

# PATHOLOGIES INTERSTITIELLES PULMONAIRES DU NOURRISSON

Chiara SILEO et Hubert DUCOU LE POINTE

Service de Radiologie - Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau – Paris

## Introduction

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) chroniques de l'enfant sont un groupe hétérogène de pathologies pulmonaires rares, mais responsables d'une morbidité et mortalité élevées. Dans la littérature anglo-saxonne les PID de l'enfant sont désignées par le terme «ChILD» (pour « childhood interstitial lung disease »).

Un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) concernant les pneumopathies interstitielles diffuses de l'enfant a été élaboré en octobre 2017 par le Centre de référence des maladies respiratoires rares – RespiRare et est disponible sur le site [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

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 et à leur rapidité d'évolution.

Les diagnostics les plus fréquents chez l'enfant tout âge confondu sont les pathologies du surfactant alvéolaire, les protéinoses alvéolaires, les hémosidéroses pulmonaires idiopathiques, les sarcoïdoses, et les atteintes respiratoires des connectivites et des vascularites.

Chez les patients entre 2 et 18 ans, la pathologie diffuse pulmonaire se rapproche de la pathologie de l'adulte. Avant 2 ans, la gamme diagnostique diffère et nous allons la détailler.

## Diagnostic

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.

En particulier, après avoir éliminé les principales causes de pathologie respiratoire chronique telles que la mucoviscidose, l'immunodéficience congénitale ou acquise, la pathologie cardiaque congénitale, la dysplasie broncho-pulmonaire, l'infection pulmonaire, la dyskinésie ciliaire primitive et l'inhalation à répétition, un nouveau-né ou un nourrisson de moins de 2 ans est considéré comme en enfant ayant un « syndrome chILD » si au moins trois des critères suivants sont présents :

- (1) symptômes respiratoires (toux, respiration rapide et/ou difficile ou détresse respiratoire) ;
- (2) signes respiratoires (tachypnée, anomalies auscultatoires, rétractions, hippocratisme digital, défaut de croissance ou insuffisance respiratoire) ;
- (3) hypoxémie ;
- (4) anomalies diffuses à la radiographies thoracique ou à l'examen tomodensitométrique (TDM).

Pour ce qui concerne les examens complémentaires, seule l'imagerie thoracique et la mesure des échanges gazeux 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 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. L'injection intraveineuse de produit de contraste n'est pas réalisée de façon systématique. Lorsqu'elle est réalisée, 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.

En cas de tableau aspécifique, la TDM permet d'identifier le meilleur site pour la biopsie.

## **Classification**

Les PID chez les adultes sont généralement classifiées sur la base de la classification internationale multidisciplinaire développée par les sociétés *American Thoracic Society (ATS)* et *European Respiratory Society (ERS)* concernant les pneumopathies interstitielles idiopathiques, mise à jour en 2013.

Toutefois, dans cette classification on retrouve des entités qui ne sont pas retrouvées en pédiatrie et, au contraire, la classification n'inclue pas les pathologies qui sont retrouvées de façon exclusive à l'âge pédiatrique.

Des classifications pour les « CHILD » ont été développées.

En 2004 une étude de la *Task Force* de la *European Respiratory Society* a été publiée.

En 2013 une classification a été élaborée par le CHILD Research Network (chILDRN), comme souligné dans la *guideline* officielle de l'ATS.

Elle classe les pathologies en trois groupes : plus fréquemment retrouvées dans la petite enfance (< 2 ans), non spécifiques de la petite enfance et non classables.

Les anomalies plus fréquemment retrouvées dans la petite enfance (< 2 ans) sont classées en six groupes : pathologies diffuses développementales, anomalies de la croissance pulmonaire, pathologies pulmonaires chroniques néonatales, modifications structurales pulmonaires avec anomalies chromosomiques, pathologies d'origine inconnue et pathologies du surfactant.

Les anomalies non spécifiques de la petite enfance sont classées en quatre groupes : pathologies de l'immunocompétent, pathologies en rapport avec une maladie systémique, pathologies de l'immunodéprimé et pathologies qui « se déguisent » en PID (pathologies cardio-vasculaires ou lymphatiques). Ces anomalies ne sont pas détaillées dans le texte car elles partagent un grand nombre de points communs avec la pathologie du grand enfant et de l'adulte.

### **Le spectre des pathologies plus fréquemment retrouvées dans la petite enfance (< 2 ans)**

T. R. Semple, M. T. Ashworth et C. M. Owens ont récemment publié un pictorial review concernant l'imagerie du spectre des pathologies de la classification CHILD de 2013 de la ATS.

Dans notre présentation on vous montrera l'imagerie des pathologies de l'enfant avant 2 ans.

## **1. Pathologies diffuses développementales**

Les pathologies diffuses développementales sont caractérisées par un développement pulmonaire anormal à des stades différents responsables de pathologies différentes : dysplasie acinaire, dysplasie alvéolaire, dysplasie alvéolo-capillaire avec désalignement veineux.

Des mutations ou délétions de FOXF1 ont été retrouvées au maximum dans 40% de la population avec une dysplasie alvéolo-capillaire avec désalignement veineux dans laquelle on retrouve fréquemment (80% au maximum) l'association avec des anomalies cardiaques, gastrointestinales et génito-urinaires.

Cliniquement il existe une insuffisance respiratoire à la naissance ou peu après.

La radiographie et la TDM peuvent être normales ou montrer des anomalies aspécifiques ou liées à la ventilation (pneumothorax, pneumomédiastin).

La biopsie permettra de poser le diagnostic.

## **2. Anomalies de la croissance pulmonaire**

L'hypoplasie pulmonaire peut être primitive ou plus fréquemment secondaire, notamment en présence d'une hernie diaphragmatique. L'hypoplasie pulmonaire peut également être associée à des maladies osseuses constitutionnelles comme la dysplasie thoracique asphyxiante ou aux étiologies entraînant un oligoamnios sévère.

## **3. Pathologies pulmonaires chroniques néonatales**

Il existe une diminution de l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire classique grâce au développement de nouvelles techniques de ventilation et à l'administration anténatale de corticostéroïdes. En revanche on note l'apparition d'un nouveau type de dysplasie bronchopulmonaire chez des anciens prématurés (prématurité extrême).

La radiographie met en évidence un épaissement interstitiel, une hyperinflation focale ou diffuse et des atélectasies en bande. La TDM est plus sensible montrant des plages d'hyperinflation, des opacités linéaires ou triangulaires sous-pleurales et un épaissement des parois bronchiques.

#### **4. Modifications structurales pulmonaires avec anomalies chromosomiques**

Chez les enfants suivis pour une trisomie 21 à la TDM on retrouve des formations kystiques sous pleurales, adjacentes aux scissures et, moins fréquemment, au niveau péri-bronchovasculaire.

Un aspect similaire peut être retrouvé dans d'autres pathologies chromosomiques comme la trisomie 10.

Récemment une pathologie de la croissance pulmonaire a été décrite chez des enfants avec des mutations liées à l'X dans le gène pour la filamine A (FLNA). La TDM met en évidence une hyperinflation multi lobaire qui prédomine aux lobes supérieurs et moyen avec un épaissement des septa et des atélectasies des lobes inférieurs.

#### **5. Pathologies d'origine inconnue**

Deux groupes de pathologies sont actuellement individualisées : la glycogénose interstitielle pulmonaire et l'hyperplasie des cellules neuroendocrines (NEHI). Elles reposent essentiellement sur des constatations anatomopathologiques.

La glycogénose interstitielle pulmonaire correspond en anatomopathologie à une accumulation de cellules mésenchymateuses contenant du glycogène. Elle peut être primitive, mais plus fréquemment elle est associée à une hypertension artérielle pulmonaire et à des pathologies telles que les pathologies du développement alvéolaire, les pathologies cardiaques congénitales voire des malformations pulmonaires. Elle a été également décrite comme associée à une NEHI. A la TDM, on peut retrouver des plages en verre dépoli, une distorsion architecturale, un épaissement interstitiel, des plages de densité diminuée et des images kystiques. Ces anomalies tomodensitométriques peuvent être liées, au moins en partie, aux anomalies de développement pulmonaire associées.

La NEHI a été décrite chez des nourrissons nés à terme ayant dès la naissance, ou peu après, des signes respiratoires peu spécifiques comme une tachypnée persistante. En anatomopathologie, on constate au niveau des bronchioles des amas de cellules neuroendocrines marquant la bombésine. La TDM met en évidence des plages en verre dépoli qui prédominent dans le lobe moyen et dans la lingula avec des zones de densité diminuée en rapport avec du trappage.

## **6. Pathologies du surfactant**

Les pathologies interstitielles liées au surfactant sont liées ou non à des causes génétiques.

La protéinose alvéolaire pulmonaire (PAP) est l'étiologie la plus classique des étiologies non encore classées dans les causes génétiques. L'aspect évocateur de protéinose alvéolaire en tomodensitométrie est décrit sous le terme de « crazy paving ». Il associe des opacités en verre dépoli et un épaississement des septa interlobulaires. Le lavage broncho alvéolaire est également un élément clé du diagnostic. Il met en évidence un liquide laiteux riche en débris cellulaires prenant fortement la coloration PAS.

Les mutations de SFTPB, SFTPC et ABCA3 sont responsables approximativement de 25% des pathologies pulmonaires diffuses sévères et réfractaires de la petite enfance et présentent des « patterns » différents à la radiologie et à l'analyse anatomo-pathologique.

Les mutations de SFTPB (pour la protéine B du surfactant) ont un mauvais pronostic. Elles se caractérisent par une détresse respiratoire précoce répondant très peu à une ventilation classique. En radiologie conventionnelle, elles peuvent associer des opacités alvéolaires, un collapsus et des infiltrats réticulaires. En tomodensitométrie et à l'analyse anatomo-pathologique elles présentent un aspect proche de la PAP.

Les mutations de SFTPC (pour la protéine C du surfactant) ont un mode de révélation variable allant de la détresse néonatale très sévère à des troubles respiratoires révélant la maladie durant l'enfance ou l'adolescence. A la TDM, les lésions initiales sont des opacités en verre dépoli puis dans l'évolution

apparaissent des kystes pulmonaires. L'association de ces lésions est évocatrice chez un jeune enfant du diagnostic. L'évolution peut se faire vers la fibrose pulmonaire.

Les mutations de ABCA3 (pour le ATP-binding cassette transporter A3) peuvent se manifester dès la naissance par une détresse respiratoire sévère. Radiologiquement, elles associent également des opacités en verre dépoli, des condensations parenchymateuses, des kystes et un épaississement des septa interlobulaires.

Les mutations NKX2-1 (pour TTF-1) sont responsables du syndrome cerveau-thyroïde-poumon qui associe une hypothyroïdie, une hypotonie, une chorée et des signes respiratoires. La tomодensitométrie met en évidence des opacités en verre dépoli, des condensations parenchymateuses et des images kystiques. Dans l'évolution, les images radiologiques s'améliorent avec une diminution des images en verre dépoli.

### **Sélection d'articles (ordre alphabétique)**

- Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R, Hengst M, Kiper N, Nicholson AG, Wetzke M, Snijders D, Schwerk N, Griese M; chILD-EU Collaboration. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax*. 2015;70(11):1078–84.
- Clement A, ERS Task Force. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur Respir J*. 2004;24(4):686–97.
- Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, Fan LL, Dell SD, Bean JA, Brody AS, Nogee LM, Trapnell BC, Langston C; Pathology Cooperative Group, Albright EA, Askin FB, Baker P, Chou PM, Cool CM, Coventry SC, Cutz E, Davis MM, Dishop MK, Galambos C, Patterson K, Travis WD, Wert SE, White FV; ChILD Research Co-operative. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(11):1120-8.
- Doan ML, Guillerman RP, Dishop MK, Nogee LM, Langston C, Mallory GB, Sockrider MM, Fan LL. Clinical, radiological and pathological features of ABCA3 mutations in children. *Thorax*. 2008;63(4):366-73.



- Fan LL, Dishop MK, Galambos C, Askin FB, White FV, Langston C, Liptzin DR, Kroehl ME, Deutsch GH, Young LR, Kurland G, Hagood J, Dell S, Trapnell BC, Deterding RR; Children's Interstitial and Diffuse Lung Disease Research Network (chILDRN). Diffuse Lung Disease in Biopsied Children 2 to 18 Years of Age. Application of the chILD Classification Scheme. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(10):1498-505.
- Flamein F, Borie R, Epaud R. Pathologies héréditaires du surfactant: de la naissance à la retraite. *La Lettre du Pneumologue - Vol. XVI - n°2 - mars-avril 2013*;62-67.
- Guillerman RP. Imaging of Childhood Interstitial Lung Disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2010;23(1):43–68.
- Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697–722.
- Hime NJ, Zurynski Y, Fitzgerald D, Selvadurai H, Phu A, Deverell M, Elliott EJ, Jaffe A. Childhood interstitial lung disease: a systematic review. *Pediatr Pulmonol* 2015;50(12):1383–1392.
- Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, Dell S, Fan LL, Hamvas A, Hilman BC, Langston C, Nogee LM, Redding GJ; American Thoracic Society Committee on Childhood Interstitial Lung Disease (chILD) and the chILD Research Network. 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;188(3):376–394.
- 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;78–121.
- Mechri M, Epaud R, Emond S, Coulomb A, Jaubert F, Tarrant A, Feldmann D, Flamein F, Clement A, de Blic J, Taam RA, Brunelle F, le Pointe HD. Surfactant Protein C Gene (SFTPC) Mutation-Associated Lung Disease: High-Resolution Computed Tomography (HRCT) Findings and Its Relation to Histological Analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(10):1021-9.

- Nathan N, Taam RA, Epaud R, Delacourt C, Deschildre A, Reix P, Chiron R, de Pontbriand U, Brouard J, Fayon M, Dubus JC, Giovannini-Chami L, Bremont F, Bessaci K, Schweitzer C, Dalphin ML, Marguet C, Houdouin V, Troussier F, Sardet A, Hullo E, Gibertini I, Mahloul M, Michon D, Priouzeau A, Galeron L, Vibert JF, Thouvenin G, Corvol H, Deblic J, Clement A; French RespiRare® Group. et al and French RespiRare Group. 2012. A national internet-linked based database for pediatric interstitial lung diseases: the French network. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:40.
- Nattes E, Lejeune S, Carsin A, Borie R, Gibertini I, Balinotti J, Nathan N, Marchand-Adam S, Thumerelle C, Fauroux B, Bosdure E, Houdouin V, Delestrain C, Louha M, Couderc R, De Becdelievre A, Fanen P, Funalot B, Crestani B, Deschildre A, Dubus JC, Epaud R. Heterogeneity of lung disease associated with NK2 homeobox 1 mutations. Respir Med. 2017;129:16-23.
- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Pneumopathies interstitielles diffuses de l'enfant. Centre de Référence des Maladies Respiratoires Rares RespiRare®. Octobre 2017. [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2802885/fr/pneumopathies-interstitielles-diffuses-de-l-enfant](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2802885/fr/pneumopathies-interstitielles-diffuses-de-l-enfant)
- Semple TR, Ashworth MT, Owens CM. Interstitial Lung Disease in Children Made Easier...Well, Almost. Radiographics. 2017;37(6):1679-1703.
- Sileo C, Ducou le Pointe H. Exploration du thorax en haute résolution (en imagerie pédiatrique). In: Scanner en pratique. Société française de Radiologie; 2015 ;187.
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bouros D, Brown KK, Colby TV, Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Crestani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Myers J, Protzko S, Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2013;188(6):733–748.

- Vece TJ, Young LR. Update on Diffuse Lung Disease in Children. *Chest*. 2016;149(3):836-45.

- Weinman JP, White CJ, Liptzin DR, Deterding RR, Galambos C, Browne LP. High-resolution CT findings of pulmonary interstitial glycogenosis. *Pediatr Radiol*. 2018 Aug;48(8):1066-1072.