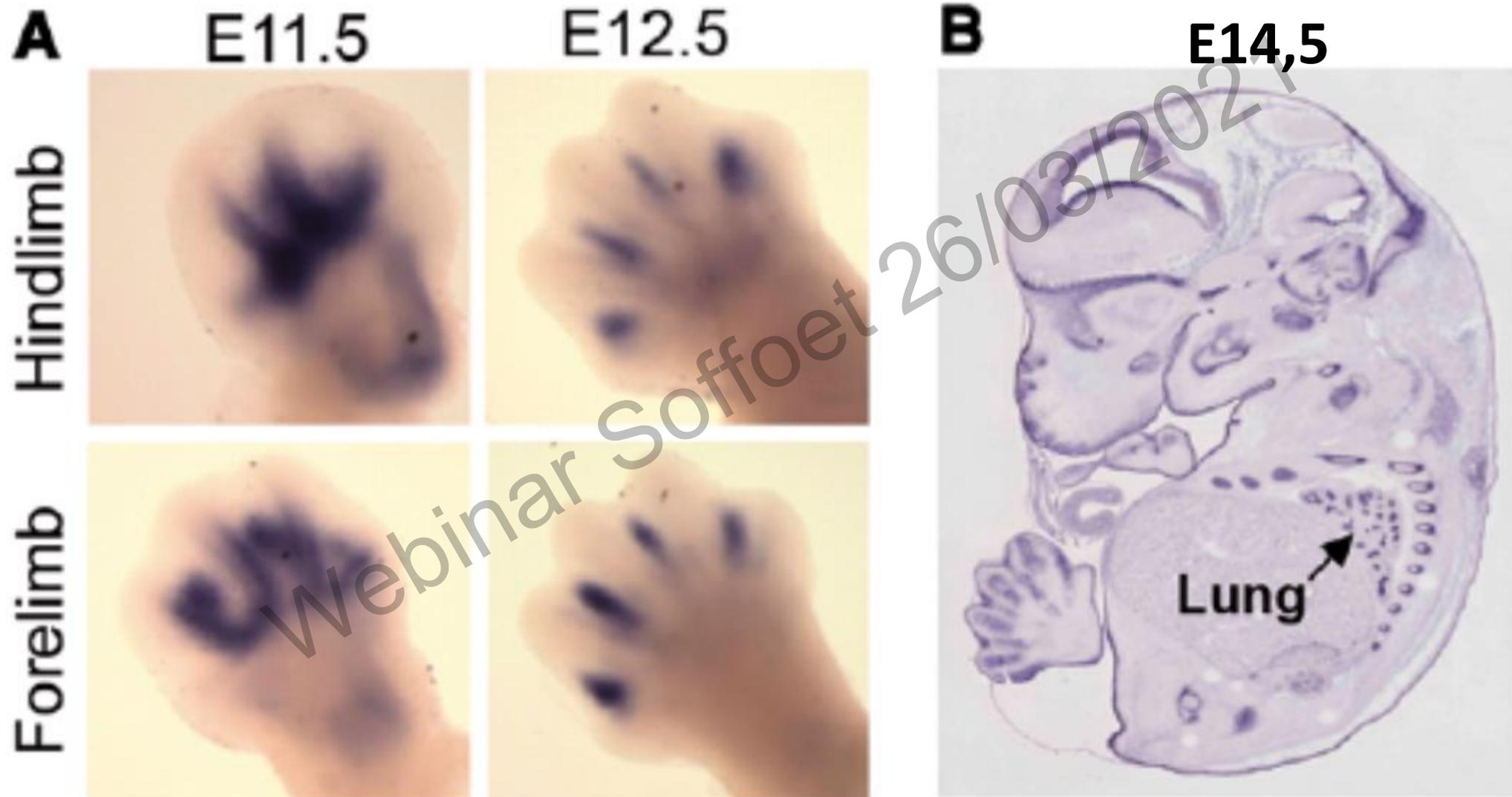
We describe a neonate with severe respiratory failure due to acinar dysplasia found by rapid exome sequencing (rES), to have a deletion containing the *TBX4* gene. rES can affect patient management in the intensive care unit and should be considered in concert with lung biopsy in

Dysplasie acineuse syndromique : Mutations de *FGFR2* : Ectrodactylie + dysplasie acineuse

- 2 isoformes principales :
 - 3b (cellules épithéliales)
 - 3c (cellules mésenchymateuses)
- **Mutations homozygotes perte de fonction de l'isoforme 3b :**
Ectrodactylie et dysplasie acineuse
- Mutations activatrices hétérozygotes de l'isoforme 3c : Sd de Crouzon, Sd d'Apert, Sd de Pfeiffer, Sd de Beare-Stevenson, et craniosténoses non-syndromiques

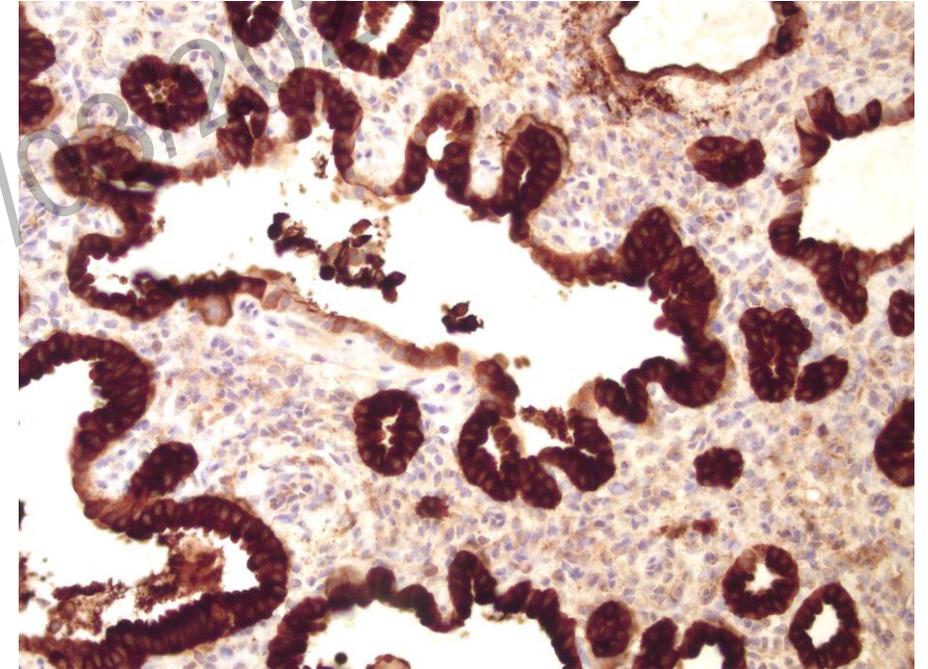


FFGR2 : HIS Embryon de souris



Dysplasie acineuse

Nouveau-né, à terme
Hypoxémie réfractaire et HTAP
ECMO à h12
Non sevrable
Biopsie sous ECMO à J7

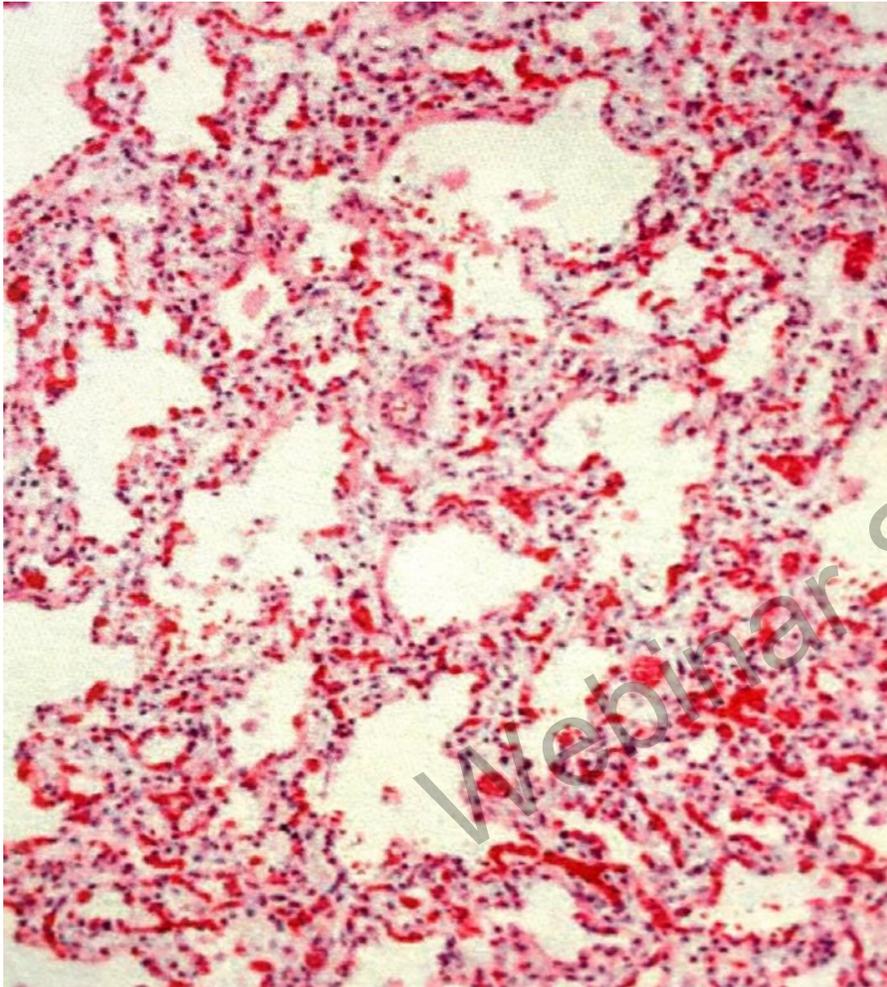


19AA05337

Dysplasie alvéolaire congénitale

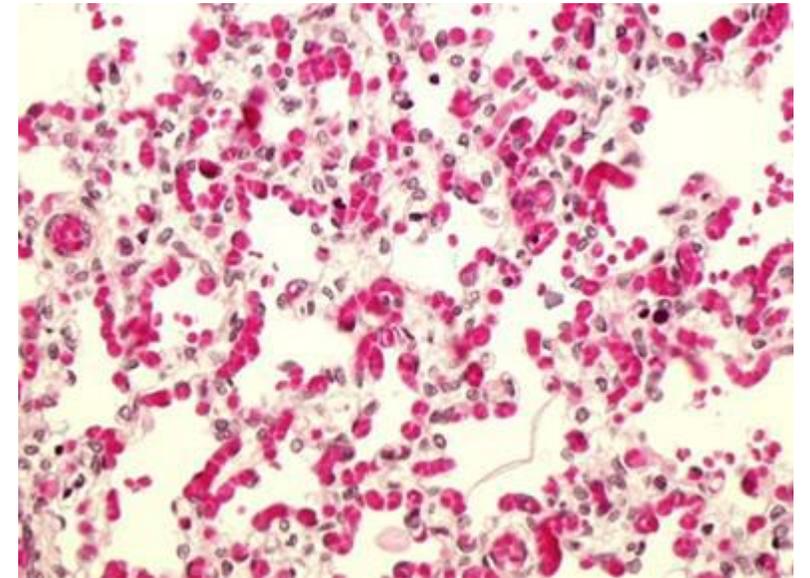
- Malformation très rare décrite en 1948. Forme frontière ?
- **Clinique** : Détresse respiratoire néonatale à terme
 - Hypoxémie réfractaire
 - HTAP
- **Evolution** : survie quelques semaines en USI
- Origine génétique non connue

Dysplasie alvéolaire congénitale



Courtoisie : Pr. Megan Dishop

Arrêt de développement à un stade plus avancé que la dysplasie acineuse : aspect similaire à un **stade canaliculaire ou sacculaire**
Développement acineux incomplet
Forme d'hypoplasie pulmonaire sévère



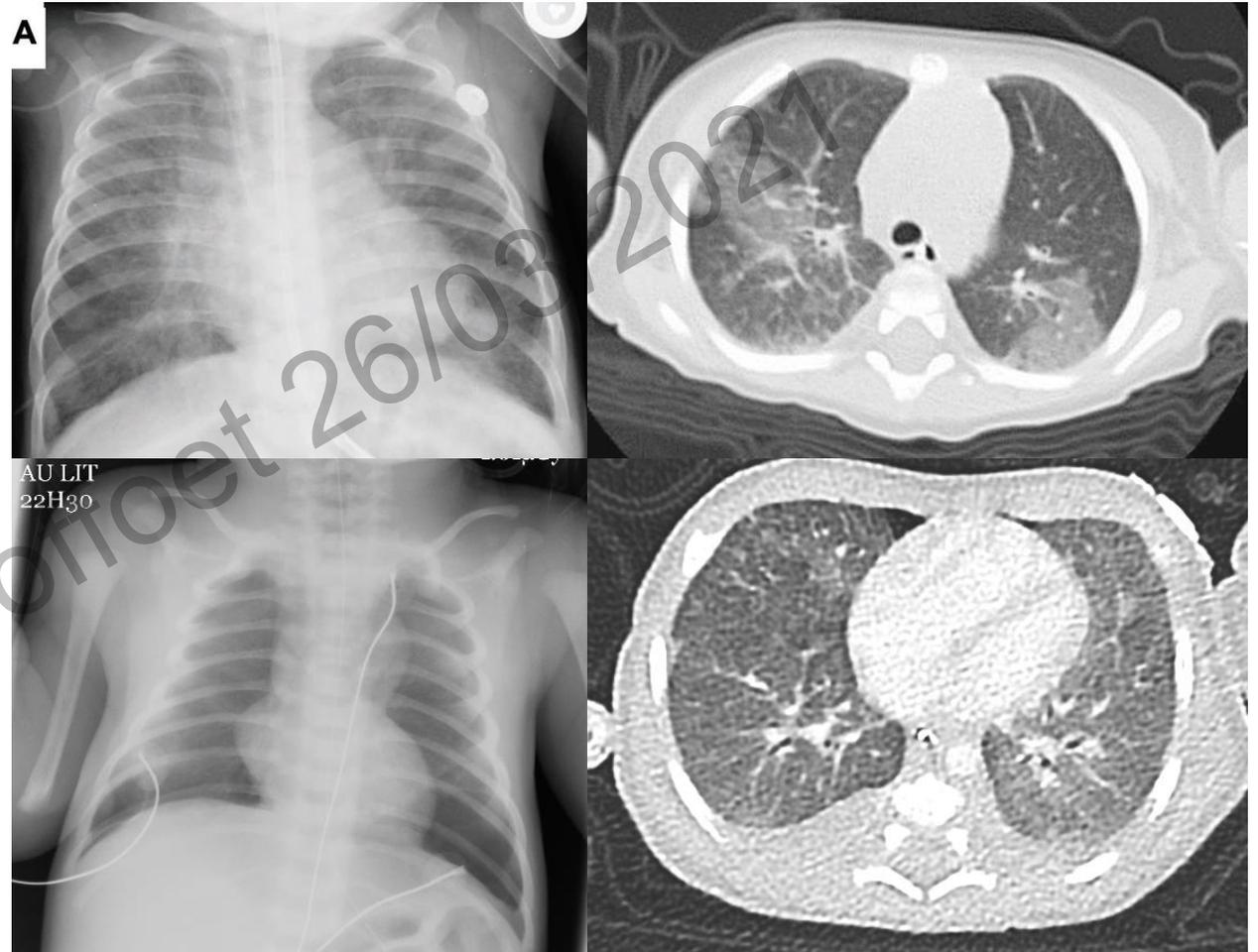
Stade sacculaire

Dysplasie alvéolocapillaire avec malalignement des veines pulmonaires (DACMVP)

- Malformation rare décrite en 1981
- **Clinique**
 - DRNN à terme, HTAP néonatale sévère (90%) avec hypoxie réfractaire (60%) résistant à HFO, NO, ECMO
 - Atteintes extra-respiratoires (50-80%)
 - Cardiopathies congénitales
 - Situs inversus complet ou non (25%)
 - Malformations ou malrotations digestives
 - Malformations génito-urinaires
- **Evolution :**
 - Forme classique : survie moyenne 1 mois en USI, quelques cas de survie prolongée
 - Formes hétérogènes / lit capillaire moins pauvre : survie prolongée
- **Diagnostic :** autopsie => biopsie => génétique => DAN

Dysplasie alvéolocapillaire avec malalignement des veines pulmonaires (DACMVP)

Verre dépoli diffus des zones atteintes



Normale voire hyperclaire « noire »

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

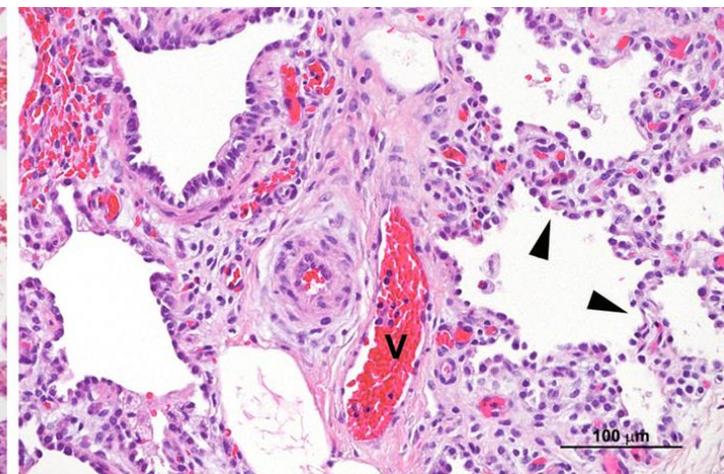
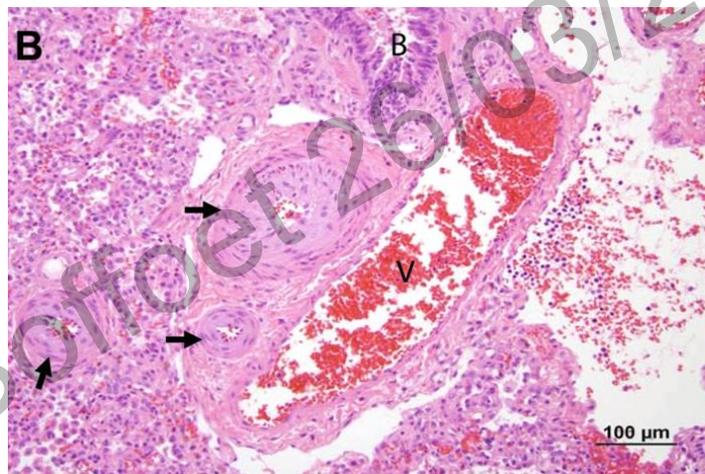
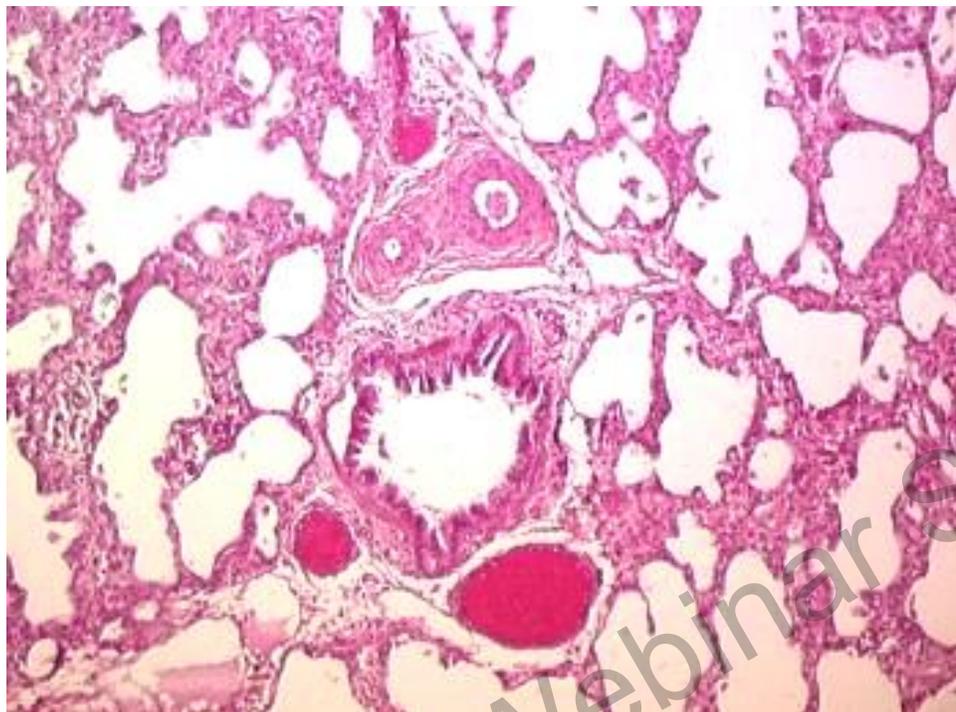
DAC/MVP : histologie

Mal développement vasculaire

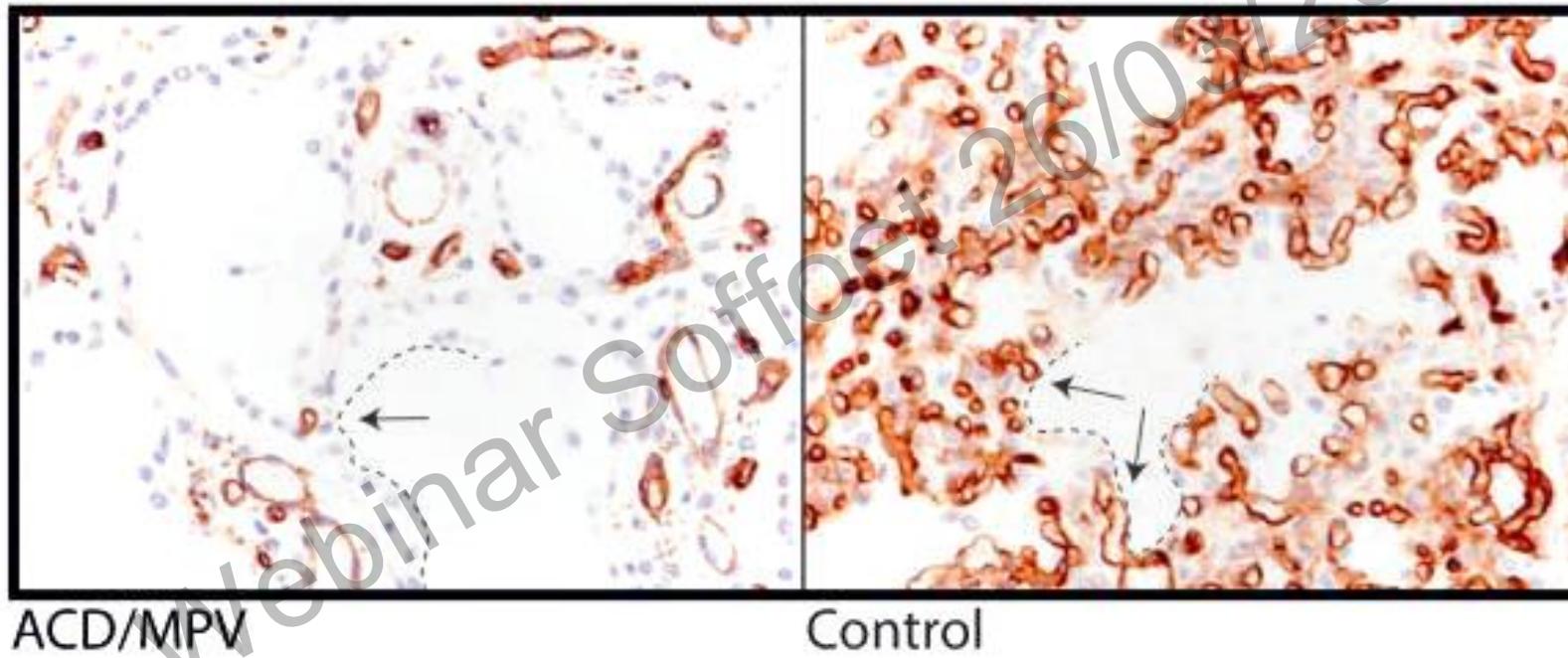
- Capillaires alvéolaires
 - Diminution des capillaires alvéolaires
 - Capillaires en position centrale
- Malposition des veines pulmonaires dans l'axe bronchovasculaire : ouverture de shunts intrapulmonaires
- Persistance de veines en périphérie du lobule
- Muscularisation des artérioles pulmonaires
- Lymphangiectasies variables

Mal développement alvéolaire : parois alvéolaires épaissies

DACMVP : histologie



DACMVP : histologie



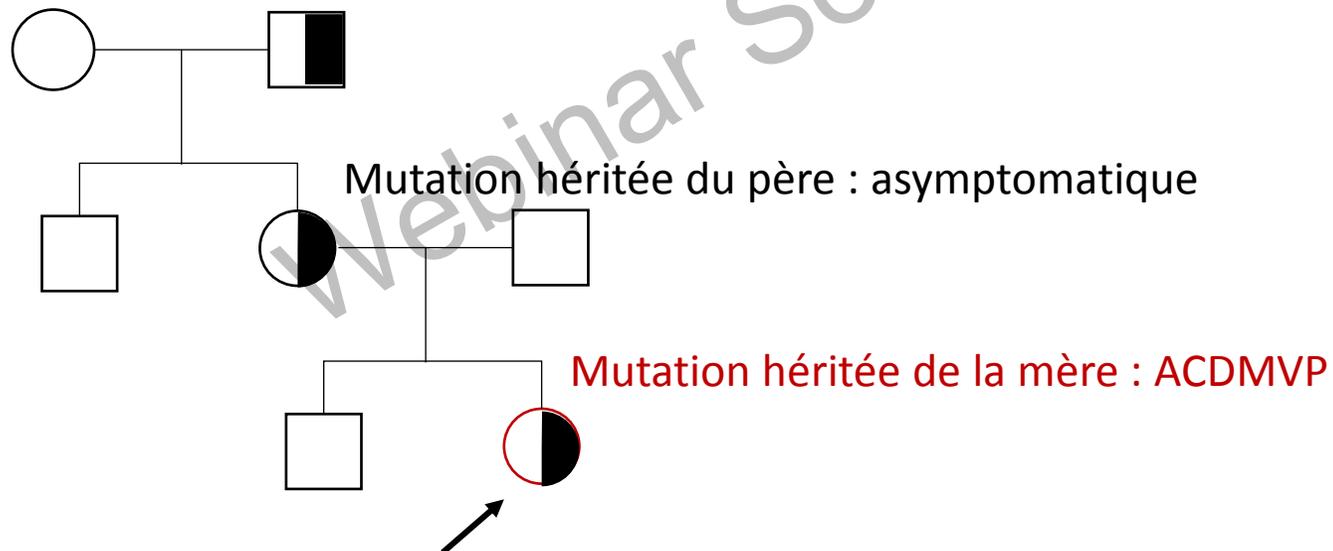
Marqueurs vasculaires :
pauvreté du lit capillaire

DACMVP : génétique

Mutations ponctuelles ou délétions hétérozygotes de *FOXF1* ou de ses régions régulatrices (40-50%)

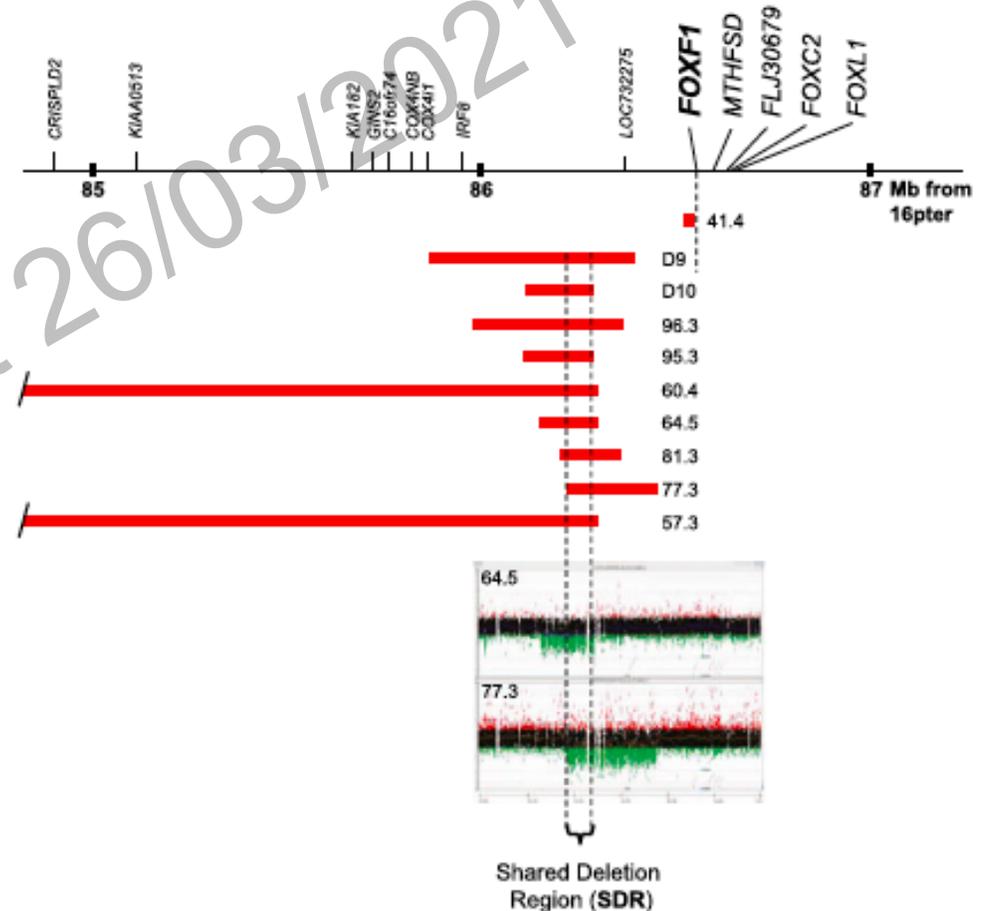
- Souris hétérozygotes *FOXF1* : asymptomatiques
- Souris KO *FOXF1* : décès par anomalie de développement pulmonaire et vasculaire

**Transmission dominante
à empreinte paternelle**
(le plus souvent)
Ou « de novo »



DACMVP : génétique : régions régulatrices de *FOXF1*

- Régions régulatrices en amont (5') de *FOXF1* : délétions ou anomalies de méthylation
- *ESRP1* : Régulateur épithélial de l'isoforme *FGFR2-3b*
- *PLXNB2* : Plexin B2. Rôle crucial dans la « branching morphogenesis »



Le système du surfactant alvéolaire

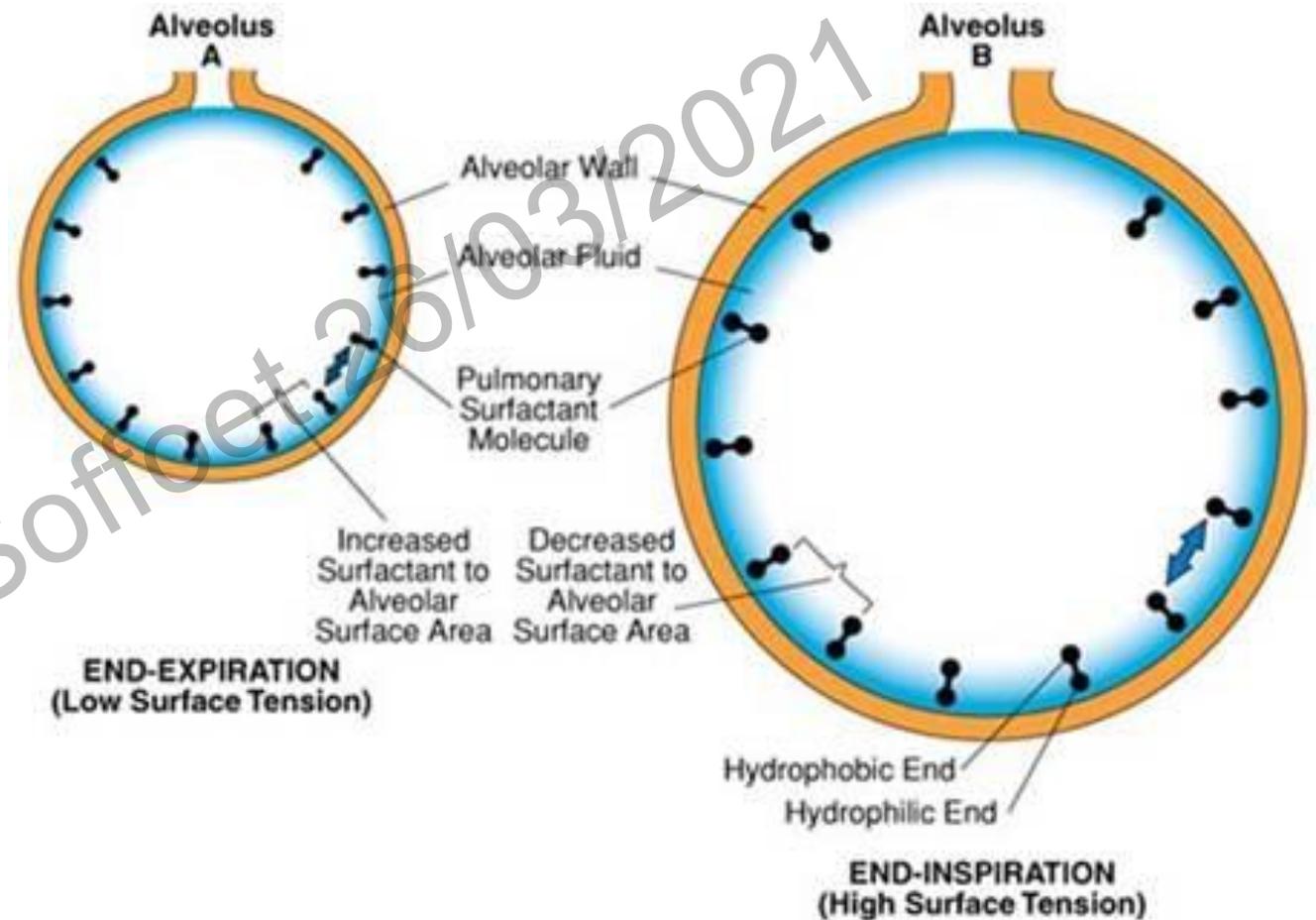
- Loi de Laplace :

La pression dans une structure sphérique avec une tension de surface est inversement proportionnelle au rayon de la sphère

Alvéole : Interface liquide/gaz

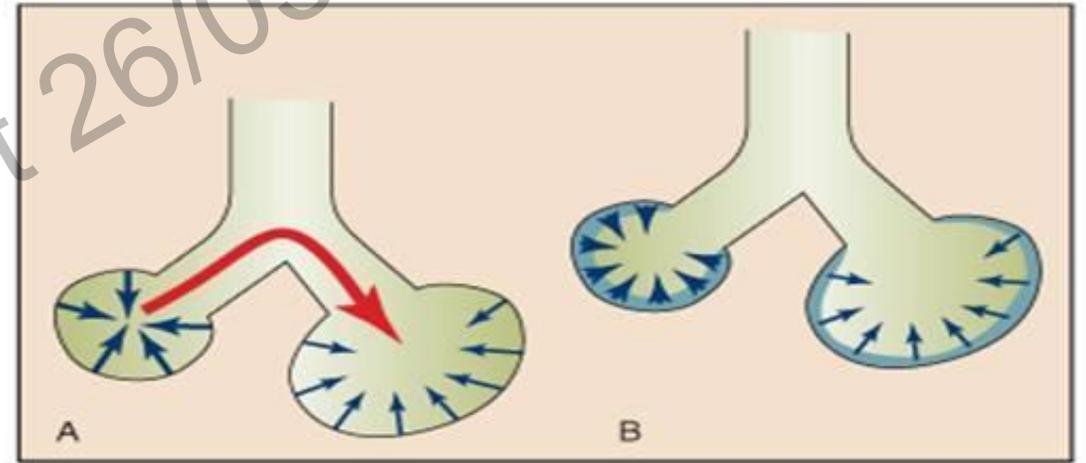
- $P = 2T/r$

- P= pression, T= tension de surface, r=rayon



Le système du surfactant alvéolaire

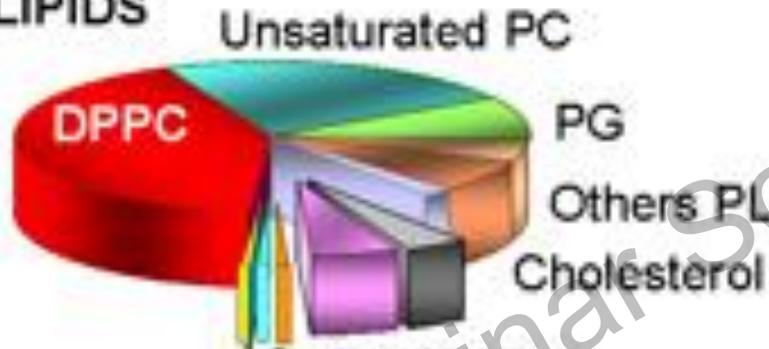
- ✓ Surfactant diminue la tension de surface
- ✓ Egalise les pressions dans les alvéoles
- ✓ Permet la stabilité alvéolaire et empêche le collapsus alvéolaire



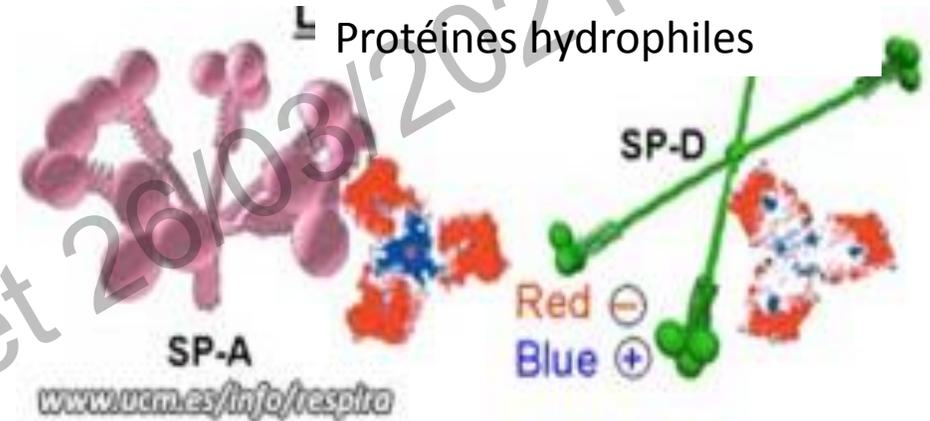
Le système du surfactant alvéolaire

PULMONARY SURFACTANT COMPOSITION

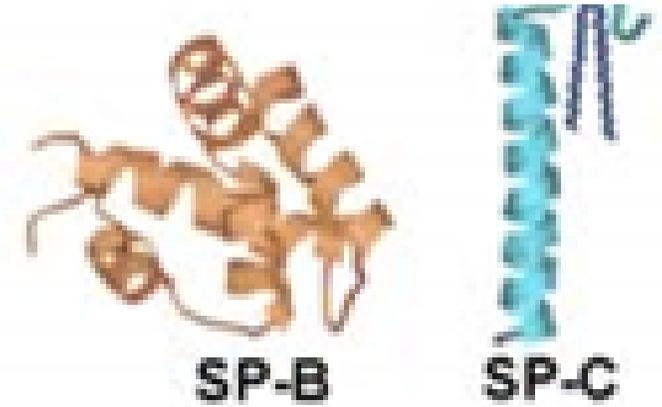
90 wt % LIPIDS



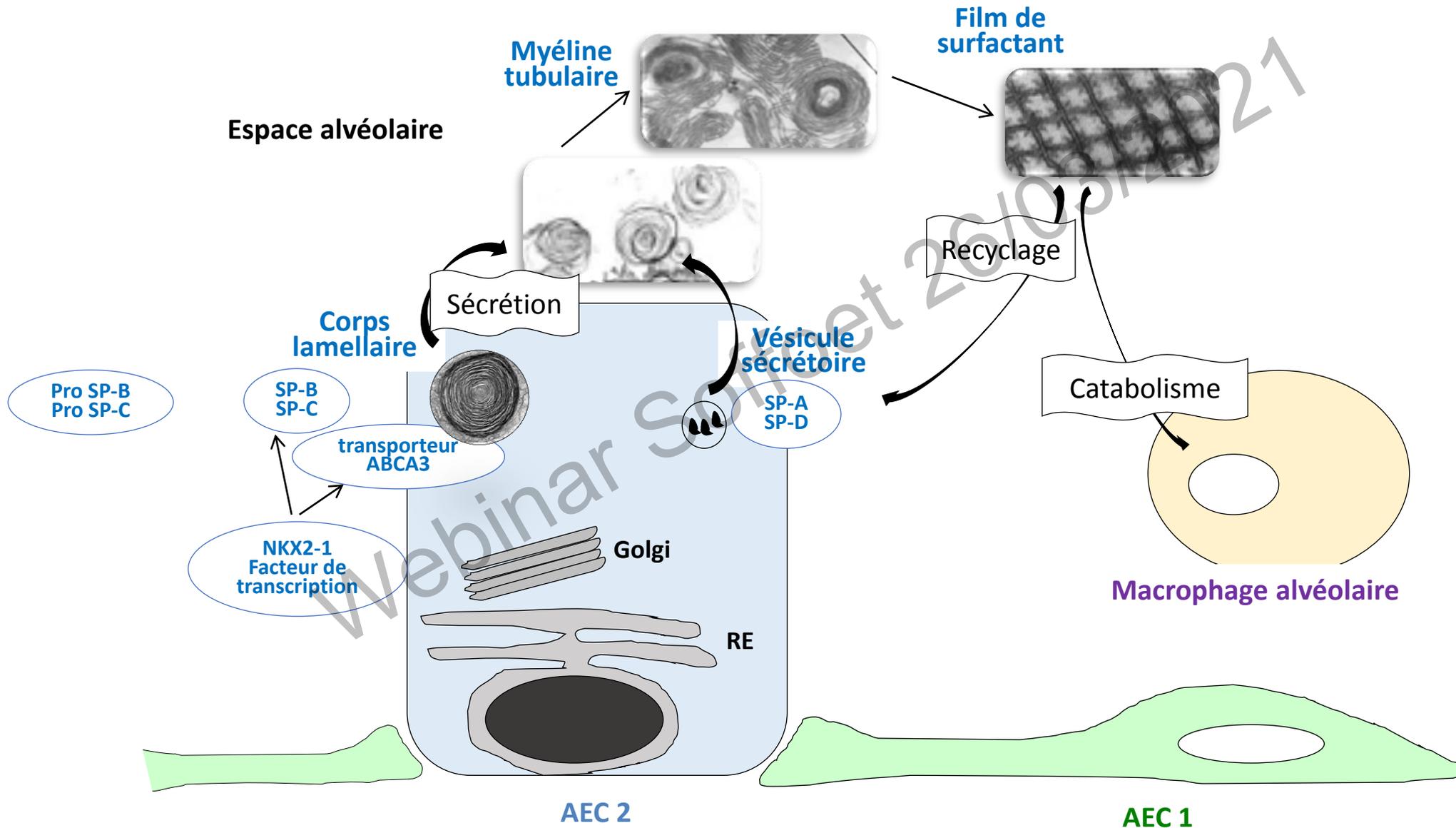
10 wt % PROTEINS



Protéines hydrophobes



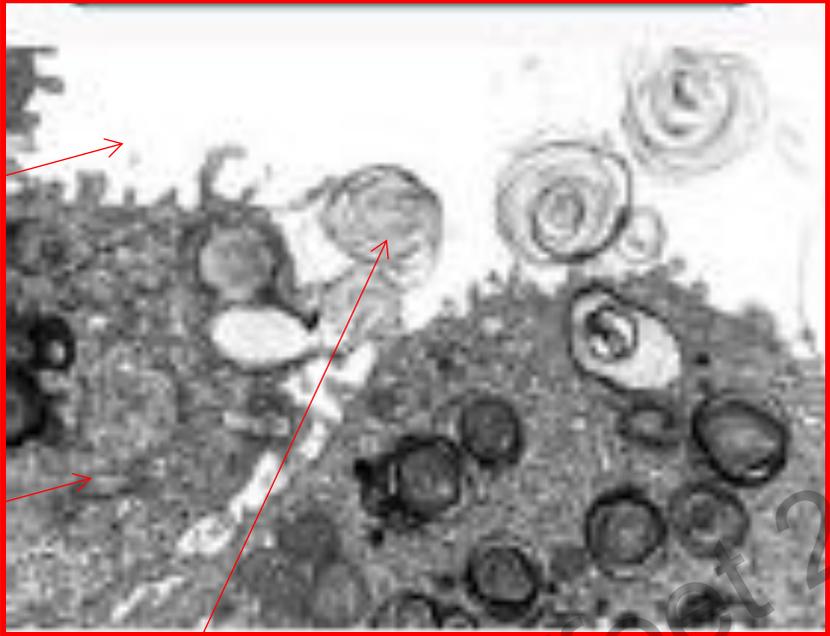
Le système du surfactant alvéolaire



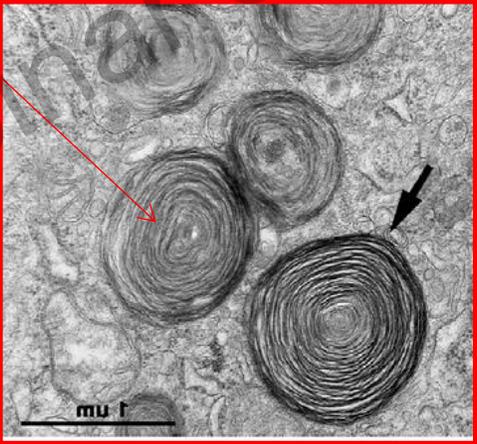
Microscopie électronique

Espace alvéolaire

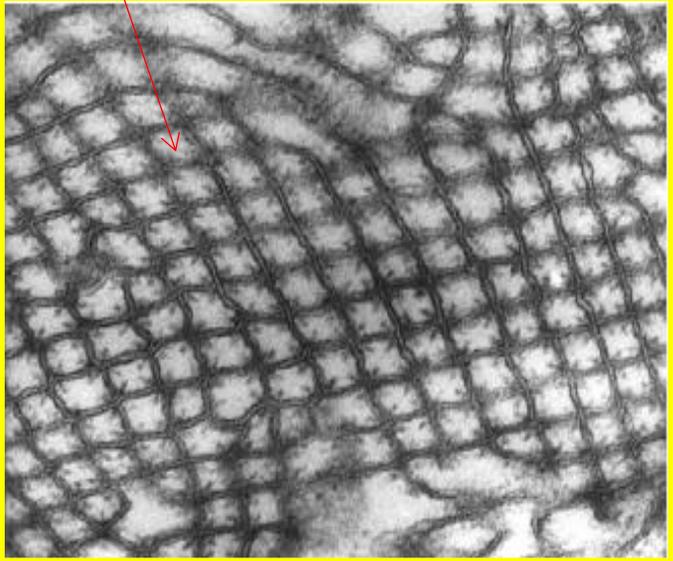
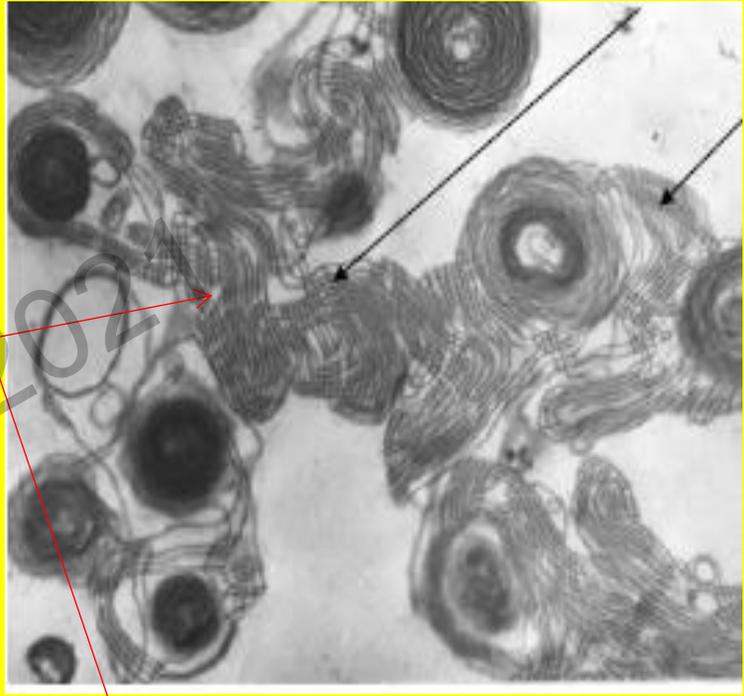
AEC2



Corps lamellaires



Myéline tubulaire



Anomalies génétiques du système du surfactant alvéolaire

Table 1. Main genes and proteins involved in chILD

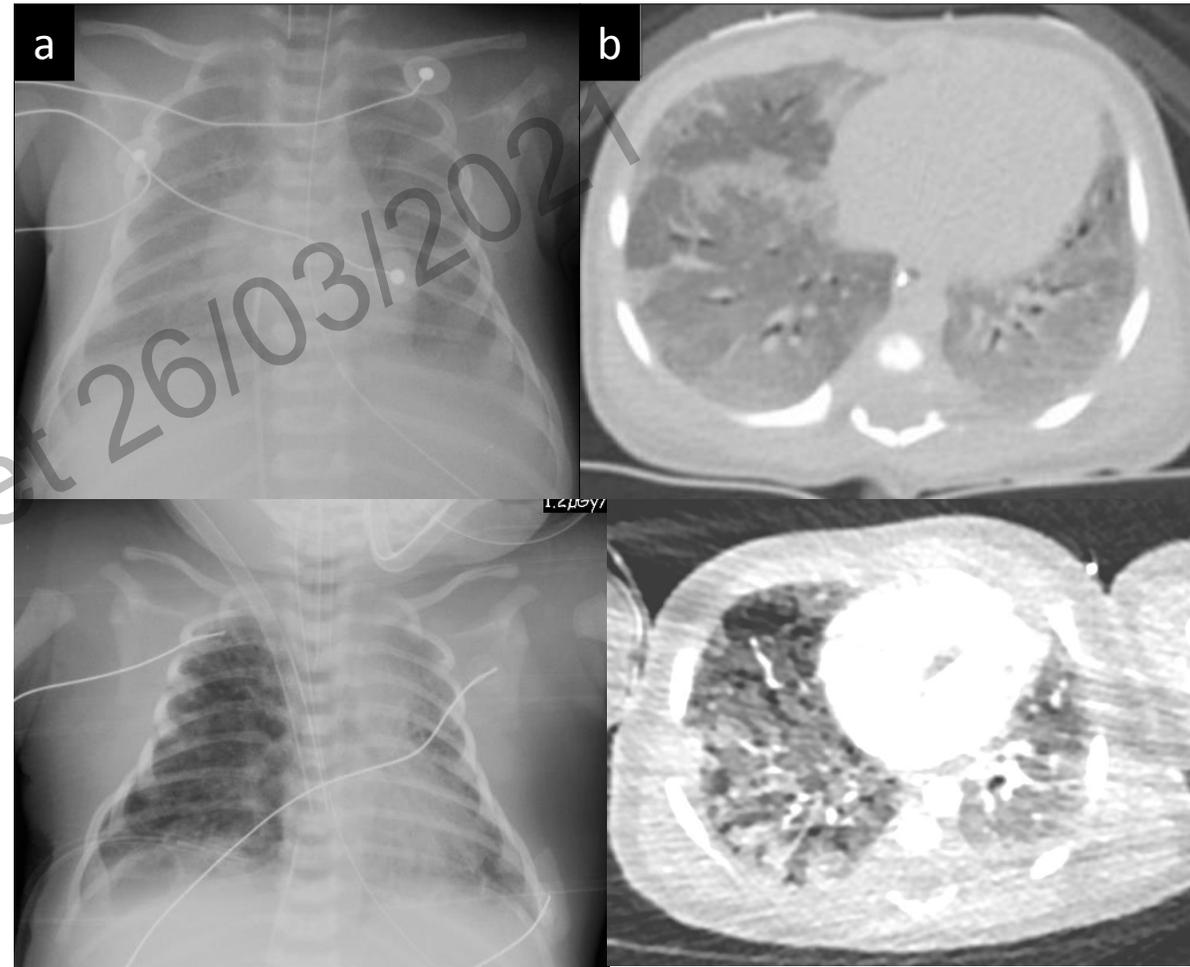
Gene	Protein	Inheritance	Main phenotypic expressions
<i>SFTPA</i> (<i>SFTPA1</i> – <i>SFTPA2</i>)	Surfactant proteins A1 and A2 SP-A1 et SP-A2	Dominant	ILD (at all ages)
<i>SFTPB</i>	Surfactant protein B SP-B	Recessive	Neonatal respiratory distress
<i>SFTPC</i>	Surfactant protein C SP-C	Dominant	ILD (at all ages)
<i>ABCA3</i>	ATP binding cassette sub-family A member 3 ABCA3	Recessive	ILD (at all ages)
<i>NKX2-1/TTF1</i>	NK2 homeobox 1/thyroid transcription factor 1 NKX2-1/TTF1	Dominant	« Brain lung thyroid syndrome »
<i>MARS</i>	Methionine-ARNt-synthetase MARS	Recessive	Pulmonary alveolar proteinosis Hepatobiliary disorders
<i>CSF2RA</i>	GM-CSF receptor, sub-unit α GMCSF-RA	Recessive	Pulmonary alveolar proteinosis
<i>CSF2RB</i>	GM-CSF receptor, sub-unit β GMCSF-RB	Recessive	Pulmonary alveolar proteinosis
<i>GATA2</i>	GATA-type transcription factor GATA2	Recessive	Pulmonary alveolar proteinosis Immunodeficiency and hematopoietic disorders
<i>TMEM173</i>	Transmembrane protein 173/Stimulator of interferon genes STING	Dominant	ILD Autoinflammatory/autoimmune disorders
<i>COPA</i>	Coatomer protein complex subunit α COPA	Dominant	ILD Autoinflammatory/autoimmune disorders

ILD, Interstitial lung disease.

Mutations de *SFTP*B

Protéine hydrophobe liée aux phospholipides
Crucial pour la conformation du surfactant
dans les corps lamellaires

- **Transmission** : récessive
 - 70% c,397delinsGAA
- **Clinique**
 - Détresse respiratoire néonatale sévère
 - HTAP modérée à sévère
- **Radiologie** : syndrome interstitiel diffus dense (radio "blanche")
- **Evolution** généralement fatale (rares cas de survie après transplantation ou avec des variants modérés)

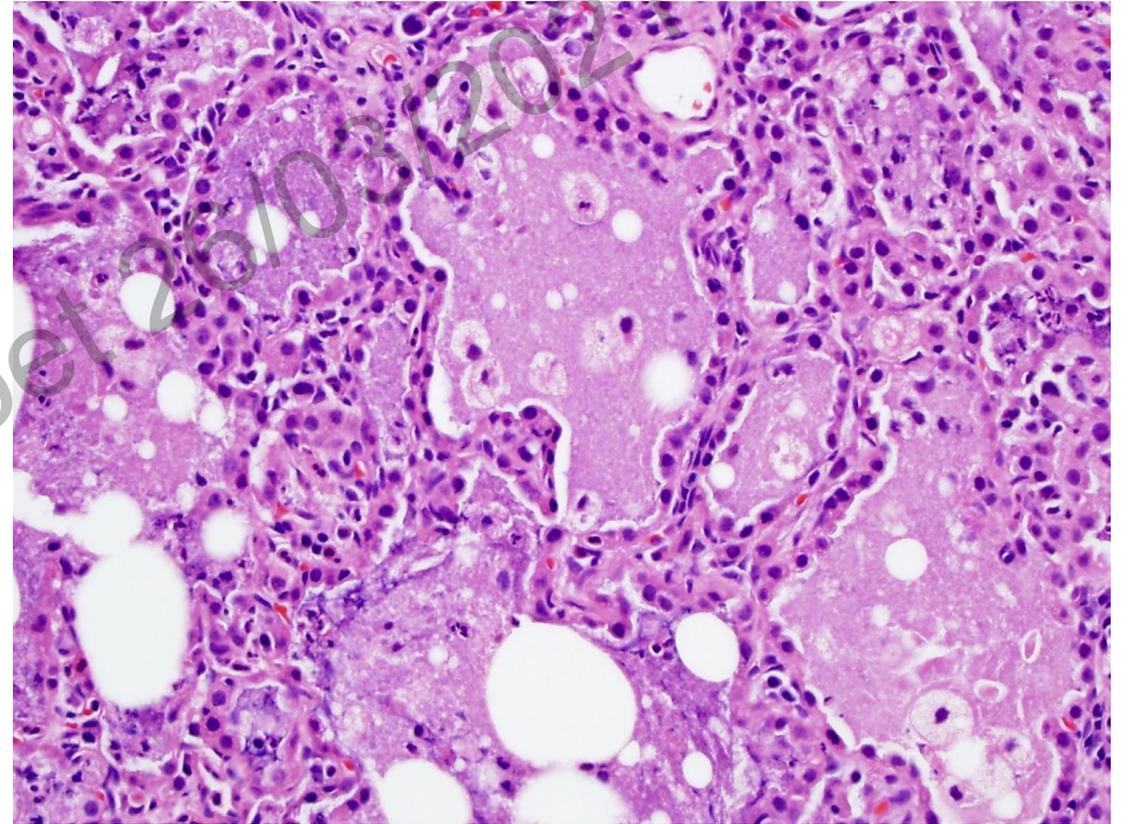
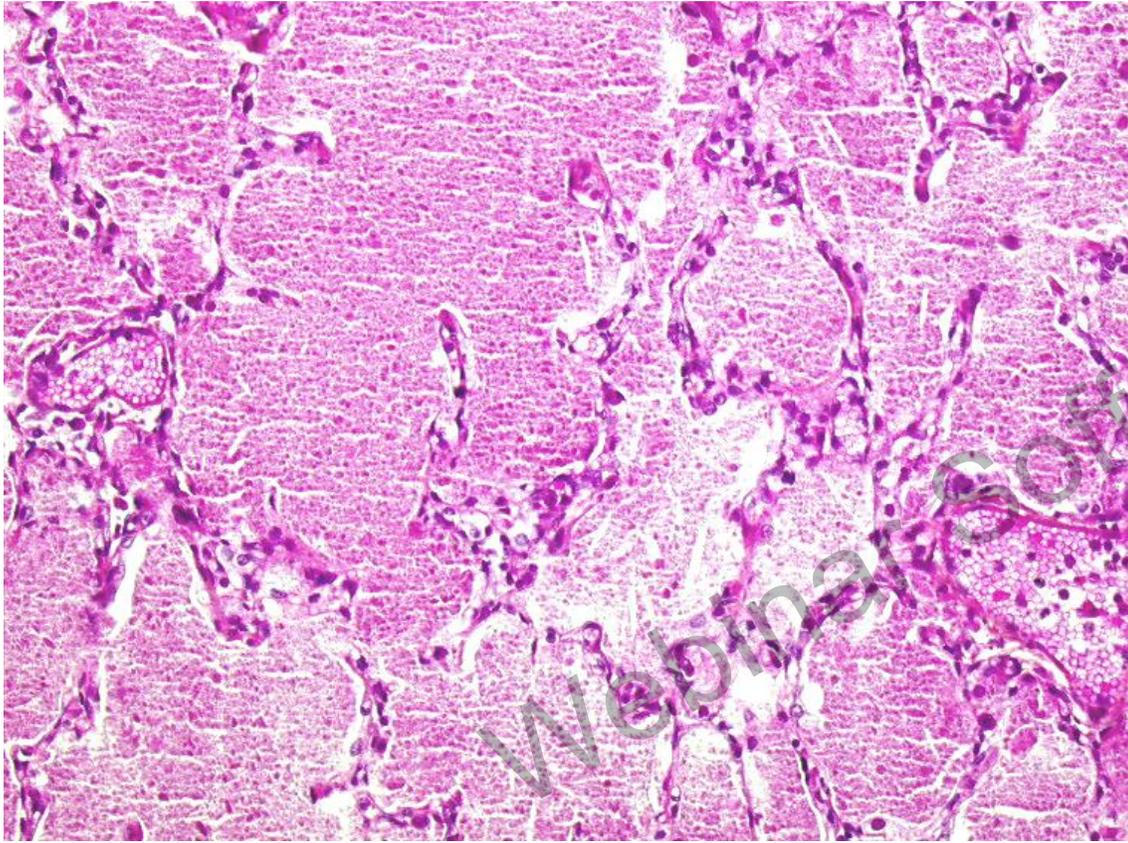


Doan ML et al. Thorax 2008

Nogee et al. NEJM 1994

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

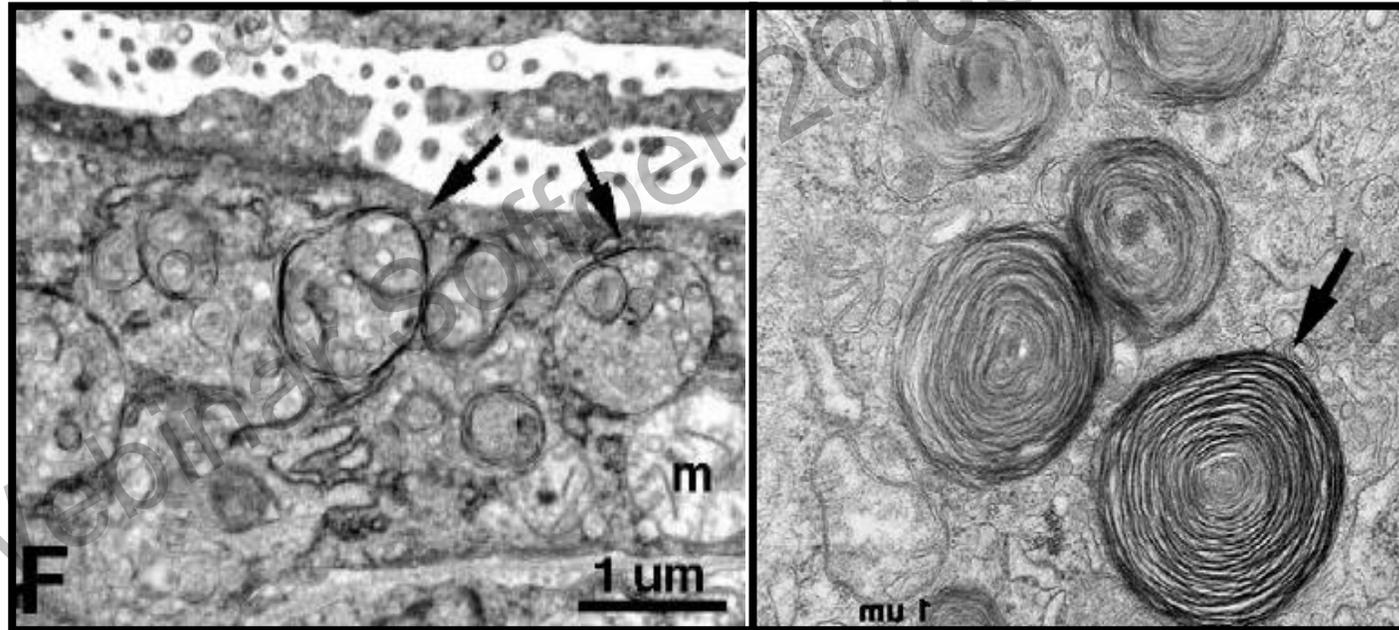
Mutations de *SFTPB* : histologie



Mutations de *SFTPB* : histologie

Aspect de protéinose alvéolaire

Anomalie des corps lamellaires en microscopie électronique



SFTPB muté

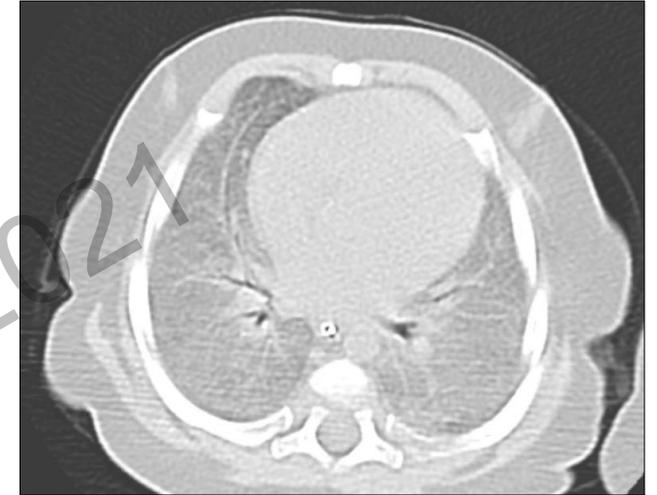
SFTPB WT

Mutations de *ABCA3*

Transporteur lipidique de la famille des ATP binding cassette, famille A, membre 3

- **Transmission** : récessive
 - 150 mutations, 32 exons
- **Clinique**
 - Détresse respiratoire néonatale modérée à sévère
 - HTAP modérée à sévère
 - Réponse transitoire au surfactant exogène
- **Radiologie** : verre dépoli diffus (radio « blanche »)
- **Evolution** très hétérogène : décès néonatal => PID de l'adulte

3 mois



15 ans



Gower et al. *J pediatr* 2010

Flamein et al. *Hum Mol Genetics* 2011

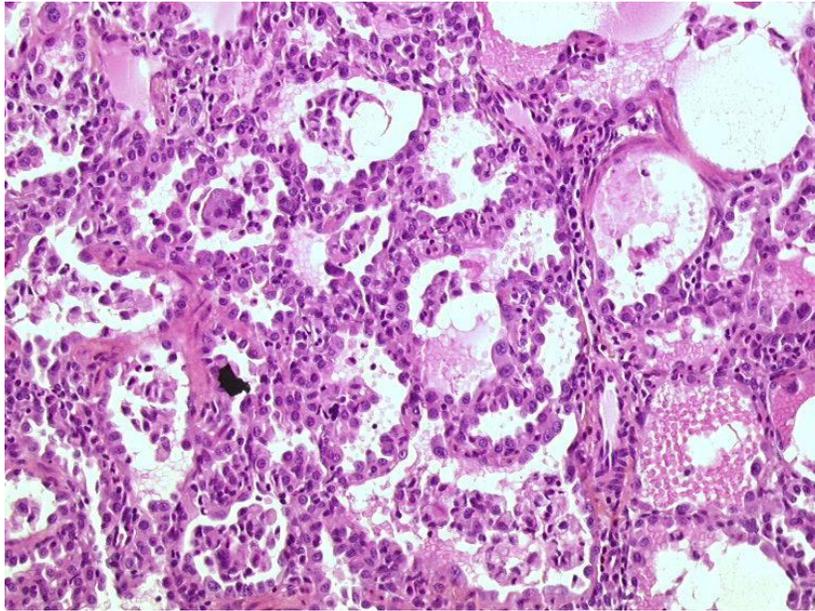
Shulenin et al. *NEJM* 2004

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

Transporteurs ABC

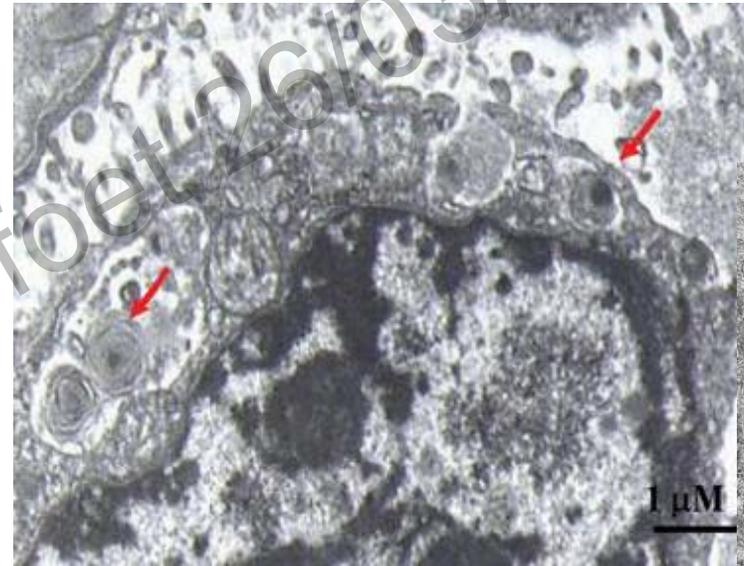
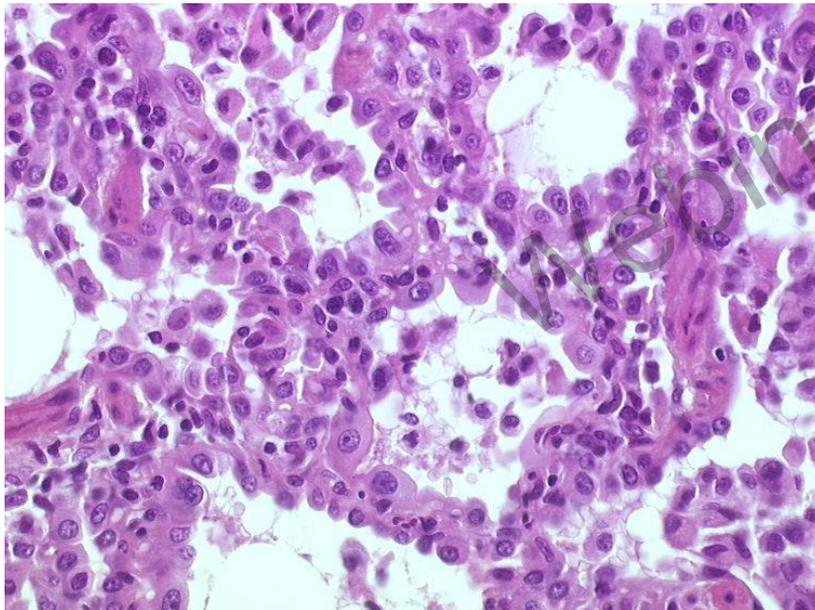
<i>Gène ABC</i>	<i>Chromosome</i>	<i>Rôle fonctionnel/substratt</i>	<i>Maladie</i>
MDR1/P-gp (ABCB1)	7q21.12	Drug resistance, Hydrophobic organic cations	Unknown
MDR3/P-gp (ABCB4)	7q21.12	Phosphatidyl choline	Unknown
MRP1 (ABCC1)	16p13.12	Drug resistance, Organic anions (e.g. GSH conjugates, LTC ₄)	COPD?
MRP2 (ABCC2)	10q24.2	Drug resistance, Organic anions	Dubin-Johnson syndrome
MRP3 (ABCC3)	17q21.33	Drug resistance, Organic anions	Unknown
MRP4 (ABCC4)	13q32.1	Nucleoside analogues, Prostaglandin E ₁ , E ₂	Unknown
MRP5 (ABCC5)	3q27.1	Nucleoside analogues, Hyaluron	Unknown
MRP6 (ABCC6)	16p13.12	Unknown	Pseudoxanthoma elasticum
MRP7 (ABCC10)	6p21.1	Drug resistance	Unknown
MRP8 (ABCC11)	16q12.1	Conjugated steroids, Nucleoside analogues, bile acids	Unknown
MRP9 (ABCC12)	16q12.1	Unknown	Unknown
CFTR (ABCC7)	7q31.31	Chloride ion channel	Cystic fibrosis
BCRP (ABCG2)	4q22	Drug resistance, Protection food toxins	Unknown
ABCA1	9q31.1	Cholesterol and phospholipids	Tangier disease
ABCA3	16p13.3	Surfactant secretion	Surfactant deficiency

Mutations de *ABCA3* : histologie

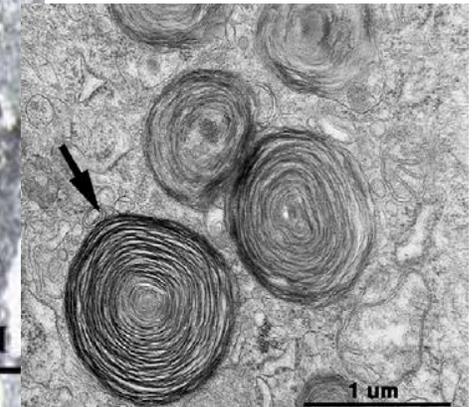


Aspects de PID

- Cloisons alvéolaires épaissies
- Hyperplasie pneumocytaire
- Protéinose alvéolaire



Mutation *ABCA3*



Témoin

Corps lamellaires en ME

- Inclusions denses (« en œuf au plat »)

Gower et al. *J pediatr* 2010

Flamein et al. *Hum Mol Genetics* 2011

Shulenin et al. *NEJM* 2004

Mutations de *SFTPC*

Protéine hydrophobe
Cruciale pour la conformation du surfactant
dans les corps lamellaires

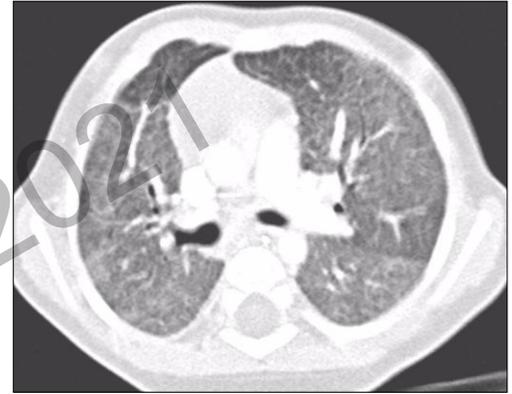
- **Transmission** : dominante (50% *de novo*)
- **Clinique**
 - Détresse respiratoire néonatale modérée à sévère, plus souvent ILD enfant plus grand
 - HTAP modérée à sévère
- **Radiologie** : verre dépoli diffus
- **Evolution** très hétérogène : décès néonatal => PID de l'adulte

Doan ML et al. Thorax 2008

Nogee et al. NEJM 2001

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

3 mois



15 mois



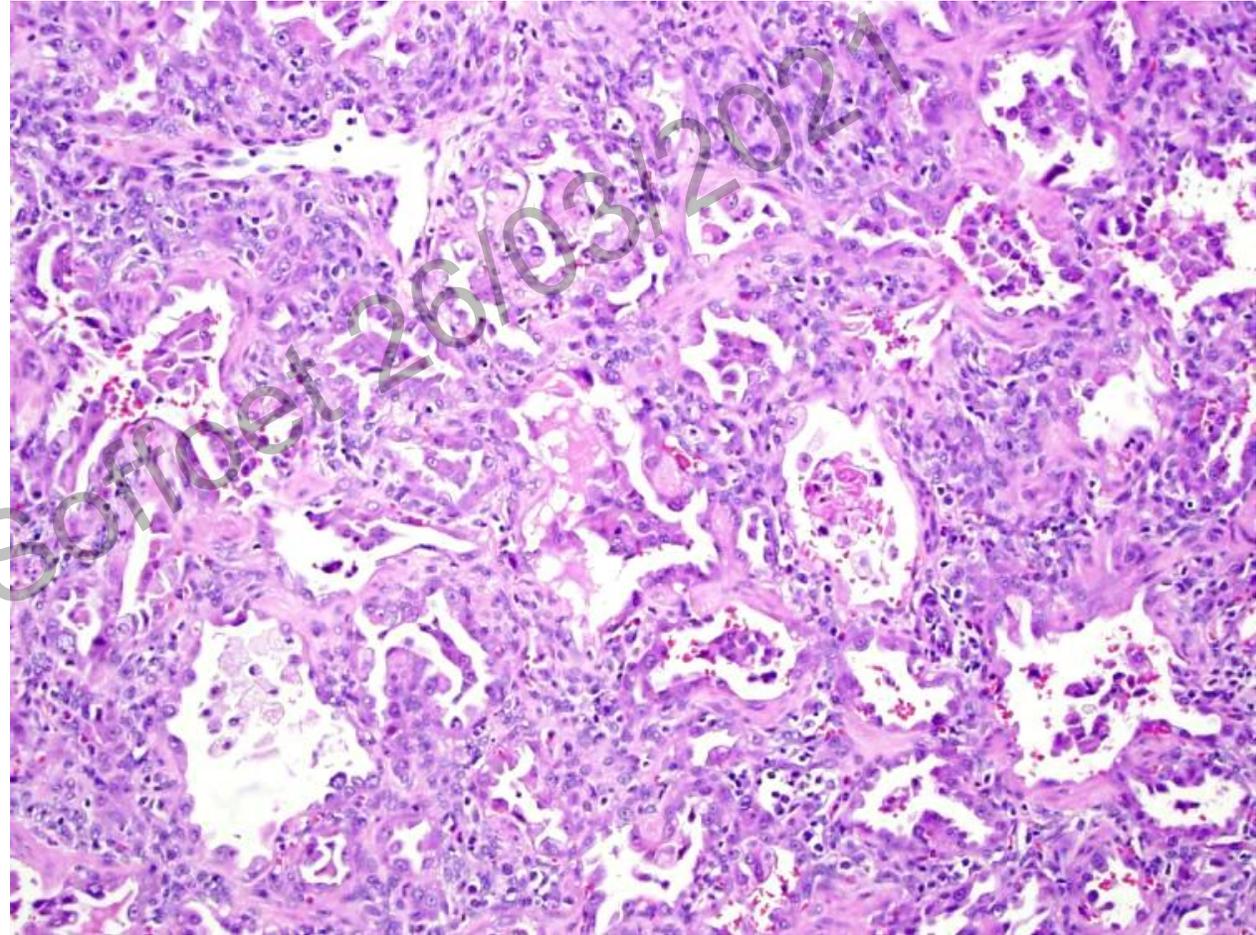
16 ans



Mutations de *SFTPC* : histologie

Aspects de PID :

- Cloisons alvéolaires épaissies
- Hyperplasie pneumocytaire
- Protéïnose alvéolaire focale

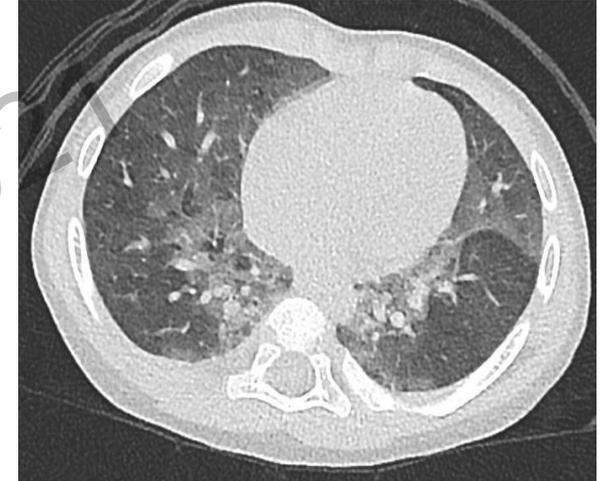


Mutations de *NKX2-1*

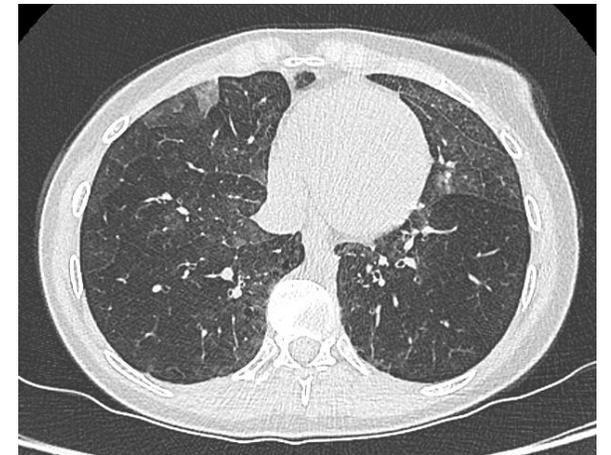
Facteur de transmission (TTF1)

- Cérébral (diencéphale, ganglions de la base)
- 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

16 mois



28 ans



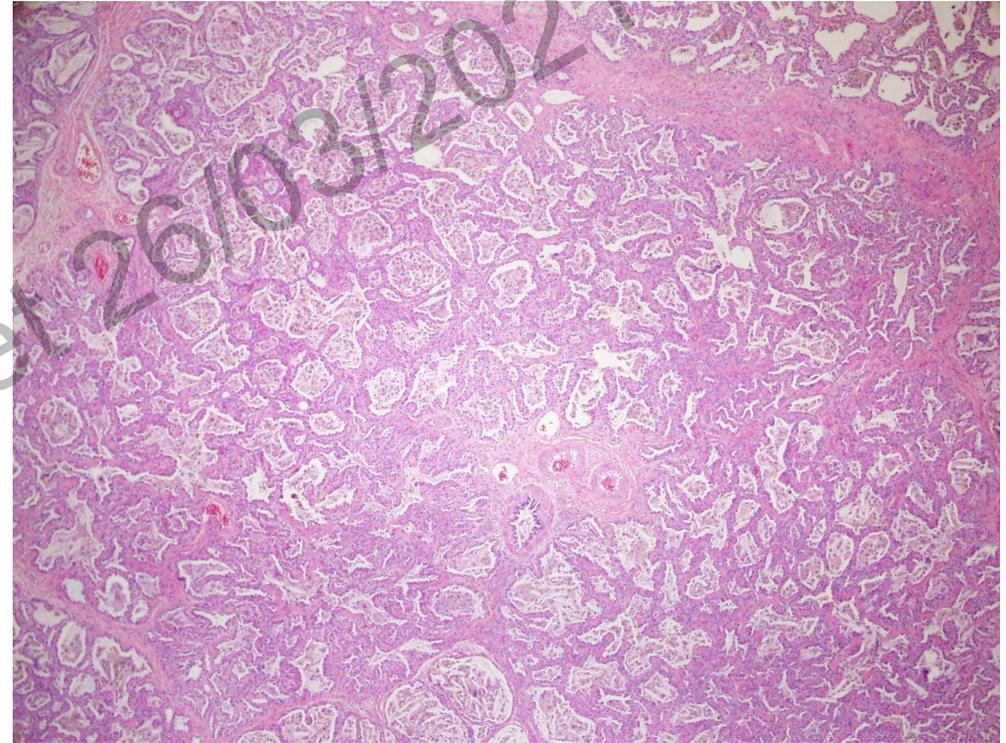
Mutations de *NKX2-1*

Regulate la production de sprotéines du surfactant

Aspect mixte

Anomalie de croissance des alvéolaires

PAP variable



En pratique

DRNN à terme

DRNN à terme
de cause rare

RCP-PID pédiatrique
www.respifil.fr

Causes fréquentes

- Infection materno-foetale
- Inhalation méconiale
- Inhalation liquide clair
- Hernie diaphragmatique
- Cardiopathies
- Retard à la baisse des pressions pulmonaires

CAT (si possible)

Éléments d'orientation

Consanguinité	ABCA3, SP-B
Radio de thorax	
- « noire »	FOXF1
- « blanche »	Surfactant
Réponse transitoire au surfactant exogène	ABCA3, SP-B
Hypothyroïdie, hypotonie	NKX2-1
Atteinte extra-pulmonaire	FOXF1
Syndrome polymalformatif	TBX4
Pneumothorax initial	Pas d'orientation

1

TDM thorax

2

Génétique

- Si suspicion forte : séquençage ciblé
- Sinon : panel surfactant +/- HTAP

3

Biopsie pulmonaire

Si pas d'orientation et pas d'amélioration dans les 15 premiers jours

Conclusion et perspectives

- DRNN rares du nouveau-né à terme : plusieurs enjeux
 - Diagnostic : déterminer si il s'agit d'une pathologie pulmonaire ou vasculaire
 - Ethique : déterminer si il s'agit d'une pathologie létale
 - Familial : déterminer le risque de récurrence => conseil génétique

⇒ Réfléchir assez « vite » collégialement