PID

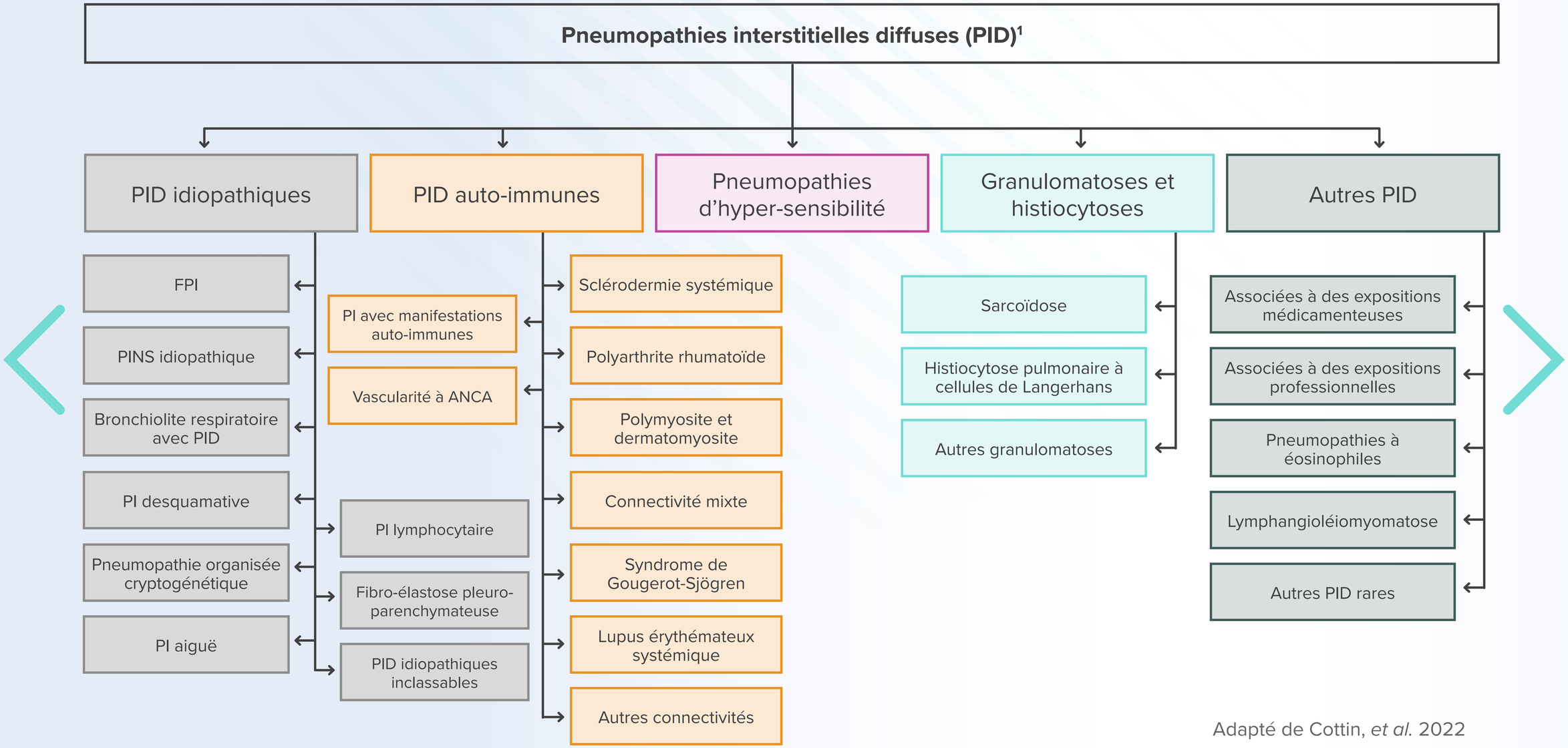
EN VERRE DÉPOLI

QUELQUES DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Contenu élaboré par :
le Pr Raphaël Borie (Pneumologue - Hôpital Bichat, APHP Paris)
le Pr Marie-Pierre Debray (Radiologue - Hôpital Bichat, APHP Paris)

PID : Pneumopathie Interstitielle Diffuse.

CLASSIFICATION DES PID



Adapté de Cottin, *et al.* 2022

ANCA : Anticorps Anticytoplasme des Polynucléaires Neutrophiles ; **FPI :** Fibrose Pulmonaire Idiopathique ; **PI :** Pneumopathie Interstitielle ; **PID :** Pneumopathie Interstitielle Diffuse ; **PINS :** Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique.

PID EN VERRE DÉPOLI

- **Maladies rares à exceptionnelles**
- **La plupart dans le groupe des autres PID**
- **Présentation anatomo-cliniques caractéristiques**
- **Atteintes extra-pulmonaires pouvant faire suspecter le diagnostic**

PID : Pneumopathie Interstitielle Diffuse.

PID EN VERRE DÉPOLI
DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

ASMD
Acid Sphingomyelinase Deficiency :
déficit en sphingomyélinase acide

DIP
Pneumopathie Interstitielle Desquamative

LIP
Pneumopathie Interstitielle Lymphocytaire

PHS
Pneumopathie d'HyperSensibilité

PINS
Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique

Protéinose alvéolaire

PHYSIOPATHOLOGIE

Physiopathologie [2]

Maladie de surcharge lysosomale

- Déficit de l'activité de la sphingomyélinase acide provoquant une accumulation du substrat dans les macrophages.
- Maladie génétique autosomique récessive.

Présentation clinique : 3 types

- **ASMD Type A :** forme neuroviscérale infantile.
- **ASMD Type A/B :** forme neuroviscérale chronique.
- **ASMD Type B :** forme viscérale chronique.

Incidence [3]
1/230 000 naissances

(ASMD de type B)

ASMD (*Acid Sphingomyelinase Deficiency)* : déficit en sphingomyélinase acide.

À L'IMAGERIE

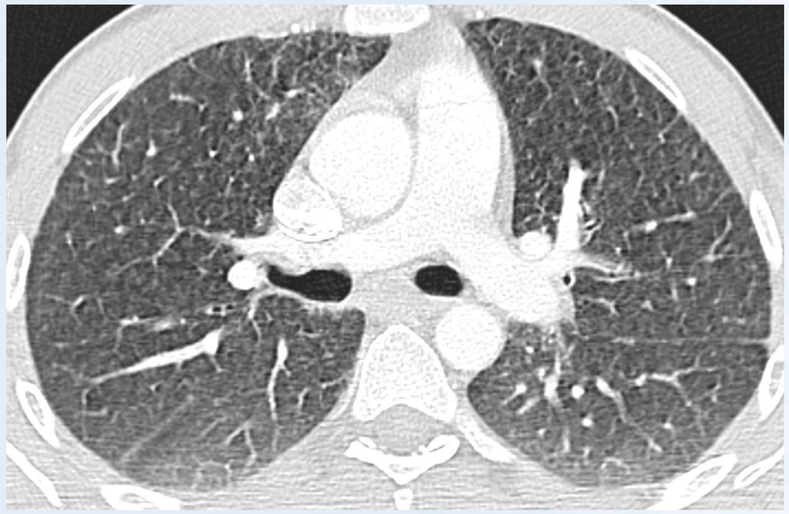
Description à l'imagerie [2-4]

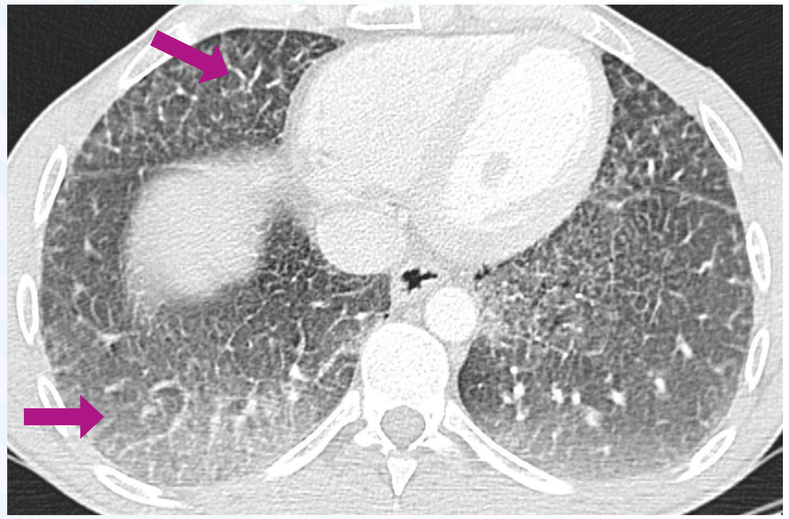
- Hyperdensités en **verre dépoli** associées à des **réticulations** inter et intralobulaires pouvant réaliser un aspect de dallage irrégulier (« *crazy paving* »).
- Atteinte bilatérale, symétrique avec nette prédominance **basale**.
- Parfois, kystes, emphysème, nodules centrolobulaires, bronchectasies.
- Absence habituelle de signes de fibrose.

« *Crazy paving* » ou dallage irrégulier : superposition dans les mêmes territoires de verre dépoli et réticulations inter et intralobulaires, sans signe de distorsion, de délimitation nette avec le parenchyme sain.

ASMD (*Acid Sphingomyelinase Deficiency)* : déficit en sphingomyélinase acide.

À L'IMAGERIE





Scanner thoracique, coupes axiales.

- Hyperdensités diffuses en verre dépoli et réticulations septales (➞).
- Distribution bilatérale symétrique avec nette prédominance basale.

Exemple d'un scanner thoracique d'un patient atteint d'ASMD.

Avec l'aimable autorisation du Pr Marie-Pierre Debray - Radiologue - Hôpital Bichat, APHP Paris.
ASMD (*Acid Sphingomyelinase Deficiency)* : déficit en sphingomyélinase acide.

ATTEINTES EXTRA-PULMONAIRES

Atteintes extra-pulmonaires / éléments d'orientation [2-4]

- **Splénomégalie** +/- nodules spléniques.
- Hépatomégalie.
- Thrombocytopénie.
- Profil lipidique athérogène avec diminution du HDL cholestérol.
- Possible retard de croissance en pédiatrie.
- Possibles macrophages spumeux au LBA.

ASMD (*Acid Sphingomyelinase Deficiency)* : déficit en sphingomyélinase acide ; **HDL :** *High-Density Lipoprotein* ; **LBA :** Lavage Broncho-Alvéolaire.

DIAGNOSTIC

Modalités diagnostiques [2,3]

- Dosage de l'activité de la sphingomyélinase acide sur échantillon sanguin (buvard ou tube de sang).
- Adressage vers un centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme.

Un séquençage génétique est ensuite recommandé pour identifier une éventuelle mutation dont la corrélation phénotype/génotype pourrait être connue.

ASMD (*Acid Sphingomyelinase Deficiency)* : déficit en sphingomyélinase acide.

PHYSIOPATHOLOGIE

Physiopathologie [5]

- Accumulation intra-alvéolaire de macrophages, le plus souvent secondaire à une exposition au tabac.

Prévalence [6]
0,8/100 000

DIP : Pneumopathie Interstitielle Desquamative.

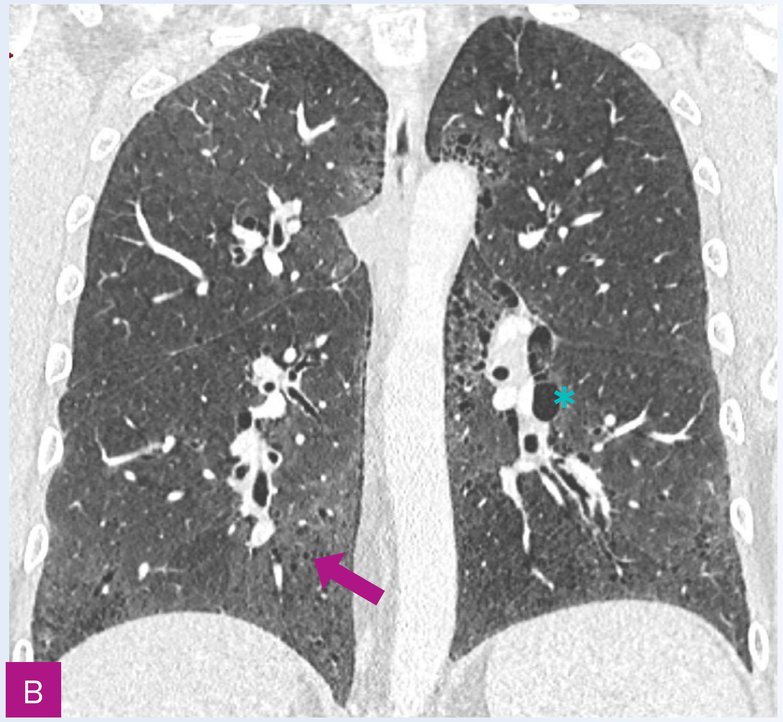
À L'IMAGERIE

Description à l'imagerie [5]

- Hyperdensités en **verre dépoli** ± fines réticulations bilatérales.
- Atteinte bilatérale, prédominance **basale**.
- **Emphysème** fréquent, parfois petits **kystes** au sein des zones de verre dépoli.
- Amélioration inconstante à l'arrêt du tabac.
- **Possibles signes de fibrose**, avec distorsion architecturale, bronchectasies de traction et rayon de miel.

DIP : Pneumopathie Interstitielle Desquamative.

À L'IMAGERIE



Scanner thoracique, coupes axiale (A) et coronale (B).

- Hyperdensités diffuses en verre dépoli à prédominance basale, associées à des lésions d'emphysème (*) et quelques petits kystes au sein des zones de verre dépoli (➡).
- Signes de fibrose rares.

Exemple d'un scanner thoracique d'un patient atteint de DIP.

Avec l'aimable autorisation du Pr Marie-Pierre Debray - Radiologue - Hôpital Bichat, APHP Paris.
DIP : Pneumopathie Interstitielle Desquamative.

Physiopathologie | Imagerie | Atteintes extra-pulmonaires | Diagnostic

ASMD | DIP | LIP | PHS | PINS | Protéinose alvéolaire

ATTEINTES EXTRA-PULMONAIRES

Atteintes extra-pulmonaires / éléments d'orientation [5]

- **Tabagisme** ou autres expositions chroniques.
- Dyspnée (86 %) et toux isolée (65 %).
- Hippocratisme digital (33 %).

DIP : Pneumopathie Interstitielle Desquamative.

DIAGNOSTIC

Modalités diagnostiques [5]

- **Lavage broncho-alvéolaire** montrant une alvéolite à macrophages (55-98 %) pigmentés, typiquement très hypercellulaire.
- Histologiquement, infiltration alvéolaire par des macrophages (pigmentés), élargissement diffus des septa alvéolaires par des lésions inflammatoires ± fibreuses.
- **Recours à la biopsie pulmonaire inconstant** (diagnostic de présomption sur le terrain, le lavage, l'imagerie).

DIP : Pneumopathie Interstitielle Desquamative.

PHYSIOPATHOLOGIE

Physiopathologie [7-9]

- Infiltration des alvéoles et des septa alvéolaires par de **petits lymphocytes** et un nombre variable de plasmocytes le plus souvent secondaire à une **maladie auto-immune** (syndrome de Gougerot Sjögren le plus souvent, polyarthrite rhumatoïde, lupus) ou à un **déficit immunitaire.**

Incidence

Inconnue.

LIP : Pneumopathie Interstitielle Lymphocytaire.

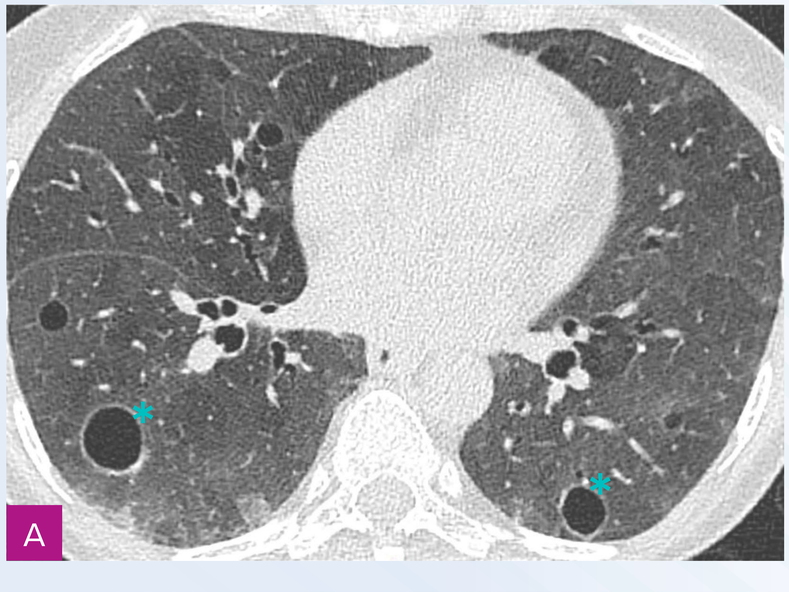
À L'IMAGERIE

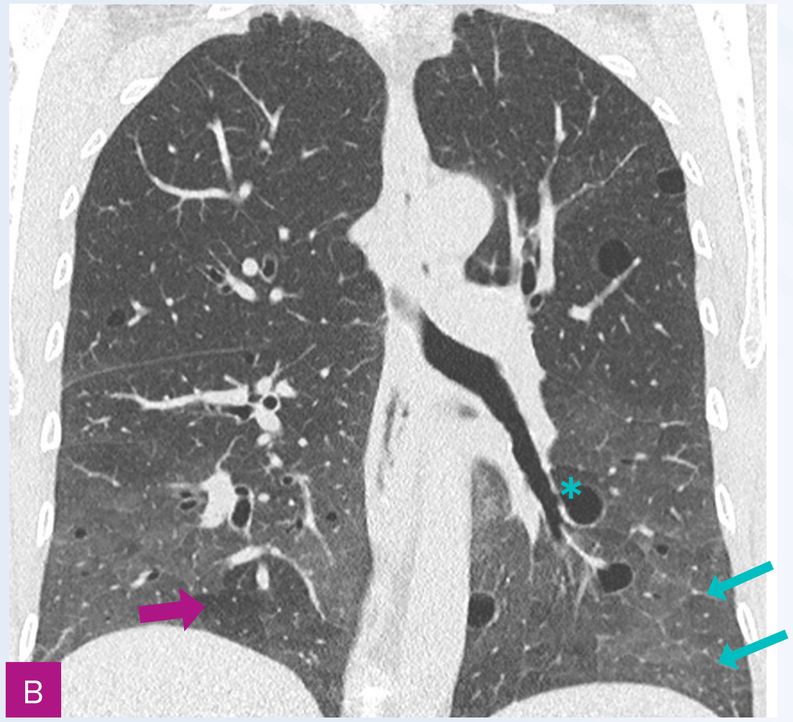
Description à l'imagerie [7-9]

- Hyperdensités en **verre dépoli** parfois associées à des condensations.
- Distribution diffuse, *patchy*, ou à prédominance basale.
- **Kystes périvasculaires** à paroi fine fréquents.
- Épaississement péribronchovasculaire, réticulations interlobulaires, nodules centrolobulaires et sous-pleuraux.
- **Signes de fibroses rares.**

LIP : Pneumopathie Interstitielle Lymphocytaire.

À L'IMAGERIE





Scanner thoracique, coupes axiale (A) et coronale (B).

- Hyperdensités diffuses en verre dépoli à prédominance basale, associées à d'assez nombreux kystes périvasculaires (*).
- Quelques discrets épaississements septaux (→) et quelques zones lobulaires claires (→).
- Absence de signe de fibrose.

Exemple d'un scanner thoracique d'un patient atteint de LIP.

Avec l'aimable autorisation du Pr Marie-Pierre Debray - Radiologue - Hôpital Bichat, APHP Paris.
LIP : Pneumopathie Interstitielle Lymphocytaire.

ATTEINTES EXTRA-PULMONAIRES

Atteintes extra-pulmonaires / éléments d'orientation [7-9]

Antécédent ou diagnostic d'une maladie de Sjögren

- Syndrome sec, polyarthralgie.
- Hypergammaglobulinémie.
- Anticorps anti-SSA ou SSB.

Déficit Immunitaire

- Infections respiratoires ou digestives.
- Hépatosplénomégalie, polyadénopathies non tumorales.
- Séropositivité VIH, hypogammaglobulinémie.

LIP : Pneumopathie Interstitielle Lymphocytaire ; **VIH :** Virus de l'Immunodéficience Humaine.

DIAGNOSTIC

Modalités diagnostiques [7-9]

- Lavage bronchoalvéolaire montrant une **alvéolite lymphocytaire.**
- Biopsie transbronchique ou biopsie pulmonaire chirurgicale montrant une **infiltration lymphocytaire polyclonale** et de possibles granulomes.
- Diagnostic différentiel parfois difficile avec un lymphome.

LIP : Pneumopathie Interstitielle Lymphocytaire.

PHYSIOPATHOLOGIE

Physiopathologie [10,11]

- Infiltration **inflammatoire lymphocytaire et/ou fibreuse** du parenchyme pulmonaire et des **petites voies aériennes.**
- Maladie **immuno-médiée** secondaire à une **exposition** environnementale chez des sujets prédisposés.

Incidence [10]

0,3 à 0,9 /100 000

PHS : Pneumopathie d'HyperSensibilité.

À L'IMAGERIE

Description à l'imagerie [10]

Les aspects sont très variés, évocateurs ou non.

Un aspect évocateur associe des signes d'atteintes des petites voies aériennes aux signes d'infiltration interstitielle.

PHS non fibrosante

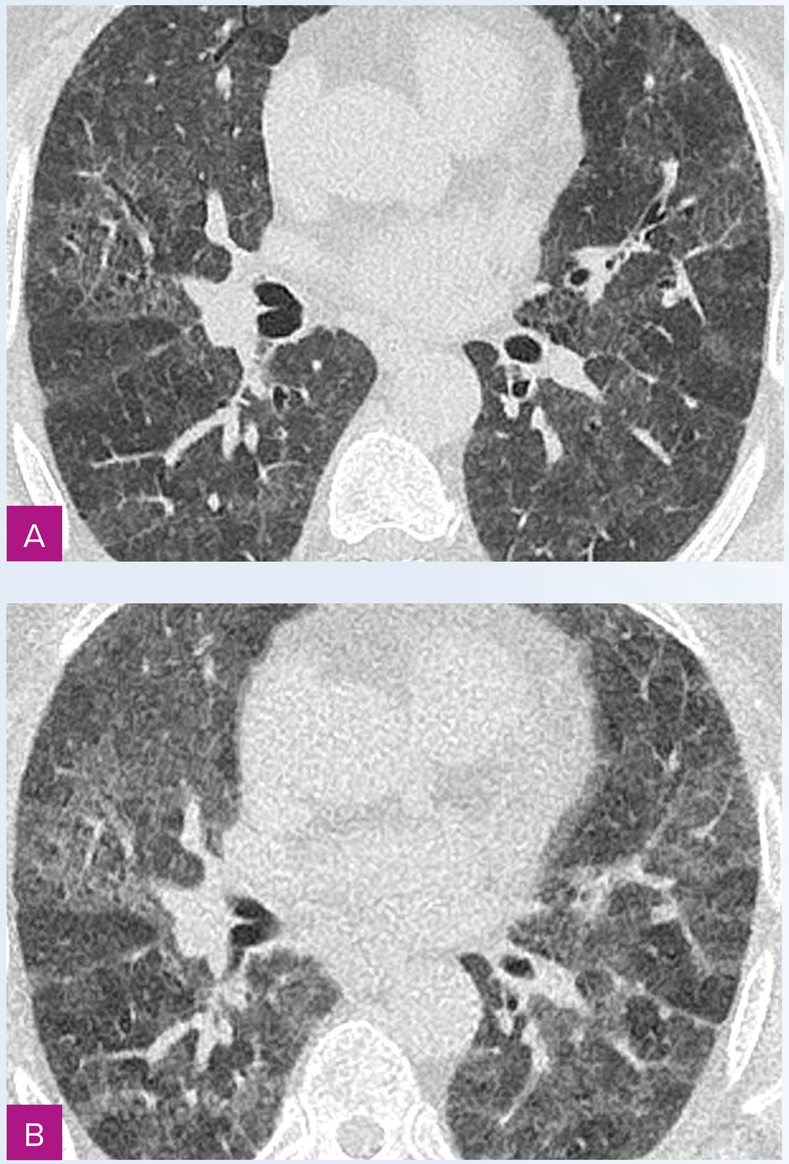
- Hyperdensités en verre dépoli, aspect en mosaïque des densités pulmonaires.
- Nodules centrolobulaires flous et/ou piégeage aérique.
- Distribution le plus souvent diffuse.

PHS fibrosante

- Hyperdensités linéaires irrégulières, réticulations grossières et signes de distorsion architecturale, ± bronchectasies de traction et verre dépoli, ± rayon de miel non prédominant.
- Nodules centrolobulaires flous et/ou piégeage aérique et/ou **aspect « 3 densités ».**
- Distribution aléatoire ou prédominance dans les zones moyennes avec épargne relative bases.

PHS : Pneumopathie d'HyperSensibilité.

À L'IMAGERIE



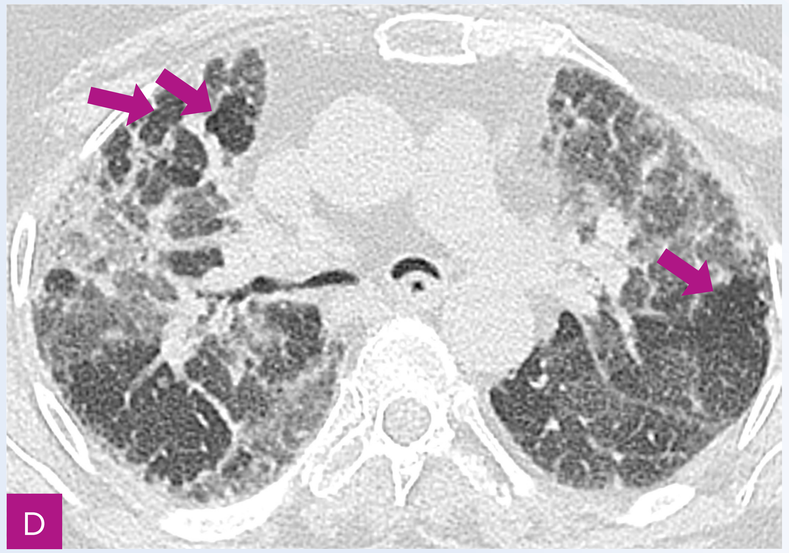
Scanner thoracique, coupes axiales en inspiration (A) et expiration forcée (B).

- Hyperdensités en verre dépoli diffuses alternant avec des zones de densité normale (aspect en mosaïque) en inspiration. Ces dernières augmentent très peu de densité à l'expiration, contrairement aux zones de verre dépoli, témoignant d'un piégeage aérique expiratoire.
- PHS non fibreuse.

Exemple d'un scanner thoracique d'un patient atteint de PHS.

Avec l'aimable autorisation du Pr Marie-Pierre Debray - Radiologue - Hôpital Bichat, APHP Paris.
PHS : Pneumopathie d'HyperSensibilité.

À L'IMAGERIE



Scanner thoracique, coupes axiales en inspiration (C) et expiration forcée (D).

- Hyperdensités en verre dépoli, réticulations et bronchectasies de traction associées à des zones de densité faible (lobules clairs).
- Nombreuses zones lobulaires de piégeage aérique en expiration (→).
- PHS fibreuse.

Exemple d'un scanner thoracique d'un patient atteint de PHS.

Avec l'aimable autorisation du Pr Marie-Pierre Debray - Radiologue - Hôpital Bichat, APHP Paris.
PHS : Pneumopathie d'HyperSensibilité.

ATTEINTES EXTRA-PULMONAIRES

Atteintes extra-pulmonaires / éléments d'orientation [10,11]

- Rares sauf dans les formes aiguës où il est possible d'observer de la fièvre.

PHS : Pneumopathie d'HyperSensibilité.

DIAGNOSTIC

Modalités diagnostiques [10,11]

Probabilité diagnostique en fonction :

- De l’aspect scanographique.
- D’une **exposition** à un antigène potentiellement responsable de pneumopathie d’hypersensibilité.
- D’une **hyperlymphocytose au LBA** (> 30 %).
- D’une éventuelle **biopsie pulmonaire** montrant typiquement un infiltrat interstitiel cellulaire à prédominance lymphocytaire et **bronchiolocentrique**, une bronchiolite cellulaire, des granulomes non nécrotiques mal formés péribronchiolaires.

LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire ; **PHS :** Pneumopathie d’HyperSensibilité.

PHYSIOPATHOLOGIE

Physiopathologie [12]

- Processus inflammatoire et fibrosant interstitiel homogène idiopathique ou secondaire (maladie auto-immune, médicament, hypersensibilité).
- **Formes non fibrosantes et formes fibrosantes (les plus fréquentes).**

Prévalence [6]
1,7/100 000

PINS : Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique.

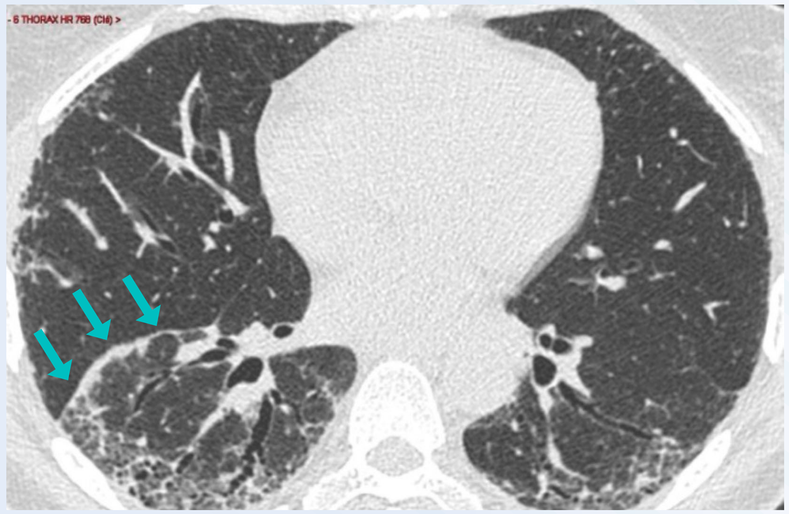
À L'IMAGERIE

Description à l'imagerie [12,13]

- Hyperdensités en **verre dépoli** bilatérales, symétriques, à prédominance basale.
- Réticulations intralobulaires avec bronchectasies par traction (75 %).
- **Respect sous-pleural** (21 %).
- Perte de volume des lobes inférieurs.
- Condensations possibles (aspect PINS-OP).
- Pas ou peu de rayon de miel.

OP *(Organizing Pneumonia)* : pneumopathies organisées ; **PINS :** Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique.

À L'IMAGERIE



Scanner thoracique, coupes axiales.

- Hyperdensités diffuses en verre dépoli, avec réticulations surajoutées et signes de fibrose (bronchectasies de traction centrales (→), perte de volume des lobes inférieurs avec déplacement scissural (→).
- Distribution bilatérale symétrique et nette prédominance basale.

Exemple d'un scanner thoracique d'un patient atteint de PINS.

Avec l'aimable autorisation du Pr Marie-Pierre Debray - Radiologue - Hôpital Bichat, APHP Paris.
PINS : Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique.

ATTEINTES EXTRA-PULMONAIRES

Atteintes extra-pulmonaires / éléments d'orientation [14]

Maladie auto-immune.

- Sclérodermie.
- Polymyosite.
- Maladie de Sjögren.
- Lupus érythémateux systémique.

PINS : Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique.

DIAGNOSTIC

Modalités diagnostiques [15]

- Définition histologique.
- **Mauvaise corrélation TDM-histologique :** jusqu'à 25 % des PINS radiologiques « typiques » ont un aspect histologique de PIC.
- **Mauvaise valeur prédictive positive de la cryobiopsie.**
- **Diagnostic de certitude par biopsie pulmonaire chirurgicale.**
- Infiltration interstitielle inflammatoire et fibrosante homogène, sans foyer fibroblastique, sans granulome.

PIC : Pneumopathie Interstitielle Commune ; **PINS :** Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique ; **TMD :** tomodensitométrie.

PHYSIOPATHOLOGIE

Physiopathologie [16]

Accumulation de matériel anormal dérivé du surfactant dans les alvéoles pulmonaires

- **Protéinoses alvéolaires pulmonaires auto-immunes (90 %) :** anticorps anti GM-CSF bloquant l'activation des macrophages alvéolaires dans son rôle d'éliminer le surfactant.
- **Protéinoses alvéolaires pulmonaires génétiques** liées à des mutations dans différents gènes dont ceux du récepteur au GM-CSF.
- **Protéinoses alvéolaires pulmonaires secondaires** le plus souvent maladie hématologique touchant le macrophage ou secondaires à l'inhalation de toxiques (silice).

Prévalence [15]
0,7/100 000

GM-CSF *(Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor)* : facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages.

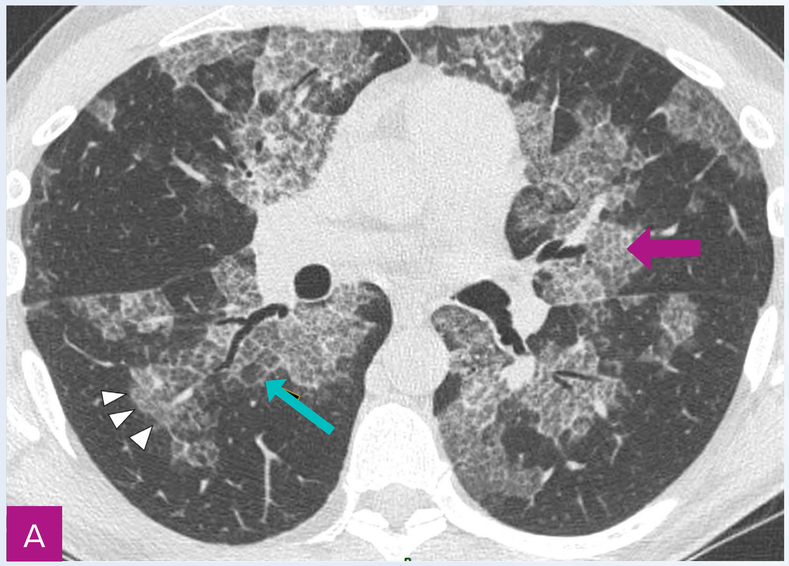
À L'IMAGERIE

Description à l'imagerie [16]

- Aspect de dallage irrégulier **(« *crazy paving* ») pur**, signe caractéristique de la lipoprotéinose alvéolaire pulmonaire.
- Condensations peu étendues possibles mais si elles sont étendues et focales, elles doivent faire rechercher une infection intercurrente.
- Distribution typique **« en carte de géographie »**, avec juxtaposition de zones saines et pathologiques nettement délimitées les unes par rapport aux autres.
- Pas de prédominance lésionnelle nette dans l'axe crânio-caudal (ou discrète prédominance basale).
- Évolution fluctuante des opacités pulmonaires.
- Évolution possible vers des lésions de fibrose pulmonaire.

« *Crazy paving* » ou dallage irrégulier : superposition dans les mêmes territoires de verre dépoli et réticulations inter et intralobulaires, sans signe de distorsion, de délimitation nette avec le parenchyme sain.

À L'IMAGERIE



Scanner thoracique, coupe axiale (A) et reconstruction dans le plan sagittal (B). Aspect de « *crazy paving* » pur, défini par la présence de plages de verre dépoli avec réticulations, intralobulaires (➡) et interlobulaires (➡) surajoutées, distribuées en carte de géographie, très nettement délimitées du parenchyme sain (▷). Il existe une légère prédominance basale des lésions, pas de prédominance topographique dans le plan axial. Il n'existe pas de signe de fibrose (pas de signe de distorsion, pas de perte de volume des territoires atteints, pas de rayon de miel).

Exemple d'un scanner thoracique d'un patient atteint de protéinose alvéolaire.

Avec l'aimable autorisation du Pr Marie-Pierre Debray - Radiologue - Hôpital Bichat, APHP Paris.

ATTEINTES EXTRA-PULMONAIRES

Atteintes extra-pulmonaires / éléments d'orientation [16,17]

- Possible hépatomégalie dans les formes génétiques.
- Anomalies hématologiques dans les formes secondaires.
- Risque d'infection opportuniste à *Nocardia* dans les maladies auto-immunes.

DIAGNOSTIC

Modalités diagnostiques [16]

- **Lavage broncho-alvéolaire :** typiquement de couleur laiteuse avec coloration PAS ➔ macrophages contiennent des granules éosinophiles, associés à de volumineux amas de matériel extra-cellulaire éosinophile, granuleux, amorphe et acellulaires, positif à la coloration PAS et négatif au bleu alcian.
- **Exceptionnellement une biopsie pulmonaire chirurgicale ou une cryobiopsie** peut être nécessaire pour confirmer le diagnostic.
- **Dosage des anticorps anti-GM-CSF** dans le sérum.

GM-CSF *(Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor)* : facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages ; **PAS :** *Periodic Acid Schiff*.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Cottin V, *et al.* Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique. Actualisation 2021. *Rev Mal Respir.* 2022;39(3):275-312.
2. McGovern MM, *et al*. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12:41.
3. Lidove O, *et al*. Déficit en sphingomyélinase acide (maladie de Niemann-Pick B) : une étude rétrospective multicentrique de 28 patients adultes. *La Revue de Médecine Interne*. 2017;38(5):291-299.
4. Borie R, *et al*. Interstitial lung disease in lysosomal storage disorders. *European Respiratory Review*. 2021;30: 200363.
5. Hellemons ME, *et al.* Desquamative interstitial pneumonia: a systematic review of its features and outcomes. *Eur Respir Rev*. 2020;29:190181.
6. Duchemann B, *et al.* Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J.* 2017;50(2):1602419.
7. Kokosi M, *et al*. Rare idiopathic interstitial pneumonias: LIP and PPFE and rare histologic patterns of interstitial pneumonias: AFOP and BPIP. *Respirology*. 2016;21(4):600–14.
8. Cha SI, *et al*. Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis. *Eur Respir J*. 2006; 28: 364–369.
9. Swigris JJ, *et al.* Lymphoid interstitial pneumonia: a narrative review. *Chest.* 2002;122(6):2150-64.
10. Raghu G, *et al*. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):e36-e69.
11. Fernández Pérez ER, *et al*. Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2021;160(2):e97-e156.
12. Travis W, *et al.* An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement : Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Intersitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6): 733-748.
13. Travis WD, *et al.* Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(12):1338-47.
14. Nunes H, *et al.* Nonspecific interstitial pneumonia: survival is influenced by the underlying cause. *Eur Respir J.* 2015;45(3):746-55.
15. Bondue B, *et al*. Usefulness of surgical lung biopsies after cryobiopsies when pathological results are inconclusive or show a pattern suggestive of a nonspecific interstitial pneumonia. *Respir Res.* 2020;21(1):231.
16. Trapnell BC, *et al.* Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):16.
17. Hadchouel A, *et al*. Alveolar proteinosis of genetic origins. *Eur Respir Rev.* 2020;29(158):190187.

Information médicale et pharmaceutique

Par téléphone du lundi au vendredi de 9h à 18h aux numéros suivants

Métropole	**0 800 394 000**	Service & appel gratuits
DROM COM	**0 800 626 626**	Service & appel gratuits

Formulaire de contact :

https://www.sanofimedicalinformation.com

sanofi

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail, 94250 Gentilly

700004501101 – 01/2024