

Populaire et Démocratique Algérienne République

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEURETDE LARECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB-TLEMCEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة أبي بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE MEDECINE CHU TLEMCEN
SERVICE DE PNEUMOLOGIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR

L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

THÈME :

**Profil radio-cliniques des fibroses pulmonaires hospitalisées au
service de pneumologie CHU Tlemcen de Janvier 2017 au 10
novembre 2021**

Présenté par:

- RAMADHANI LATIFA ALLY
- Lemtaouch naima
- ABDELAZIZ ELABBASIA
- BENHASSINE MERYEM

Encadreur:

Dr. DJENFI Aboubakr

Maitre-assistanten Pneumologie

• Co-encadreur

Dr BOUREGBA Sarra

Assistante en pneumologie

Année universitaire: 2021.2022

REMERCIEMENTS

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma gratitude.

Je voudrais tout d'abord adresser toute ma reconnaissance à l'encadreur de ce mémoire, Monsieur [DJENFI Aboubakr](#), pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

Je désire aussi remercier les professeurs de l'université de [Abou BekrBelkaid Tlemcen](#), qui m'ont fourni les outils nécessaires à la réussite de mes études universitaires.

Je tiens à remercier spécialement mes très chers parents, qui ont toujours été là pour moi. Je remercie mes sœurs et mes frères, pour leurs encouragements.

Je voudrais exprimer ma reconnaissance envers les amis et collègues qui m'ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de ma démarche.

Enfin, je remercie mes amis, qui ont toujours été là pour moi. Leur soutien inconditionnel et leurs encouragements ont été d'une grande aide.

À tous ces intervenants, je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude.

Dédicace

je tiens à remercier tout d'abord DIEU le tout puissant et miséricordieux, qui nous a inspiré et qui nous a guidés dans le bon chemin et qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

A mes Chers parents cheikh et LACHEMI fatena, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,

A mes chère sœurs Latifa, Houda et Souad mes rayons de soleil qui croient toujours en moi et m'encourage dans mes projets et mes rêves..vos support fait une grande différence dans ma vie

A mes chers frères amine, Brahim et Bahous qui m'ont toujours épaulé tout au long de mes expériences

A mes chère amies Zineb HAMMIMED, Sarra HAMMADA, Sanaa GOUAL, Sarra LARGUET, nadjwa YAICHI et wafaa BAGHDADI

Un grand merci pour votre soutien, vos encouragement, votre aide

Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur dans votre vie professionnelle et privée.

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infaillible,

Merci d'être toujours là pour moi.

LEMTAOUCH naima

Dédicace

D'abord et pour la plupart, je dédie mon diplôme, ma carrière et ma vie à **Allah**, Alhamdulillah pour la santé et les capacités dont Il m'a béni.

Mon père **Ally Ramadhani Mbuyu** qu'Allah t'accorde jannah et je te rendrai toujours fier et merci beaucoup pour tout.

Ma mère **Salma Salum Ramadhani** vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour me faire accomplir ce but de ma vie.

Ma jeune sœur **Pili Ally Ramadhani** est très reconnaissante qu'Allah vous bénisse toujours.

Et à mes amis et à ma famille que je n'ai pas pu vous mentionner ici, je veux juste dire que merci beaucoup d'une manière ou d'une autre, vous avez tellement aidé.

Enfin, je me dédie ce diplôme, pour le travail et le stress, mais Alhamdulillah, je suis reconnaissant et je suis si fier de moi.

RAMADHANI Latifa

Dedicace

A ma très chère mere

Quoique je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. ton affection me couvre, ton bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A mon chère père

Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager.

Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

A mes adorables sœurs Amina et Asma et mon frère Mohammed

Qui m'ont toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études

Puisse Dieu vous donner santé, bonheur, courage, et surtout réussite

A ma chère grande mere

Ceci est ma profonde gratitude pour ton éternel amour, que ce travail soit le meilleur cadeau que je puisse t'offrir

A mes tantes et mes oncles

Que Dieu leur donne une longue et joyeuse vie

A mes filles, mon plus beau cadeau dans cette vie Céline et Célia

Je vous aime mes petites chéries

Dédicace

Je tiens de remercier tout d'abord Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a inspiré et qui nous a guidés dans le bon chemin et qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail

Nous vous dois ce que nous sommes devenues

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

Amon très cher père ABDELAZIZ MOHAMMED

Je pense que ce diplôme te revient aujourd'hui plus qu'à quiconque.

Tu m'as destiné à cette voie, ne voyant aucune autre carrière correspondre à ma manière d'être ni à l'estime que tu as pour moi. Je n'oublierai jamais l'expression de fierté que j'ai pu lire à tes yeux. A chacune des étapes que je franchissais, à chaque examen que je réussissais

*Tu m'as encouragé et soutenu à chaque obstacle, me rassurant du bel avenir qui m'attendait
En espérant te rendre ne serait ce qu'une fraction de l'amour et l'intérêt que tu témoignes, je te promets de
faire de mon mieux pour continuer à susciter ta fierté*

Merci pour tout

Je t'aime papa

A ma très chère mère BELARBI FATIMA

Tu as contribué de la manière la plus douce à faire de moi la personne, la femme la médecin que je suis aujourd'hui, Tu as partagé mes joies et tristesses, mes moments de folie et mes périodes noires, en accordant beaucoup d'intérêt aux détails les plus stupides. Ta faculté à axer ta vie sur notre réussite, mes frères et moi, m'étonne et me laisse sans voix. Notre confort t'importait tellement que tu en oubliais souvent le tien

Voilà l'occasion de te dire que tu es la meilleure maman qui soit

Je t'aime maman

A ma chère sœur HALIMA AMEL mes frères ALI, KHALIL, CHAMES DINE

Pour votre soutien et vos encouragements, puisse ce travail être le témoignage de ma profonde affection

Que dieu vous comble de bonheur, de santé de succès et de prospérité dans votre vie et vous protège

Je vous adore mes chers frères

A mes chers neveux MOHAMMED AMINE TAHA et AHMED

A ma meilleure amie AMEL BARKAOU

Je suis très chanceuse et ravie d'avoir avec moi, tu étais toujours là pour moi au meilleur et au pire, aucun moment d'accompagnement, ne sera oublié pour moi, j'ai partagé avec toi d'inoubliable souvenirs, pour ton disponibilité presque permanente et tes nombreux conseils, je te souhaite de tout mon cœur de la réussite, du bonheur et de la joie.

Mes chères amies BAKHTA, DALALE, ZAHRA, AICHA, BOUCHRA, INES, IKRAM, WASSILA,
SAADIA

Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide. En souvenir des moments merveilleux que nous passés et aux liens solides qui nous unissent

Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur dans votre vie professionnelle et privée

Je prie dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles

SOMMAIRE

REMERCIEMENT.....	I
LISTE DES FIGURES.....	IV
LISTE DES TABLEAU.....	V
ABBREVIATION.....	VI
RESUME.....	VII
I. INTRODUCTION.....	1
II. DÉFINITION.....	3
III. INTÉRÊT DE LA QUESTION.....	8
IV. EPIDÉMIOLOGIE.....	9
PREVALENCE ET INCIDENCE.....	
REPERCUSSIONS ECONOMIQUES.....	
IMPACT SUR LES MALADES.....	
V. RAPPEL ANATOMIQUE DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE.....	10
• CAGE THORACIQUE	
1. LE SQUELETTE.....	10
2. LE DIAPHRAGME.....	16
3. LES MUSCLES RESPIRATOIRS.....	16
• LE CONTENU DU THORAX	
1. L'ARBRE BRONCHIQUE LES	13
2. LES POUMONS.....	14
3. LES PLEVRES.....	26
VI. PHYSIOPATHOLOGIE.....	31
VII. FACTEURS DE RISQUES.....	37
VIII. CLASSIFICATIONS.....	47
IX. DIAGNOSTIC CLINIQUE ET ASPECT CLINIQUE.....	52
X. EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	54
1. LA RADIOGRAPHIE PULMONAIRE.....	54
2. LAVAGE BRONCHO ALVEOLAIRE.....	60

3. BIOPSIE PULMONAIRE.....	61
4. BIOLOGIE.....	62
5. L'ENQUETE GENETIQUE.....	63
6. LES EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES (EFR).....	63
7. EXAMEN DU SOUFFLE.....	64
8. LA GAZOMETRIE ARTERIELLE.....	65
9. LES TESTS DE MARCHE 6 MINUTES.....	66
10. EXAMENS POUR SUIVI LA FIBROSE PULMONAIRE.....	67
XI. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE.....	68
XII. EVOLUTION ET PRONOSTIC.....	72
XIII. EXACERBATION DE LA FIBROSE PULMONAIRE.....	73
XIV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE (A L'ETAT STABLE ET EN SURINFECTION.....	81

LISTE DES FIGURES :

Figure n° 1 : schéma de système respiratoire.....	2
Figure n° 2 :schéma de classification des PID.....	6
Figure n° 3 : incidence globale.....	11
Figure n° 4 : Prévalence globale.....	12
Figure n° 5 :Les constituants de l'appareil respiratoire.....	13
Figure n° 6 : Segmentation bronchique (vue antérieure).....	14
Figure n° 7 : Segmentation pulmonaire (vue latérale et médiale).....	16
Figure n° 8 : Segmentation pulmonaire (vue latérale et médiale).....	21
Figure n° 9 : Coupes anatomiques du larynx.....	22
Figure n° 10 :Mouvements des plis vocaux.....	23
Figure n° 11 :vue schématique des bronchioles et des alvéoles.....	26
Figure n° 12 :Histologie du tissu pulmonaire	28
Figure n° 13 :Les volumes pulmonaires.....	30
Figure n° 14 :Courbe débit volume.....	30
Figure n° 15 :Schéma classique de la fibrogènes pulmonaire.....	32
Figure n° 16 :schéma général de la fibrogènes pulmonaire.....	34
Figure n° 17 :vue schématique de la pathogenèse de la l'FPI.....	36
Figure n° 18 : Classification des pneumopathies interstitiel idiopathiques, selon la révision de 2013.....	48
Figure n°19 :Miliaire tuberculeuse.....	56
Figure n° 20 :micronodules à distribution périlymphatique (plèvre et le long des scissures, irrégularité et épaissement des parois bronchiques) dans le cadre d'une sarcoïdose.....	57
Figure n° 21 :Épaississements péri-bronchovasculaires.....	57

Figure n°	
22	:Condensationsalvéolaireseffaçantlesscissures,lescontoursdesvaisseauxetlesparoisbronchiquesavecbronchogrammeaérique.....58
Figure n° 23	:Plagesdeverredépoli.....58
Figure n°	
24	:Schématisationderéticulationsàlargesmaillescorrespondantàunépaississementdescloisonsinter-lobulaires.....59
Figure n°25	:Réticulationsintra-lobulairesàfinesmaillesdanslecadred'unePINS.....59
Figure n°26	:Lésionskystiquesen«rayondemielle»aucoursd'unefibrosepulmonaireidiopathique.....60
Figure n° 27	:technique du lavage bronchoalvéolaire.....61
Figure n°28	:technique de l'EFR.....64
Figure n° 29	: examen du souffle.....65
Figure n°30	:gaz du sang artériel.....65
Figure n° 31	:Profils évolutifs au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique....74
Figure n° 32	:Répartition des cas de pneumopathies chroniques fibrosantes selon l'année.....87
Figure n° 33	:Répartition des cas de pneumopathies chroniques fibrosantes colligés entre 2017à2021 dans le service de pneumologie de CHU Tlemcen selon l'âge.....88
Figure n°34	:Répartition des malades selon le sexe88
Figure n°35	: Répartition des cas de pneumopathies chroniques fibrosantes en fonction du tabagisme90
Figure n°36	: Répartition des patients de notre série selon la profession.....91

Figure n°37 : Fréquence des signes d'appels respiratoires des cas de pneumopathie chroniques fibrosantes dans notre série	94
Figure n° : 38 : Fréquence des signes généraux chez les cas de pneumopathie chroniques fibrosantes dans notre série	96
Figure n° 39 : Répartition pulmonaire des anomalies scannographiques	100
Figure n° 40 : Hippocratisme digitale au niveau des 2 mains	119
Figure n° 41 : Radiographie de face montrant un syndrome interstitiel diffus chez un patient présentant une FPI.....	129
Figure n° 42 : coupe scannographique axiale fenêtre parenchymateuse montrant des images en rayon de miel et verre dépoli, associées à quelques bronchectasies.....	129
Figure n° 43 : : coupe scannographique axiale fenêtre parenchymateuse bronchectasie variqueuse avec épaississement péri _broncho_ vasculaire, image en rayon de miel plus marquée à gauche avec multiples adénopathies médiastinales	130
Figure n°44 : Orientation diagnostique selon la formule du LBA, d'après les recommandations ATS/ERS.....	138
Figure n° 45 : Algorithme diagnostique de la fibrose pulmonaire idiopathique	146

LISTE DE TABLEAUX:

Tableau n°1 :	
Résumé des 2 tableaux de la nouvelle classification des PID établie en 2012.....	05
Tableau n°2 : pneumopathie infiltrantes diffuses.....	45
Tableau n°3 : selon le scanner thoracique-pierre angulaire de l'orientation diagnostique.....	41
Tableau n°4 :regroupement des examens biologique en faveur des.....	52
syndromes.....	63
Tableau n°5 : Le test 6 minutes.....	64
Tableau n°6 :Répartition des cas de pneumopathies chroniques fibrosantes selon le sexe	89
Tableau n°7 : :Répartition des cas selon le lieu	89
Tableau n°8 : Répartition des professions des cas de pneumopathies chroniques fibrosantes en fonction du tabagisme	91
Tableau n°9 : Répartition des professions des cas de pneumopathies chroniques fibrosantes prise en charge au service	92
Tableau n°10 : Répartition des cas de pneumopathies chroniques fibrosantes selon les antécédents	93
Tableau n°11 : Répartition des cas de pneumopathies chroniques fibrosantes selon les prises médicamenteuses	95
Tableau n°12 : Fréquence des signes extra_thoraciques dans notre série	96

Tableau n°13 :Signes physiques pleuro_pulmonaires des cas de pneumopathies chroniques fibrosantes dans notre série	97
Tableau n° 14 : Fréquence des signes physiques extra_respiratoire dans notre série.....	98
Tableau n° 15 : Fréquence des aspects radiologiques des cas de pneumopathies chroniques fibrosantes	99
Tableau n°16 : : Fréquence des aspects scannographiques des cas de pneumopathies chroniques fibrosantes	99
Tableau n°17 : Résultats de la spirométrie réalisée chez les patients atteints de pneumopathies chroniques fibrosantes	101
Tableau n° 18 : Résultats de la gazométrie artérielle des cas de pneumopathies chroniques fibrosantes.....	101
Tableau n°19 : : Résultats de l'ECG chez les patients de pneumopathies chroniques fibrosantes.....	102
Tableau n°20 : Anomalie de l'hémogramme chez les patients atteints de pneumopathies chroniques fibrosantes	103
Tableau n 21 :Aspects macroscopiques corrélées aux étiologies.....	104
Tableau n°22 : Les anomalies de LBA des cas de pneumopathies chroniques fibrosantes objectivées à la bronchoscopie	104
Tableau n °23 : Fréquence des étiologies des cas de pneumopathies fibrosantes secondaires	105
Tableau n° 24 :Traitement étiologiques des pneumopathies chroniques fibrosantes	106
Tableau n° 25 : Traitement symptomatiques des pneumopathies fibrosantes..	107

Tableau n° 26 : Les complications chez les patients atteints de pneumopathie chronique fibrosante	108
Tableau n°27 : Epidémiologie et répartition des différentes pneumopathies interstitielles diffuses	110
Tableau n° 28 : Moyenne d'âge des cas de pneumopathies chroniques fibrosantes dans les différentes séries	111
Tableau n°29 :Sexe ratio homme/femme dans les différentes séries	111
Tableau n°30 : Fréquence du tabagisme dans les différentes séries	112
Tableau n° 31 : Fréquence de la dyspnée dans les différentes séries.....	115
Tableau n°32 : Fréquence de la toux dans les différentes séries de pneumopathies chroniques fibrosantes.....	116
Tableau n°33 : Fréquence des signes extra_thoraciques dans les différentes séries.....	117
Tableau n°34 : Fréquence de râle crépitant dans les différentes séries de pneumopathies chroniques fibrosantes.....	118
Tableau n°35 : Fréquence des anomalies radiologiques rencontrées dans les différentes séries au cours des pneumopathies chroniques fibrosantes.....	121
Tableau n° 36 :Critères tomodensitométriques pour le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique selon les critères internationaux de 2018.....	125
Tableau n°37 : Fréquence des anomalies scannographiques rencontrées dans les différentes séries au cours des pneumopathies chroniques fibrosantes.....	128
Tableau n°38 : Fréquence du trouble ventilatoire restrictif dans les différentes séries au cours des pneumopathies chroniques fibrosantes.....	131
Tableau n°39 : Différence de la gazométrie dans les différentes séries.....	132

Tableau n°40 : Les examens biologiques et les maladies à recherchés.....	133
Tableau n°41 :Orientation diagnostique devant une pneumopathie infiltrante diffuse en fonction des anomalies biologiques.....	134
Tableau n°42 :Critères histopathologiques de pneumopathie interstitielle commune selon les recommandations internationales de 2018.....	141
Tableau n°43 : Intégration des données tomodensitométriques et histopathologiques pour le diagnostic de FPI selon les recommandations de 2018.....	141
Tableau n°44 : Fréquence des pneumopathies fibrosantes dans les différentes séries	142
Tableau n°45: Classification des pneumopathies interstitielles idiopathiques de 2013.....	142
Tableau n°46 :Principales catégories des PID idiopathiques	143
Tableau n°47 :Principaux examens utiles lors du diagnostic et au cours du suivi de la FPI.....	147
Tableau n° 48 :Comparaison schématique entre fibrose pulmonaire idiopathique et pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique	150
Tableau n°49 :Comparaison des principaux caractéristiques pratiques de la pirfénidone et du nintédanib	

ABBREVIATIONS

AFC : Alvéolite Fibrosante Cryptogénique AEC : cellules alvéolaires épithéliales

ATCD : Antécédents

ATS : American Thoracic Society

BPCO: BronchoPneumopathieChroniqueObstructive

CFA: Cryptogenic fibrosing alveolitis = Alvéolite Fibrosante Cryptogénique = AFC

CIM : Classification Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes =

ICDCVF: Capacité Vitale Forcée

CPT: Capacité Pulmonaire Totale

EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires ERS: European Respiratory Society

FPI: Fibrose Pulmonaire Idiopathique

FRCV: Facteurs de Risque Cardio-Vasculaire

HRCT : High Resolution Computed Tomography : Scanner de haute résolution ICD:

International Statistical Classification of Diseases = CIM

IIP : Interstitial Idiopathic Pneumonia = Pneumopathie Interstitielle Idiopathique = PIILD : Interstitial

Lung Disease = Pneumopathie Interstitielle Diffuse = PID

IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis : Fibrose pulmonaire Idiopathique

JRS: Japanese Respiratory Society

ALAT : Latin American Thoracic Society LBA : Lavage bronchiolo-alvéolaire MOR: Mortality Odds

Ratio

NSIP: No Specific Interstitial Pneumonia

OR: OddsRatio

PINS : Pneumopathie interstitielle non
spécifiquePHS : Pneumopathied'hypersensibilité

PII:PneumopathieInterstitielleIdiopathique

PIC : Pneumopathie Interstitielle Commune

PID : Pneumopathie Interstitielle Diffuse

PMR:ProportionalMortality Ratio

GDS: GazDuSang

RCP : Réunion de Concertation

Pluridisciplinaire

RR:RisqueRelatif

TGF β :Facteursdecroissance β

TLCO : Capacité de diffusion du monoxyde
decarboneUIC:UsualInterstitialPneumonia

VEF:Volumed'ExpirationForcée

RESUME

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est un trouble pulmonaire irréversible, chronique et progressif caractérisé par un épaississement et une cicatrisation du tissu pulmonaire.

L'évolution de la FPI peut être imprévisible, mais elle est associée à un mauvais pronostic avec une espérance de vie moyenne de 2 à 4 ans après le diagnostic.

Les symptômes courants comprennent un essoufflement et une toux sèche et saccadée persistante. Bien que la cause de la FPI soit inconnue, les facteurs de risque de développement de la FPI comprennent le tabagisme, certaines mutations génétiques et éventuellement le reflux gastro-œsophagien. Il n'y a pas de remède.

La prise en charge de la FPI comporte plusieurs facettes et peut inclure l'utilisation des agents antifibrotiques [nintédanib et pirfénidone], l'arrêt du tabac et des soins de soutien, y compris l'oxygénothérapie, la réadaptation pulmonaire et, dans certains cas, la transplantation pulmonaire.

RESUME

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is an irreversible, chronic, and progressive lung disorder characterized by thickening and scarring of lung tissue.

The course of IPF can be unpredictable, but it is associated with a poor prognosis with an average life expectancy of 2 to 4 years after diagnosis.

Common symptoms include shortness of breath and a persistent dry, hacking cough. Although the cause of IPF is unknown, risk factors for developing IPF include smoking, certain genetic mutations, and possibly gastroesophageal reflux disease. There is no remedy.

Management of IPF is multifaceted and may include the use of antifibrotic agents [nintedanib and pirfenidone], smoking cessation, and supportive care including oxygen therapy, pulmonary rehabilitation, and in some cases , lung transplantation.

التخيص

(هو اضطراب رئوي مزمن لا رجعة فيه يتسم بسماكة وتندب أنسجة الرئة. IPF التليف الرئوي مجهول السبب) غير متوقع ، لكنه يرتبط بتوقعات سيئة بمتوسط عمر متوقع من 2 إلى 4 سنوات بعد التشخيص. IPF يمكن أن يكون مسار غير معروف ، إلا أن عوامل الخطر IPF تشمل الأعراض الشائعة ضيق التنفس والسعال الجاف المستمر. على الرغم من أن سبب تشمل التدخين ، وبعض الطفرات الجينية ، وربما مرض الجزر المعدي المريئي. لا يوجد علاج IPF لتطوير [، والإقلاع عن التدخين ، والرعاية pirfenidone و nintedanib متعددة الأوجه وقد تشمل استخدام مضادات التليف IPF] إدارة الداعمة بما في ذلك العلاج بالأكسجين ، وإعادة التأهيل الرئوي ، وفي بعض الحالات ، زرع الرئة.

1^{ER} PARTIE : PARTIE THEORIQUE

I) Introduction générale

Le système respiratoire loin d'être autonome, l'organisme est influencé par

L'environnement, dont il tire les substances essentielles à sa survie et où il déverse ses déchets Les milliers de milliards de cellules de l'organisme ont besoin d'un apport continu d'oxygène (39 kg par jour) pour accomplir leurs fonctions vitales. Nous pouvons survivre quelque temps sans nourriture et sans eau, mais nous ne pouvons absolument pas nous passer d'oxygène. A mesure qu'elles consomment de l'oxygène, les cellules doivent libérer le gaz carbonique qui est produit.

Elles engendrent également de dangereux radicaux libres, sous-produits qui constituent le tribut inévitable à payer pour vivre dans un milieu riche en oxygène.

La principale fonction du système respiratoire est de fournir L'oxygène à l'organisme et de le débarrasser du gaz carbonique. Cette fonction fait intervenir au moins quatre processus, qui sous-tendent la respiration :

1. Ventilation pulmonaire. Circulation de l'air dans les poumons dont le but est de renouveler sans cesse les gaz qui se trouvent (communément appelée « respiration »).
2. Respiration externe. Diffusion de l'oxygène des poumons vers le sang et diffusion du gaz carbonique du sang vers les poumons.
3. Transport des gaz respiratoires. Transport de l'oxygène des poumons aux cellules et du gaz carbonique des cellules aux poumons. Ce rôle est assuré par le système cardiovasculaire et le sang.
4. Respiration interne. Diffusion de l'oxygène du sang vers les cellules et diffusion du gaz carbonique des cellules vers les capillaires.

Bien que seuls les deux premiers processus relèvent directement du système respiratoire, ils sont indispensables sans les deux autres. Le système respiratoire et le système cardiovasculaire sont donc étroitement liés, tant et si bien que, si l'un des deux défaille, le manque d'oxygène fait mourir les cellules.

L'utilisation d'oxygène et la production de gaz carbonique par les cellules, c'est-à-dire la respiration cellulaire, sont la pierre angulaire de toutes les réactions chimiques qui produisent de l'énergie (ATP) dans l'organisme. Nous expliquerons la respiration cellulaire, qui n'est pas une fonction du système respiratoire.

Comme il a pour fonction de déplacer de l'air, le système Respiratoire joue aussi un rôle dans l'olfaction et la parole. De plus, les poumons jouent le rôle de réservoir sanguin (environ 500 ml de sang), de filtre pour des embolies de petite taille (caillots, bulles d'air) qui pourraient se loger dans les vaisseaux de la circulation systémique et d'élimination de la circulation de certaines substances (sérotonine, plusieurs prostaglandines, etc.).

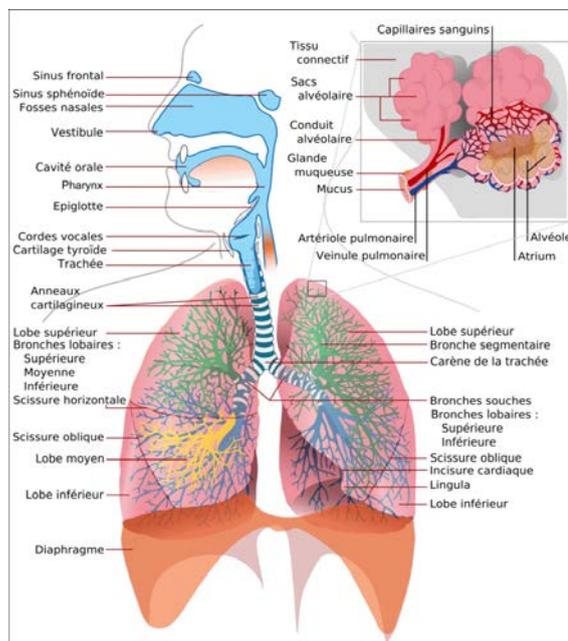


Figure 1: schéma de système respiratoire

II) Définition :

Les pneumopathies interstitielles idiopathiques sont un groupe de pathologies du parenchyme pulmonaire partageant plusieurs caractéristiques mais sont suffisamment différentes pour être considérées comme des entités à part entière. La fibrose interstitielle idiopathique (FPI) est la plus fréquente de ces entités.

Bien que le nom suggère qu'il n'y a pas de cause connue et que son diagnostic requière l'exclusion des autres causes de pneumopathies interstitielles telles que les connectivites,

la iatrogénie et les pneumoconioses, le rôle potentiel d'agents environnementaux et professionnels dans la FPI est suspecté.

Dans ce travail, nous avons d'abord fait le point sur les définitions, la pathogénie et l'épidémiologie de la FPI.

Pour aborder par la suite, les liens entre facteurs professionnels et environnementaux et la FPI, nous avons mené dans un premier temps une revue de la bibliographie recensant les facteurs de risques professionnels et environnementaux comme étant potentiellement liés à la FPI. Un article pour une soumission à un comité de lecture internationale est proposé.

Dans un deuxième temps, nous avons mené une pré-étude, analysant rétrospectivement les informations contenues dans les dossiers médicaux de patients vus en consultation dans le service de pneumologie du CHU de Toulouse de 2016 à 2017 afin de déterminer si des facteurs professionnels ou environnementaux avaient pu être recensés en lien avec la FPI et pouvant expliquer l'apparition de cette maladie.

Enfin, une proposition d'un format de consultation professionnelle spécifiquement dédiée à la recherche de facteurs professionnels et environnementaux a été élaborée. Celle-ci est proposée pour être réalisée de manière couplée lors de la consultation de pneumologie. Les informations recueillies pourront faire l'objet d'une étude cas-témoins pour étudier de façon plus précise le rôle des facteurs professionnels et environnementaux dans la FPI.

1) LES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES (PID)

L'interstitium pulmonaire désigne le tissu conjonctif qui soutient les axes bronchovasculaires, les cloisons interlobulaires, le tissu sous-pleural et les cloisons inter-alvéolaires.

La définition des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) est histopathologique. Elle correspond à une infiltration diffuse de l'interstitium pulmonaire, des espaces aériens distaux alvéolaires et bronchiolaires et de petits vaisseaux par des lésions:

- soit cellulaires: inflammatoires ou tumorales
- soit non cellulaires: fibreuses, œdémateuses ou substance anormale

La classification des PID a été revue en 2012 par l'ATS/ERS. (1). 2 tableaux explicatifs sont en annexe n° 1 et n° 2. Le Tableau n° 1 ci-dessous en fait la synthèse.

Tableau°1:Résumé des 2 tableaux de la nouvelle classification des PID établie en 2012

PIDsecondaires(30%)	PIDprimitives (70%)
Pneumoconioses: -Silicose -Asbestose -Béryllose -Anthracose -Aluminose -Sidérose	Granulomatose: Sarcoïdose
Pneumopathiesd'hyper sensibilité(PHS) -Eleveurd'oiseaux -Poumondeferrier...	Entitésbien définies -Histiocytoseàcellulesdelangerhans -Lymphangioléiomyomatose -Protéionosealvéolaire -Pneumopathieschroniqueàéosinophiles
Lymphangitecarcinomateuse	PneumopathiesInterstitiellesIdiopathiques(PII): -Chroniquesfibrosantes: Fibrose Pulmonaire Idiopathique (FPI)Pneumopathieinterstitiellenonspécifique(PINS) - Aiguessubaiguës: Pneumopathie organisée cryptogénique (POC)Pneumopathie interstitielle aigüe(PIA) - Liéesau tabac: Pneumopathie interstitielle desquamante(DIP)Bronchiolite respiratoireavecPID(BR-IPD)
Pneumopathiesmédicamenteuse s:Amiodarone, Méthotrexate...	
Insuffisancecardiaquegauche	
Infections: Pneumocystose...	
Pneumopathieradique	
Pneumopathiedesvascularites	
Pneumopathies autres : SDRAtoxique,Maladieslysosomiales	

Tableau°1:Résumédes2tableauxdelanouvelleclassificationdesPIDétablieen2012

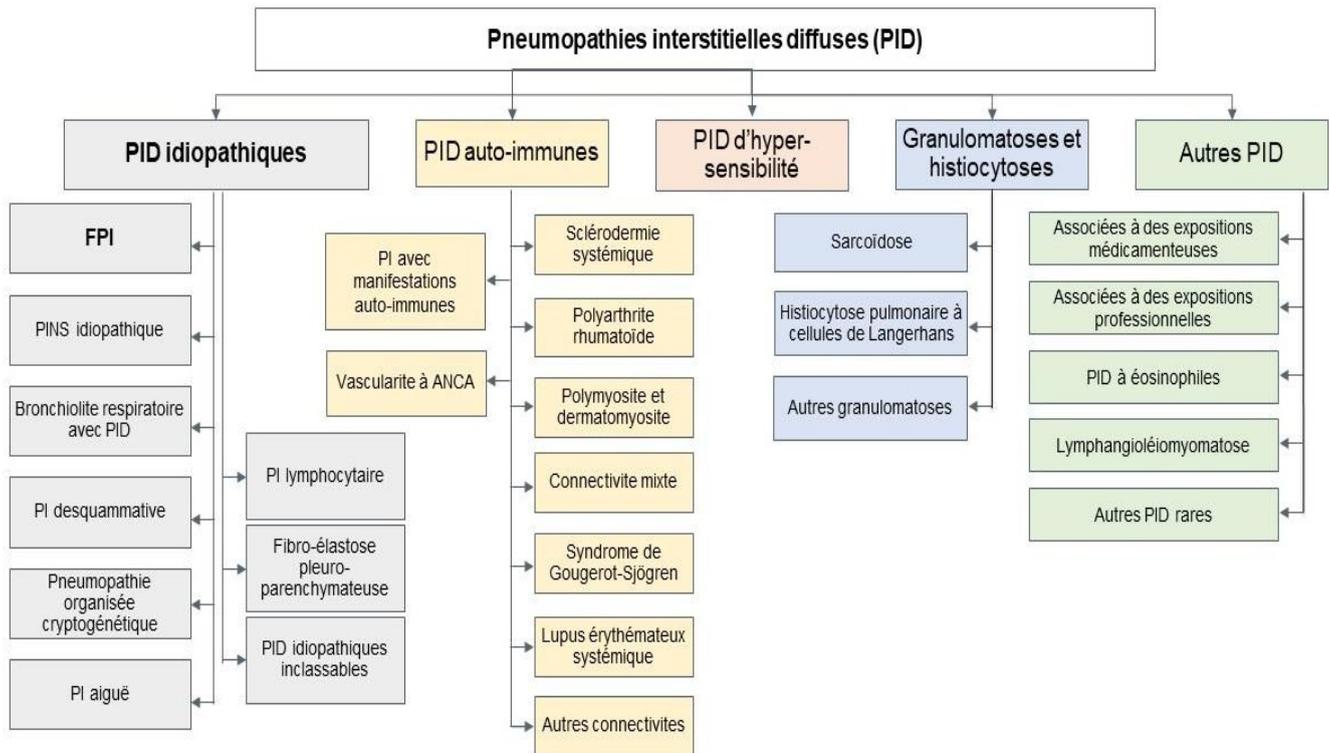


Figure 2 : schéma de classification des PID

Toutes les étiologies citées dans ce tableau sont très inégalement représentées. Les plus fréquentes sont la fibrose pulmonaire idiopathique, la sarcoïdose, les manifestations pulmonaires des connectivites, les pneumopathies médicamenteuses et d'hyper-sensibilité.

Il est à noter que la prévalence d'une atteinte interstitielle pulmonaire au cours d'une connectivite varie de 50 % au cours de la sclérodémie, à 33 % au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

Il est important de savoir que certaines de ces pathologies peuvent être associées à différents modèles histopathologiques. Par exemple, certaines pneumopathies interstitielles diffuses médicamenteuses peuvent correspondre à des pneumopathies organisées, à des pneumopathies interstitielles granulomateuses, des pneumopathies aiguës à éosinophiles par exemple. De même, un type histologique de pneumopathie interstitielle peut correspondre à des circonstances cliniques nombreuses.

2) LA FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE (FPI)

La fibrose pulmonaire idiopathique anciennement appelée alvéolite cryptogénique fibrosante (ACF), est une maladie pulmonaire non néoplasique responsable d'une fibrose pulmonaire sans cause retrouvée. Elle fait partie de la famille des PID dont elle représente 20 à 30% (2) et au sous-groupe des pneumopathies interstitielles idiopathiques (PII) (code CIM 10 version 2017 J84.112). La FPI est la pathologie la plus représentée de ce sous-groupe. C'est une maladie rare qui affecte 5 millions de personnes dans le monde. Il existe des cas familiaux. Elle affecte plus les hommes que les femmes. L'âge moyen d'apparition est de 67.5 ans (67.4 dans l'étude de Johnston et Al. en 1997 et 67.5 pour Lee et Al. en 2015) (3,4) C'est une pathologie dont le pronostic est réservé avec une médiane de survie de 3 à 5 ans suivant l'établissement du diagnostic (3-4 ans pour Gribbin et Al en 2006, 3-5 ans pour Lynch et Al en 2016, 3.8 ans pour Raghu et Al en 2014) (5-7) mais pouvant varier de quelques mois à plus de 10 ans de survie. Les principales causes de mortalité sont les exacerbations. Les autres causes sont les complications cardio-vasculaires et l'embolie pulmonaire.

III) Intérêt de la question

Fréquence : une maladie très fréquente ces dernières années

Etiologie+++ : Les pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques appartiennent au très grand groupe des maladies interstitielles des poumons dans lequel on range près de 200 maladies identifiées.

Pronostic : évolution possible vers la fibrose pulmonaire et l'insuffisance respiratoire chronique restrictive, source d'une augmentation de mortalité d'origine soit respiratoire soit cardiaque.

Thérapeutique : parfois secondaire à des pathologies parfaitement curables

IV) EPIDEMIOLOGIE

La **fibrose pulmonaire idiopathique** est une pathologie qui a pour conséquence la **destruction progressive des poumons** et une insuffisance respiratoire. Elle reste plutôt rare car en France, on estime qu'il y a entre 3.000 et 5.000 nouveaux cas par an et elle touche surtout les hommes âgés de plus de 60 ans.

Le rôle des poumons est bien connu, il s'agit d'assurer les échanges gazeux entre l'air inspiré et le sang. Problème, avec la **fibrose**, les poumons vont se rigidifier. Ils sont beaucoup plus petits, ils se sont en quelque sorte contractés et réduits. Ces poumons ne sont alors plus capables d'assurer correctement leur mission première : la respiration.

Pour mieux comprendre ces lésions irréversibles, il faut regarder de plus près les **alvéoles pulmonaires**. Ce sont des petits sacs au niveau desquels le sang se charge en oxygène et se décharge en gaz carbonique. Pour qu'elles puissent se dilater et donc réaliser ces échanges, les alvéoles sont entourées de fibres élastiques. Dans la fibrose pulmonaire, ce tissu pulmonaire se rigidifie et se rétracte selon un mécanisme encore mal connu. Résultat : le volume d'air qui peut rentrer dans les poumons se réduit, les échanges d'oxygène se font moins bien, c'est l'insuffisance respiratoire.

Certaines fibroses pulmonaires ont une cause identifiée comme l'exposition prolongée à l'amiante ou la toxicité de certains médicaments par exemple. Mais lorsqu'on parle de fibrose pulmonaire idiopathique, le terme "idiopathique" signifie que les causes de la maladie ne sont pas encore connues. Il semblerait qu'une prédisposition génétique et des facteurs environnementaux comme le tabagisme, l'exposition sur une longue période à des substances telles que les poussières de bois ou de métaux, et certaines infections virales pourraient favoriser l'apparition de la maladie.

Aujourd'hui, seul un diagnostic précoce permet d'augmenter les chances de survie des malades. Il est primordial de **surveiller de près leur capacité respiratoire** grâce à différents tests et examens.

*"Chez une personne qui a une toux sèche, un essoufflement, et chez qui on trouve des crépitants en posant le stéthoscope, il faut évoquer une pathologie fibrosante et notamment une **fibrose pulmonaire idiopathique**",* explique le Dr Jean-Marc Naccache, pneumologue. Pourtant, cette maladie rare est souvent diagnostiquée à un stade tardif.

Aucun traitement efficace à ce jour ne permet de guérir la fibrose pulmonaire. Alors pour éviter les essoufflements, les patients apprennent à ralentir le rythme et à éviter les efforts inutiles. La N-acétylcystéine est utilisée pour fluidifier les sécrétions. Certains médicaments permettent, comme la pirfénidone et le nintedanib, tout de même de ralentir la progression de la maladie mais les **lésions pulmonaires** restent irréversibles. Des essais cliniques sont également en cours.

Il faut donc surveiller la capacité respiratoire des malades grâce à des tests réalisés tous les trois mois.

Saturation (taux d'oxygène dans le sang), volume pulmonaire (quantité d'air maximale que peuvent contenir les poumons) ... l'objectif est de déterminer si le patient doit **être ou non assisté avec de l'oxygène**.

En moyenne, après le **diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique**, l'espérance de vie des patients est estimée entre trois et cinq ans. Mais les équipes médicales mettent tout en œuvre pour améliorer leur qualité de vie.

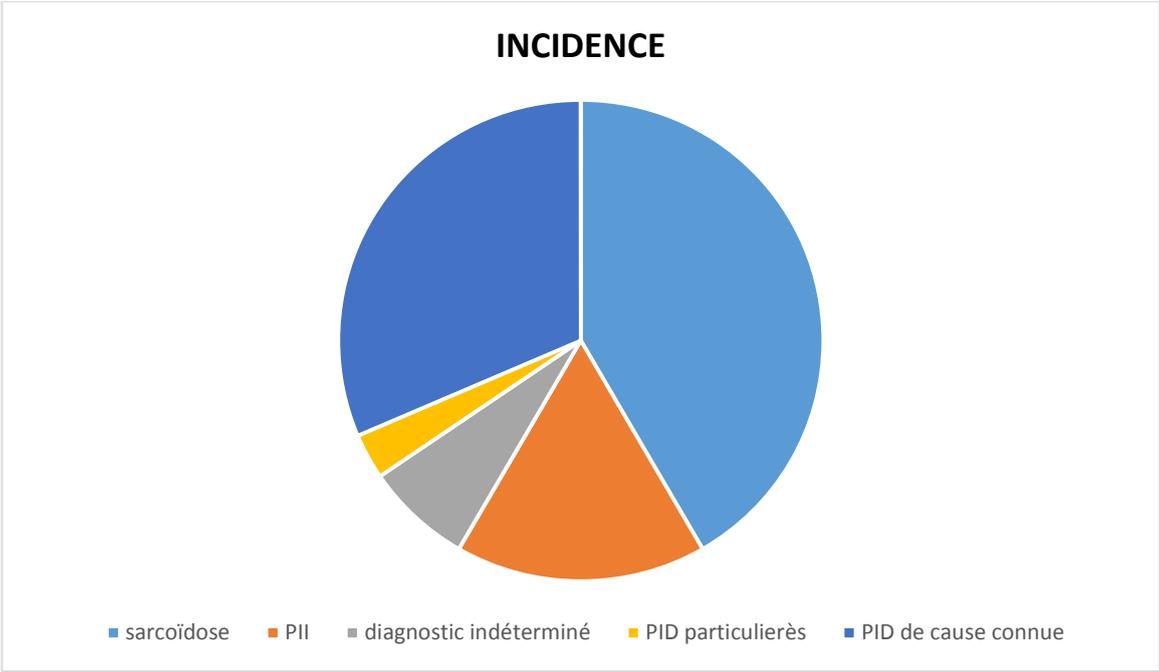
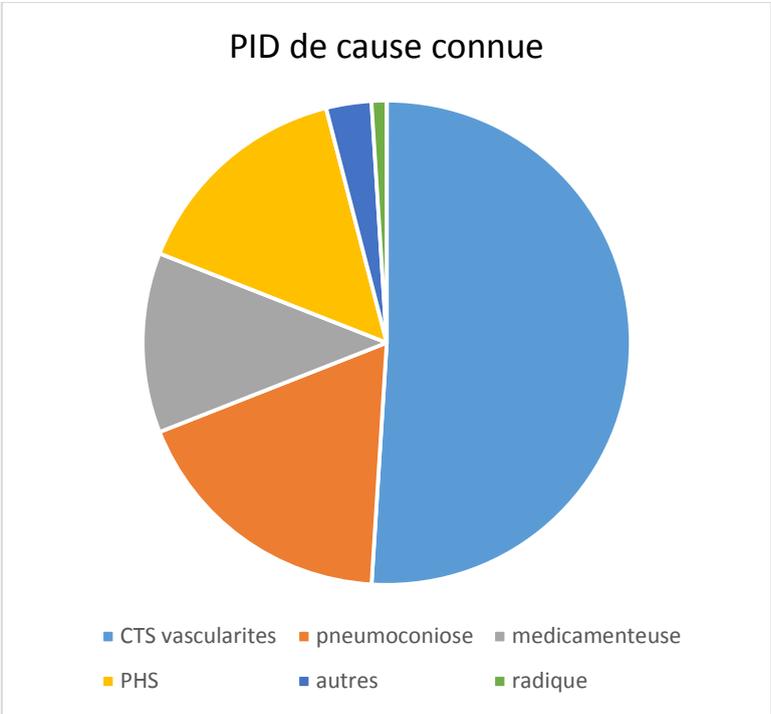


Figure 03 : incidence globale 19.4 /100000 ans



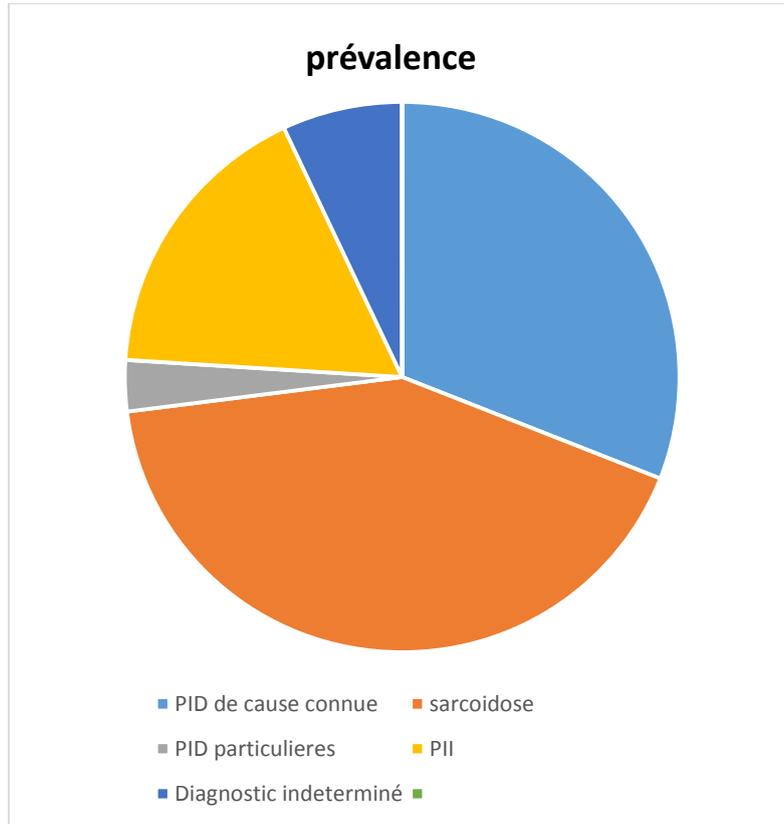
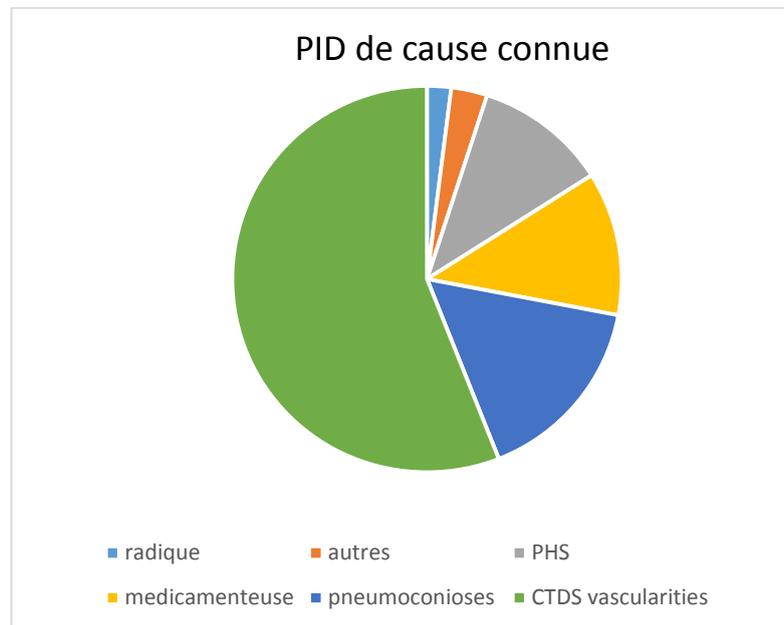


Figure 04 : Prévalence globale 97.9/100 000 ans



V) RAPPEL ANATOMOPATHOLOGIE DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE

1. Anatomie de l'appareil respiratoire

a. Constitution

L'appareil respiratoire assure les échanges gazeux entre le sang et l'air ambiant (hématose). Il participe également à la défense de l'organisme et renferme des éléments du système endocrinien diffus (APTUD).

Il est constitué par :

➤ **Les voies aérophores qui regroupent :**

❖ **Les voies respiratoires extra-pulmonaires :** elles-mêmes divisées en deux parties :

✚ **Les voies respiratoires supérieures :** c'est à dire les fosses nasales, le rhino-pharynx, le larynx,

✚ **Les voies respiratoires inférieures :** la trachée et les bronches souches.

❖ **Les voies respiratoires intra-pulmonaires :** Les bronches (extra-lobulaires) et les bronchioles (intra-lobulaires).

➤ **Les poumons:** masses spongieuses où s'effectuent les échanges entre le sang et l'air, au niveau des alvéoles pulmonaires,

➤ **Les deux feuillets pleuraux:** qui entourent les poumons.

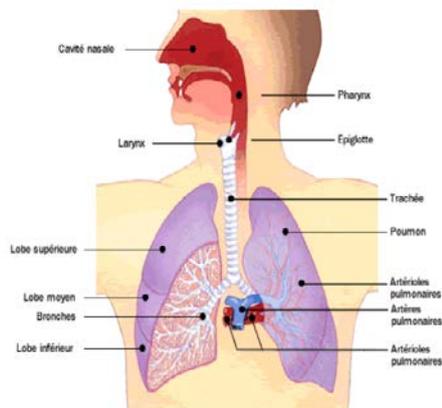


Figure 05 : Les constituants de l'appareil respiratoire

b. Segmentation bronchique

La trachée se divise en deux bronches, l'une droite et l'autre gauche. Les deux bronches s'écartent l'une de l'autre pour se diriger vers le hile pulmonaire correspondant. L'angle de bifurcation est de 70°.

L'arbre bronchique donne deux bronches principales (bronches souches) puis des bronches lobaires : trois bronches lobaires à droite, deux à gauche. Puis des bronches segmentaires (chaque poumon a 10 segments), puis sous-segmentaires qui donnent la dernière division : les bronchioles: c'est l'élément qui pénètre dans le lobule, unité fonctionnelle du poumon. (Là où se font les échanges gazeux). L'artère pulmonaire suit cette segmentation bronchique; il y a une artériole dans chaque lobule.

➤ **La bronche souche droite donne :**

- Bronche lobaire supérieure, court tronc commun qui donne les bronches apicales du lobe supérieur, dorsal et ventral.
- Bronche moyenne, en général plus courte. Elle se divise rapidement en bronches segmentaires latérale et médiale.
- Bronche lobaire inférieure : elle donne rapidement la bronche apicale, et en profondeur, donne la bronche du segment para cardiaque et se divise ensuite pour les segments de la base : baso-ventral, baso-latéral, baso-dorsal.

➤ **La bronche souche gauche donne :**

- Bronche lobaire supérieure, qui donne trois bronches pour les segments apical, dorsal, ventral ; deux bronches pour les segments crânial et caudal.
- Bronche lobaire inférieure, qui donne la bronche du segment apical du lobe inférieur, et un tronc commun, le tronc ventro-para cardiaque (il se divise en bronches segmentaires para cardiaque et baso-ventrale), plus deux bronches pour les segments baso-latéral et baso-dorsal. [4,5,6]

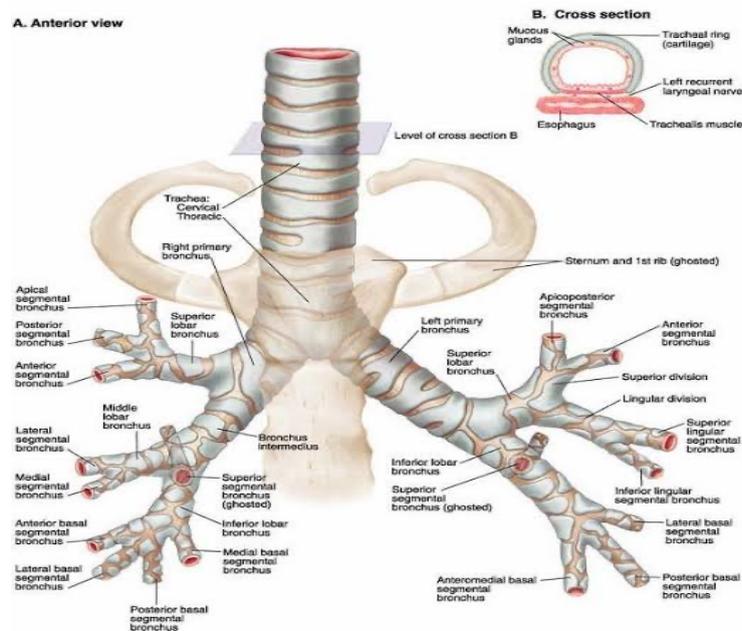


Figure 06 : Segmentation bronchique (vue antérieure)

c. Segmentation pulmonaire

➤ **LE POUMON DROIT** présente à décrire :

- Face latérale : Elle est marquée par les empreintes costales, et divisée en trois lobes par deux sillons profonds :
 - ✓ Grande scissure : oblique en bas et en avant, séparant le lobe inférieur des lobes moyen et supérieur.
 - ✓ Petite scissure : horizontale, séparant les lobes supérieurs et moyen.

- Face médiale: Elle présente à son centre le hile pulmonaire droit :
 - ✓ Au-dessus du hile, se trouve la grande scissure, les empreintes de la veine cave supérieure, de la crosse de la veine grande azygos et du tronc artériel brachio-céphalique. .
 - ✓ En avant et en bas du hile, se trouvent les deux scissures, l'empreinte cardiaque (AD) et l'empreinte de la veine cave inférieure.
 - ✓ En arrière du hile, cette face se moule sur les éléments du médiastin postérieur et les corps vertébraux.
- Base : Elle est barrée transversalement par la grande scissure et entre en rapport avec le foie par l'intermédiaire du diaphragme, un sommet et trois bords.

✚ La segmentation proprement dite du poumon droit

- Lobe supérieur : trois segments : apex (segment apical), dessous en arrière, le segment dorsal, et en avant de lui le segment ventral.
- Lobe moyen : deux segments : segment postéro-externe = segment latéral, segment antéro-interne = segment médial.
- Lobe inférieur : 5 segments. Au sommet du lobe inférieur, segment apical (segment de Nelson), sous lui, au contact du cœur le segment para cardiaque (non visible sur une vue externe), et, dans la partie basse, les trois segments de la base, d'avant en arrière : baso-ventral, baso-latéral, baso-dorsal.

➤ *LE POU MON GAUCHE* présente à décrire :

- Face latérale : Elle est marquée par les empreintes costales, et croisée par une seule scissure
 - ✓ La grande scissure (ou scissure oblique), oblique en bas et en avant, et séparant le poumon en deux lobes, supérieur et inférieur.
- Face médiale : Elle présente à son centre le hile pulmonaire gauche :
 - ✓ Au-dessus du hile, se trouvent la grande scissure, les empreintes de la crosse aortique et de l'artère sous-clavière gauche : en plus, cette face est en rapport avec l'œsophage, le canal thoracique et les nerfs phrénique et vague gauches.
 - ✓ En avant du hile, se trouvent la grande scissure, l'empreinte cardiaque (AD, AG, origine de l'artère pulmonaire et auricule gauche).
 - ✓ En arrière du hile, se trouve l'empreinte de l'aorte descendante ; cette face est en rapport en plus avec l'œsophage et le vague gauche.
- Base : Elle est en rapport avec le diaphragme et par son intermédiaire avec le foie (lobe gauche), l'estomac (grosse tubérosité), la surrénale gauche, le rein gauche (pôle supérieur) et la rate (pôle supérieur). Un sommet et trois bords.

✚ La segmentation proprement dite du poumon gauche

- Lobe supérieur : 5 segments : segment apical, segment dorsal du lobe supérieur, segment ventral, et (étant donné qu'il n'y a pas de lobe moyen) un segment crânial, un segment caudal.
- Lobe inférieur : 5 segments : un segment apical du lobe inférieur, un segment para cardiaque, et tes trois segments : baso-latéral, baso-ventral, baso-dorsal.

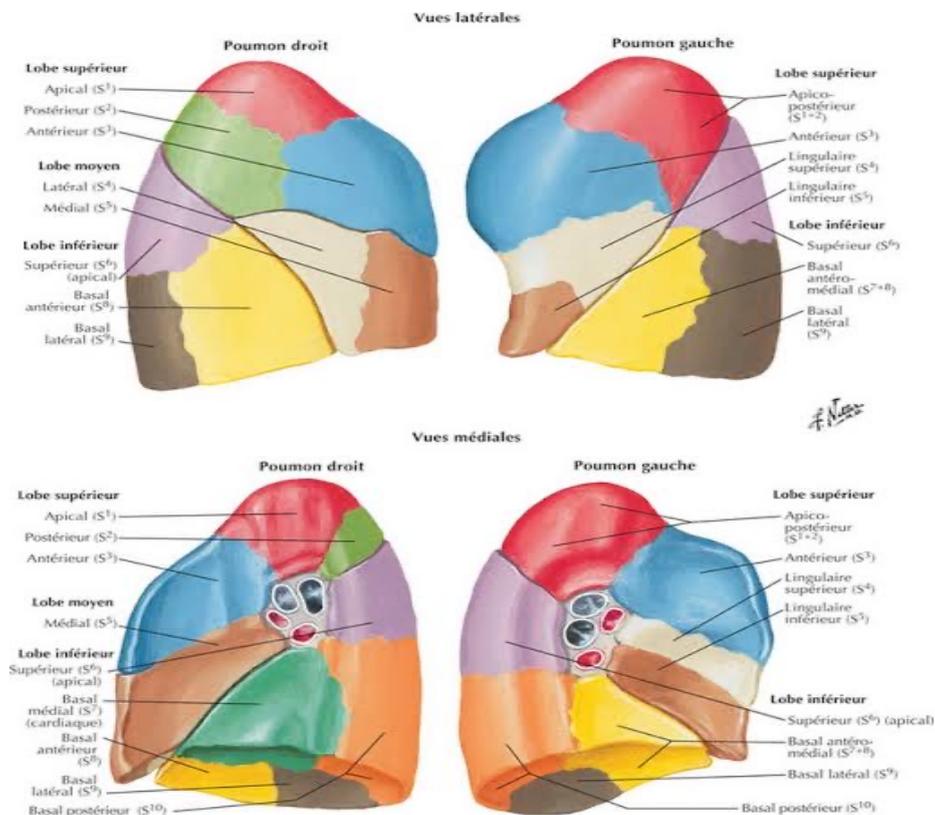


Figure 07 : Segmentation pulmonaire (vue latérale et médiale)

d. Les muscles respiratoires

Les poumons ne possèdent pas de muscles propres. Le travail de respiration est effectué par le diaphragme, les muscles situés entre les côtes (muscles intercostaux), les muscles situés dans le cou et les muscles abdominaux.

L'inspiration:

C'est un phénomène actif au cours duquel le volume thoracique augmente. En revanche la pression alvéolaire (ou la pression des poumons) diminue. Cette pression devient alors inférieure à la pression atmosphérique. Ce phénomène va donc permettre l'entrée de l'air (environ 21% d'oxygène, 78% d'azote et une toute petite partie de CO₂) de la bouche vers les alvéoles. L'augmentation du volume pulmonaire se produit par la contraction des muscles inspiratoires.

Ces muscles augmentent la dimension de la cage thoracique dans toutes les directions (augmentation du diamètre dans le sens vertical, transversale et antéro-postérieur).

➤ **Le diaphragme**

C'est le muscle principal de l'inspiration. Lors de l'inspiration il va s'abaisser et pousser le volume de la cage thoracique vers le bas. C'est un muscle plat, dit rayonné et qui s'étend entre le thorax et l'abdomen. Il possède trois faisceaux :

- Un faisceau costal : dont les fibres prennent leur origine de la 7ème à la 12ème côte.
- Un faisceau vertébral : qui prend son origine sur les vertèbres lombaires.
- Un faisceau sternal : qui prend son origine au niveau de l'apophyse xiphoïde.

Ce muscle est percé par des orifices qui laissent passer des vaisseaux dont l'aorte et la veine cave et laisse passer l'œsophage. Ce muscle est donc inspireur principal.

➤ **Les intercostaux externes:**

Ce sont des muscles situés entre les côtes, Ils sont donc responsables de l'élévation des côtes vers l'extérieur et de l'élévation de sternum vers l'avant.

❖ Au cours de l'inspiration forcée, trois autres muscles sont sollicités :

✓ Le petit pectoral:

Qui prend son origine sur les 3ème, 4èmes et 5èmes côtes et se termine sur l'apophyse coracoïde de la scapula.

✓ Le sterno-cléido-mastoïdien:

Se muscle prend son origine au niveau de la ligne occipitale et du mastoïdien et se termine au niveau du sternum et sur la partie médiale de la clavicule.

✓ Les scalènes:

Au nombre de trois. Ils sont tendus des vertèbres cervicales aux deux premières côtes.

- Le scalène antérieur : prend son origine au niveau de C3 à C6 et se termine sur la première côte.
- Le scalène moyen : prend son origine de C2 à C7 et se termine en arrière du précédent.
- Le scalène postérieur : prend son origine de C4 à C6 et se termine sur la 2ème côte.

✚ **Expiration :**

C'est un phénomène passif qui résulte de la relaxation des muscles inspiratoires et du retour élastique du tissu pulmonaire. Etiré lors de l'inspiration, le poumon revient ensuite à sa position de base. A l'expiration de repos on observe donc, grâce au relâchement des muscles inspiratoires, une diminution du volume à l'intérieur du poumon et donc une augmentation de la pression alvéolaire. Cela entraîne une diminution du diamètre des poumons et des bronches. La pression intra alvéolaire va devenir supérieure à la pression atmosphérique. Cela va donc entraîner la sortie de l'air des poumons vers l'extérieur par gradient de pression.

❖ L'expiration forcée est un phénomène actif.

Elle met en jeu des muscles de la paroi abdominale notamment le grand droit de l'abdomen et les obliques internes (abdominaux). Lorsque ces muscles se contractent, ils poussent le diaphragme vers le haut alors que les côtes sont poussées vers l'intérieur et vers le bas. Cela va donc augmenter la pression intra-pulmonaire et diminuer le volume.

2. Histologie de l'appareil respiratoire

La paroi de l'appareil respiratoire est tapissée dans sa majeure partie d'une muqueuse respiratoire faite d'un épithélium pseudo-stratifié cilié reposant sur un chorion.

a. La muqueuse respiratoire

➤ L'ÉPITHÉLIUM:

C'est un épithélium cylindrique pseudo-stratifié cilié.

Les noyaux cellulaires sont à des hauteurs variables dans l'épithélium suivant le type cellulaire. Cet épithélium est formé de 6 types cellulaires :

- **Les cellules ciliées** : Ce sont les plus nombreuses. Ce sont des cellules prismatiques dont le noyau est situé à la partie moyenne. Le pôle apical, recouvert par le mucus bronchique, porte de nombreux cils vibratiles (environ 200 par cellule). Le battement des cils est synchronisé entre cellules voisines par l'intermédiaire de jonctions communicantes. Les cils de l'épithélium, à la manière d'un tapis roulant, ramènent vers le haut les particules inhalées, les cellules desquamées et les sécrétions bronchiques. Le pôle apical est riche en mitochondries, qui apportent l'énergie nécessaire aux battements ciliaire
- **Les cellules caliciformes ou cellules à mucus ouvertes** : Elles sont dispersées isolément entre les cellules ciliées et sont environ 5 fois moins nombreuses. Le noyau est basal, entouré par la plupart des organites cellulaires. L'appareil de Golgi, supra nucléaire, est bien développé, Le pôle apical, d'aspect vacuolaire, est entièrement occupé par de volumineuses gouttelettes de mucines. Elles élaborent le mucus de l'arbre respiratoire, réalisant le "tapis muqueux" qui recouvre l'épithélium et piège les poussières, les micro-organismes et les corps étrangers. Les cellules ciliées et mucipares forment *l'appareil muco-ciliaire*, assurant l'épuration de l'air et constituant un des systèmes de défense de l'appareil respiratoire.
- **Les cellules en brosse**: Leur pôle apical porte des microvillosités courtes mais nombreuses. Leur cytoplasme est dépourvu de grains de sécrétion. Elles ne sont réellement identifiables qu'en microscopie électronique. Il s'agit soit de cellules mucipares vidées de leur contenu, soit d'éléments en voie de différenciation vers des cellules ciliées ou vers des cellules caliciformes.
- **Les cellules basales**: Elles constituent une population cellulaire de réserve. Ce sont des éléments de petite taille, situés à la partie profonde de l'épithélium, contre la basale. Elles se multiplient pour donner des cellules ciliées et des cellules à mucus en passant par le stade de cellule intermédiaire.
- **Les cellules intermédiaires**: Ce sont des éléments de transition. Elles vont se transformer en cellules ciliées ou en cellules mucipares. Elles n'atteignent pas la surface de l'épithélium.
- **Les cellules argentaffines**: Isolées ou en petits groupes contre la basale, elles renferment dans leur cytoplasme des granules de sécrétion de type endocrine, orientés vers la basale. Elles libèrent de la sérotonine et de la bombésine qui participent à la régulation de la vascularisation et de la sécrétion locales.

➤ **LE CHORION**: Il est mince, riche en fibres élastiques, et contient des vaisseaux, des formations lymphoïdes et quelques glandes.

b. L'escalator muco-ciliaire

L'escalator muco-ciliaire est le système de clairance des conduits aériens. Il a pour but d'éviter l'empoussièrement des alvéoles pulmonaires dont l'épithélium est particulièrement fragile. Cet escalator est composé d'un tapis : le mucus, d'un moteur : les cils, et nécessite un couplage efficace de ces deux composants pour fonctionner correctement.

➤ **Le mucus**

Il forme un revêtement continu tapissant toutes les voies de conduction. On en produit entre 15 et 20 ml par jour (production qui est donc normalement déglutée). Il a un triple rôle :

- 1 – piège à particules : effet « papier tue-mouche »
- 2 – humidification de l'air inspiré
- 3 – protection physique des cellules épithéliales

D'un point de vue physico-chimique, le mucus est un gel de viscosité croissante depuis la surface épithéliale à la lumière du conduit. le mucus est assimilé à un milieu biphasique composé :

- Phase SOL (pour solution) : très fluide, de 6 à 7 μm d'épaisseur (valeur moyenne) et profonde, dans laquelle baignent les cils
- Phase GEL : viscoélastique, superficielle, de 0.5 à 2 μm d'épaisseur

La composition biochimique :

- Parmi les protéines, sécrétées par les acini séreux, certaines ont un rôle protecteur contre les agents infectieux, notamment bactériens. Leur effet est de type bactériostatique : elles inhibent la prolifération bactérienne, ce qui laisse le temps à l'escalator de les transporter dans le tube digestif où elles seront achevées par les enzymes digestives.
- Les mucines, constituant du gel, Une fois sécrétées, elles établissent des liaisons covalentes entre elles par des ponts SS, ce qui augmente la viscosité du gel et constituera le site d'impact spécifique de certains mucolytiques ou fluidifiants.

➤ **Le mouvement ciliaire**

Plus important que la valeur absolue de la taille des cils vibratiles, il est utile de constater qu'ils doivent avoir une taille supérieure à l'épaisseur de la phase sol, ce qui fait qu'une fois tendus, ils ont la tête « engluée » dans le gel et vont pouvoir lui transmettre leur énergie mécanique. Pour cela, l'épaisseur de la phase sol sera activement contrôlée.

Le mouvement des cils se décompose en 3 phases et est assimilable au mouvement de la lanière d'un fouet:

1 – Phase de propulsion : le cil, tendu, se projette en avant. Etant fixé par sa base, il va donc décrire un mouvement circulaire et, compte tenu de sa taille, va fatalement entrer en contact avec la phase gel. Dans la phase gel, la viscosité élevée du gel entraîne une augmentation des forces de frottement. il transmet une partie de son énergie au mucus. Cette phase est active, ATP dépendante. Comme le cil décrit toujours un arc de cercle, il va finir par ressortir de la phase gel, ce qui permet de passer à la 2ème phase.

2 – Phase de récupération : durant cette phase, le cil revient à sa position antérieure de départ. Mais pour ce faire, il se plie en « S » et va donc rester intégralement dans la phasesol. Cette phase étant très fluide, les forces de frottement sont très faibles et donc le cil ne va pratiquement pas transmettre d'énergie au mucus. Cela évite le retour du mucus.

3 – Phase de repos : avant de repartir dans une phase de propulsion, le cil fait une pose lui permettant de recharger ses réserves en ATP.

La fréquence moyenne du battement ciliaire est de 15 à 20 Hz, mais tout comme la taille des cils, elle augmente progressivement des bronchioles distales à la trachée. Globalement, les vagues de contraction des cils se propagent à la surface de l'épithélium respiratoire comme des trains d'onde dont l'origine, le « *pace-maker* », est située en haut de la trachée. On l'explique par une vague calcique qui se propagerait tout au long de l'épithélium par les jonctions communicantes (gap Junction).

Cette activité ciliaire va entraîner le mucus, ou du moins sa phase gel, vers l'oropharynx, avec une vitesse croissante en remontant l'arbre bronchique vers la trachée. Cette notion de vitesse croissante, qui est à mettre en rapport avec l'augmentation parallèle de la taille des cils et de leur fréquence de battement, se comprend aisément si l'on se reporte à la structuration de l'arbre bronchique (Dichotomie). La surface d'épithélium respiratoire décroît de façon arithmétique de la partie distale à la trachée, ce qui occasionnerait rapidement un encombrement par excès de mucus.

Pour éviter cela, on accélère la phase gel (augmentation du flux de mucus), tandis que l'on régule différemment la phase sol. Ainsi, au niveau trachéal, la vitesse moyenne du gel est de 10 à 15mm/min., ce qui est non négligeable car il faut environ 15 minutes à une particule pour passer dans le tube digestif.

➤ **Le couplage**

L'efficacité du couplage dépend de paramètres extrinsèques (indépendants de l'individu) et intrinsèques.

1 - Les paramètres extrinsèques

Ils sont représentés essentiellement par des facteurs météorologiques, température et hygrométrie de l'air.

• **Hygrométrie** : un air « trop sec » (faible hygrométrie), va extraire plus d'eau au mucus pour se saturer en vapeur d'eau. Il va donc rendre le mucus plus visqueux.

A l'opposé, une hygrométrie trop forte, aura tendance à diminuer la viscosité du mucus (ce qui est normalement compensé par l'épithélium)

• **Température** : le mouvement ciliaire est un phénomène biologique sensible à la température. La baisse de température va se traduire par une diminution de la fréquence des battements ciliaires.

2-Les paramètres intrinsèques

• **Âge** : L'efficacité du mouvement ciliaire diminue chez la personne âgée, ce qui participe à la sensibilité particulière de ces personnes aux infections broncho-pulmonaires.

• **Rythme circadien** : On observe un ralentissement du mouvement ciliaire durant le sommeil.

• **Osmolarité du mucus** : L'osmolarité est fonction de la concentration en substances osmotiquement actives, essentiellement les sels minéraux dans les sécrétions[10]. Le contrôle de ce paramètre est très important car, par simple effet osmotique, il va réguler le volume d'eau sécrétée et par là, à la fois l'épaisseur de la phase sol et l'hydratation de la phase gel et donc sa viscosité. [10]

3-Globalement le mucus s'écoule des bronchioles distales, aux confins des zones de conduction et de transition, vers l'oropharynx. Le mucus est donc élaboré préférentiellement dans cette région distale où les glandes vont sécréter des mucines que l'épithélium respiratoire devra correctement hydrater.

Anatomo-histologie du tractus respiratoire

C. Les fosses nasales

1) **La cavité nasale** comprend:

- **Le vestibule** : partie la plus antérieure revêtue d'un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé comportant des poils (vibrisses) servant à empêcher la pénétration des particules étrangères dans l'air inhalé.
- **Les fosses nasales proprement dites** : elles s'ouvrent dans le rhinopharynx par les choanes (orifices) et elles sont maintenues béantes par la charpente osseuse de la face et le cartilage hyalin, les fosses nasales sont séparées par un septum osseux (le septum nasal) qui porte 3 projections osseuses (cornet supérieure, cornet moyen et cornet inférieur).

2) **Le sinus de la face**: Ce sont des cavités creusées dans les os de la face, elles sont tapissées d'une muqueuse de type respiratoire pauvre en glandes.

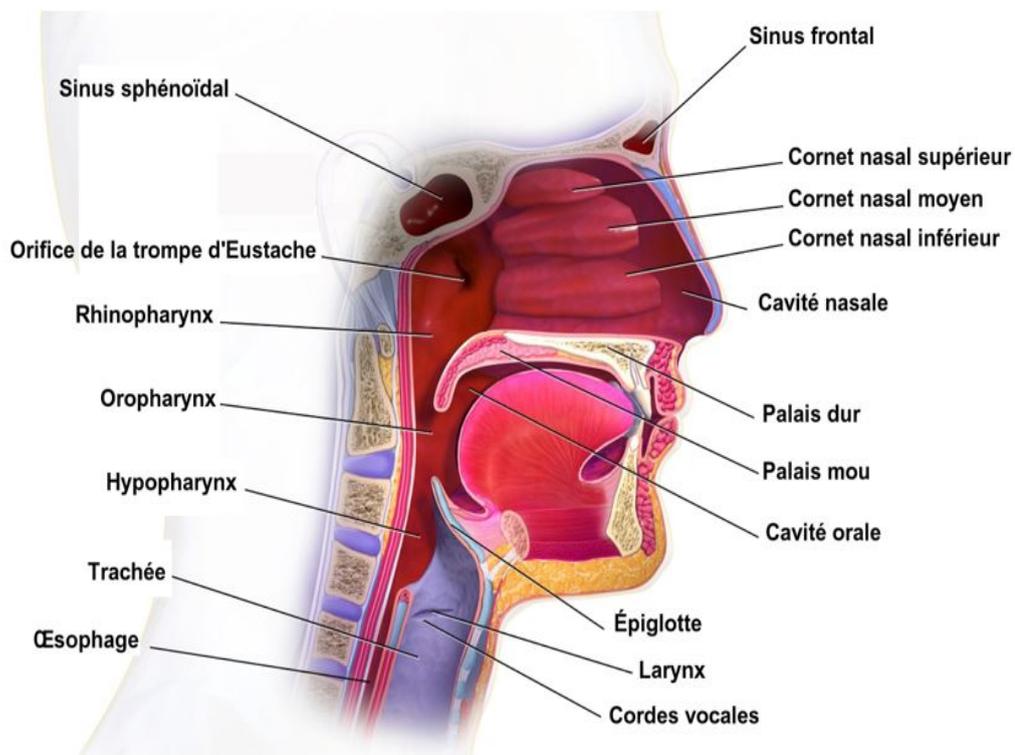


Figure 08: Voies respiratoires supérieures (coupe sagittale médiane de la tête et du cou)

Structure histologique:

Les fosses nasales sont tapissées d'une muqueuse respiratoire sauf à la partie supérieure où la muqueuse est une muqueuse olfactive (spécialisée), La muqueuse respiratoire est faite par: un épithélium respiratoire et un chorion.

d. Le rinopharynx

Le pharynx est un carrefour aéro-digestif. Le naso-pharynx est tapissé d'une muqueuse respiratoire (épithélium pseudo- stratifié cilié) qui se continue par une muqueuse de type buccal (épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé) au niveau de l'oropharynx.

e. Le larynx

C'est un segment court (5 cm) des voies aériennes supérieures, il relie le nasopharynx à la trachée et il renferme l'organe de phonation dont le développement est plus rapide chez le garçon pendant la puberté. Il est volumineux chez l'homme par rapport à la femme. Contrairement aux autres organes, l'étude histologique se fait de l'extérieur vers l'intérieur.

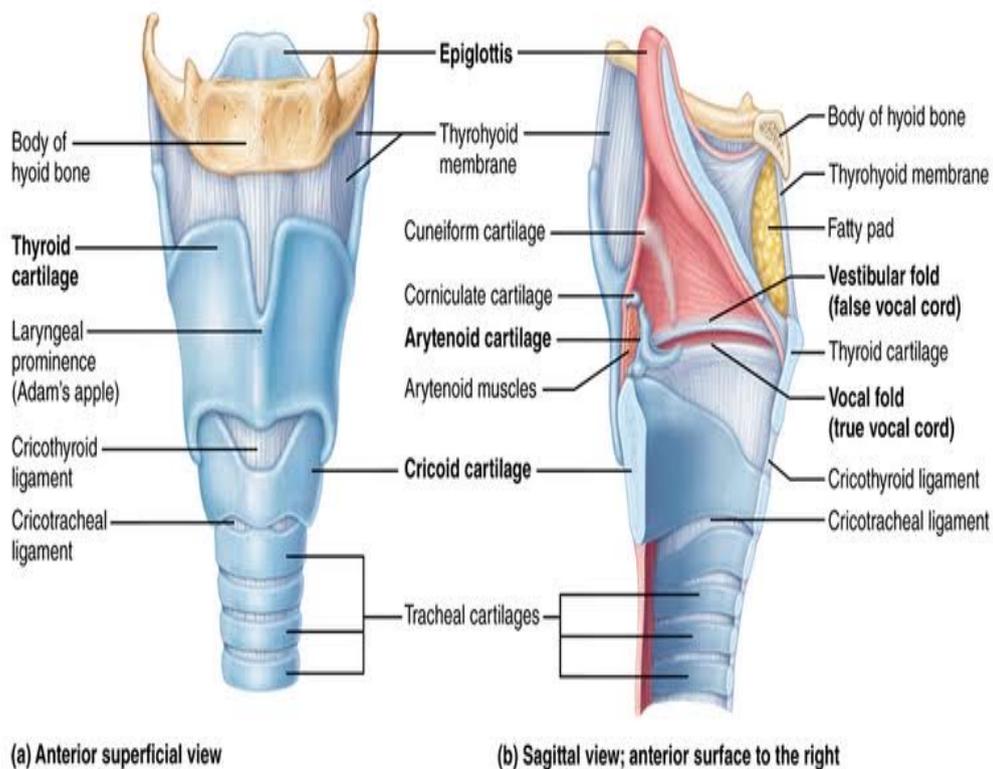


Figure09: Coupes anatomiques du larynx

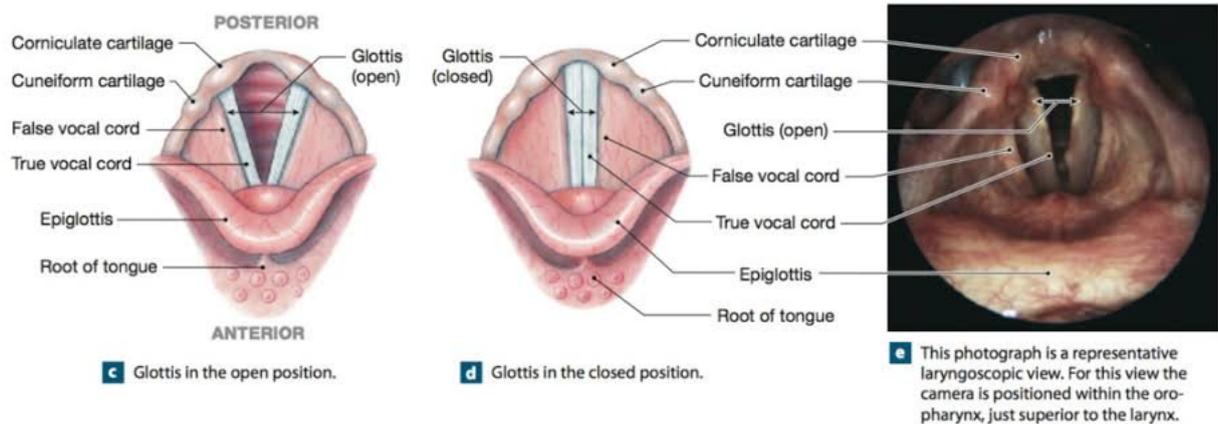


Figure 10: Mouvements des plis vocaux

✚ **Structure histologique** : Le larynx comporte:

- Un squelette cartilagineux : comprend 5 pièces cartilagineuses principales maintenant la béance de la lumière.
- ✓ Les cartilages de type hyalin : Le cartilage cricoïde, aryénoïde et thyroïde.
- ✓ Le cartilage de type élastique : L'épiglotte c'est une expansion qui surmonte le larynx et empêche la pénétration des aliments et des liquides dans les voies aériennes, en cas de pénétration accidentelle ceux-ci seront expulsés par un réflexe de toux.
- La musculature striée : donc volontaire, elle est située : Soit en dehors des pièces cartilagineuses et agissant directement sur elles (muscles extrinsèques). Soit entre la muqueuse laryngée et agissant directement sur les cordes vocales (muscles intrinsèques).
- Un plan conjonctif : C'est un tissu conjonctif fibro-élastique dense qui permet d'unir le chondrion au cartilage. En dehors des cordes vocales, c'est un tissu conjonctif lâche qui peut devenir le siège d'œdème aux conséquences graves.
- Une muqueuse : Elle est faite d'un:
- ✓ Epithélium de type respiratoire (pseudo stratifié cilié) sauf au niveau de l'épiglotte et les vraies cordes vocales.
- ✓ Chondrion : tissu conjonctif lâche riche en fibres élastiques.

f. La trachée

C'est un conduit hémicylindrique aplati dans sa partie postérieure permettant la mobilité de l'œsophage, il se termine par une bifurcation en deux bronches souches. Son diamètre est de 2 à 3 cm de large est de 12cm de long, muni d'un squelette cartilagineux formé de 16 à 20 anneaux incomplets en forme de fer à cheval ouvert à l'arrière.

✚ **Structure histologique** :

La paroi trachéale est organisée en 3 plans:

➤ La muqueuse: Epithélium : il est de type respiratoire reposant sur une membrane basale épaisse 6 à 7 micron. Chorion : mince riche en fibre élastique, il contient des vaisseaux abondants et les nerfs, un infiltrât lymphoïdes et quelques glandes.

➤ La sous muqueuse : épaisse, organisée en 2 plans:

- ✓ Un plan conjonctif: épais, il renferme les glandes mixtes plus nombreuses au niveau de la face postérieure et dans les espaces inter cartilagineux.
- ✓ Un plan fibro cartilagineux, il renferme des anneaux incomplets de cartilage hyalin réunis par le muscle trachéal (-muscle lisse), un tissu conjonctif dense riche en fibres élastiques.
 - L'adventice : C'est un tissu conjonctif lâche qui se continue avec l'adventice de l'œsophage en arrière.

g. Les bronches souches

Elles naissent par bifurcation de la trachée, leur calibre est de 15 mm Leur structure est la même que celle de la trachée sauf que: → Le calibre se réduit. → Les cellules caliciformes tendent à régresser. → L'anneau cartilagineux est complet. → L'absence de glandes au niveau de la muqueuse. → La présence de glandes réparties sur tout le pourtour de la sous muqueuse → L'absence du muscle lisse. →Lumière béante.

h. Voie aérienne extra lobulaire

➤ **Grosse bronche:**

Le diamètre est de 10 à 15 mm. La lumière est irrégulière. La paroi est faite de trois couches:

- ✓ La muqueuse: L'épithélium : est de type respiratoire, la lame basale est sinueuse. Le chorion: est un tissu conjonctif mince bien vascularisé, dépourvu de glande, il renferme un plexus nerveux et un infiltrat lymphoïde.
- ✓ La sous muqueuse : elle est faite de 3 plans:
 - le plan musculaire interne : le muscle de REISSESSEN (disposé en faisceaux) apparaît au niveau des bronches, il contrôle le diamètre de la lumière bronchique.
 - le plan conjonctif moyen : renferme les glandes bronchiques séreuses et mixtes qui sont moins nombreuses.
 - le plan fibro cartilagineux externe : formé de pièces (fragments) cartilagineuses reliées par les faisceaux de fibres élastiques.
- ✓ La péri bronche (-adventice) : est un tissu fibro-adipeux, il contient des vaisseaux sanguins, lymphatiques et un plexus nerveux.

➤ **Bronchemoyenne:**

Le diamètre est entre 5 et 10 mm. La lumière est festonnée. L'épaisseur de la paroi diminue. La paroi est faite de trois couches :

- ✓ La muqueuse: L'épithélium s'appauvrit en cellules caliciformes. Le chorion s'amincit.
- ✓ La sous muqueuse :
 - Le plan musculaire de la sous muqueuse augmente en épaisseur.
 - Le plan conjonctif : le nombre de glande augmente.

- Le plan fibro-cartilagineux est formé de plaques cartilagineuses.
 - ✓ La péri bronche: est un tissu conjonctif fibro-adipeux.
- **La petite bronche:**
Diamètre est de 1,5- 5 mm. Lumière très festonnée.
- ✓ La muqueuse : l'épithélium est de type respiratoire où le nombre de cellules caliciformes diminue encore.
 - ✓ Le chorion : est réduit à une lame élastique (Diminution de glandes et augmentation du muscle de REISSESEN).
- i. Voie aérienne intra lobulaire*
- **Bronchioles proprement dites:** diamètre 1 mm
- ✓ L'épithélium : il est de type prismatique simple caractérisé par : Les cellules caliciformes sont rares voir absentes, L'apparition des cellules en dôme (cellules de Clara), il contient les grains de sécrétion (produit tensioactif semblable au surfactant).
 - ✓ Le chorion: Il est mince, riche en fibres élastiques. il est dépourvu de glandes et de formations cartilagineuses. Il contient des vaisseaux, fibres nerveuses, points ou follicules lymphoïde, Le muscle de Reissessen est réduit et discontinu.
- **Les bronchioles terminales :**
Leur diamètre est de 0,5mm. L'épithélium: il est cubique simple. Il est caractérisé par: L'absence de cellules caliciformes; La réduction du nombre des cellules ciliées ; La présence des cellules de Clara; Le muscle lisse de Reissessen est réduit en quelques faisceaux.
- **La bronchiole respiratoire :**
La bronchiole terminale se continue par la bronchiole respiratoire dont la paroi est interrompue par les orifices alvéolaires. La paroi est faite d'un épithélium cubique simple reposant sur une membrane basale épaisse. Le chorion contient des cellules musculaires lisses dispersées, Les cellules de clara sont rares. Le muscle se réduit.
- j. Le parenchyme pulmonaire ou Acinus*
- **Sac alvéolaire:**
Les bronchioles respiratoires s'ouvrent dans les sacs alvéolaires par le canal alvéolaire à travers l'atrium. Chaque sac alvéolaire est constitué d'alvéoles juxtaposés séparés par des cloisons au sommet desquelles existent des reliquats de la paroi bronchiolaire sous forme de bourrelet alvéolaire (pied d'insertion). Le bourrelet est tapissé de cellules cubiques avec quelques fibres élastiques et quelques cellules musculaires lisses.
- **Les alvéoles :**
Ce sont de petits sacs arrondis de 0,2-0,3 mm de diamètre, séparés par des cloisons Ils sont faits: d'un épithélium et d'une cloison inter alvéolaire.
L'épithélium : Il est de type pavimenteux simple reposant sur une lame basale continue, il est fait de deux types cellulaires:

- ✓ Le pneumocyte I (petite cellule alvéolaire-pneumocyte membraneux) : La surface totale de la cellule est de 2300 μm^2 Il comporte : une partie épaisse de 1-3 μm où sont groupés le noyau et les organites cytoplasmiques (pour les échanges gazeux). Une fine voile cytoplasmique étalée de 0,2 μm d'épaisseur contenant de nombreuses vésicules pinocytose.
- ✓ Le pneumocyte II : C'est une cellule volumineuse arrondie ou pyramidale recouverte partiellement par les voiles cytoplasmiques du pneumocyte I, seule la portion apicale est libre dans la lumière alvéolaire. Le pôle apical est hérissé de microvillosités courtes et incurvés. Le cytoplasme contient un appareil de Golgi péri nucléaire très développés, de nombreuses vésicules, mitochondries, peroxyosomes, réticulum endoplasmique et des corps lamellaires osmiophiles (grains de sécrétion du surfactant). Les pneumocytes II sont reliés aux pneumocytes I par des jonctions serrées.

➤ **Cloisons inter alvéolaires :**

Ce sont des espaces conjonctifs qui séparent les alvéoles voisins, constituant un interstitium pulmonaire commun à travers lequel les cellules interstitielles et le liquide interstitiel (lympe) se déplacent.

Les cloisons renferment: -Les fibres de collagènes et des fibres de réticulines. - Cellules septales à propriétés contractiles (filaments d'actine et myosine) et ont un rôle dans la production des fibres collagènes - Les mastocytes - Les granulocytes - Les cellules à poussières (d'origine monocytaire) - Les plaquettes - Les capillaires : Ce sont des capillaires de type continu faits de cellules endothéliales réunies par des jonctions serrées, elles reposent sur la lame basale qui forment avec la lame basale de la paroi alvéolaire la barrière air sang.

La barrière air-sang est faite par: un endothélium capillaire ; la membrane basale commune ; le cytoplasme du pneumocyte I.

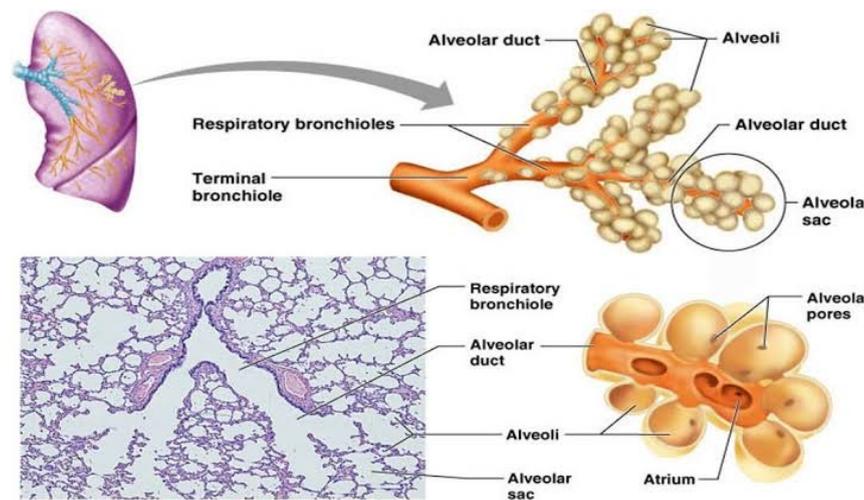


Figure 11 : Structure de la zone respiratoire (vue schématique des bronchioles et des alvéoles)

k. Plèvres

Chaque poumon est entouré par 2 séreuses, la plèvre viscérale et la plèvre pariétale, entre ces deux feuillets existe une cavité virtuelle contenant un liquide pleural qui a pour but de favoriser le glissement entre les deux feuillets.

Chaque feuillet est constitué de 3 couches:

➤ **Le mésothélium** : appelé ainsi en raison de son origine mésoblastique. C'est un épithélium pavimenteux simple, il est formé d'une seule assise de cellules aplaties, polygonales avec un noyau rond ou ovalaire et centrale.

➤ **La couche conjonctive sous mésothéliale** : Elle est fine pauvre en cellules, dépourvue de vaisseaux et contient des fibres conjonctives.

➤ **La lame fibro-élastiques**: Il s'agit de la limitante élastique d'ARGRAND pour la plèvre viscérale et la couche de Bizzozero pour la plèvre pariétale.

Ces dernières, siège de l'échange gazeux entre sang et air, forment le parenchyme qui est le tissu proprement fonctionnel du poumon. L'interstitium constitue l'armature de base du poumon et soutient l'architecture des alvéoles, c'est à dire de la barrière sang air pendant le cycle de la respiration.

1.L'interstitium pulmonaire: désigne le tissu conjonctif qui soutient les axes broncho-vasculaire, les cloisons inter-lobulaires, le tissu sous-pleural et les cloisons inter-alvéolaires des poumons

La majeure partie de l'interstitium est formée par des fibres de collagène, qui forment jusqu'à 20 % de la masse sèche des poumons, en majorité du collagène de type I dont le rôle principal est la conservation de la forme et l'élasticité des alvéoles. Le collagène de type IV ne se trouve que dans les membranes basales des alvéoles et des vaisseaux sanguins. Les fibres élastiques forment un réseau à connexions multiples dans l'interstitium du poumon. Elles sont la force motrice de l'expiration.

Rôle de l'interstitium pulmonaire :

L'interstitium, qui est le tissu de soutien du poumon est situé entre les parois des [alvéoles pulmonaires](#). Ces dernières, siège de l'échange gazeux entre sang et air, forment le [parenchyme](#) qui est le tissu proprement fonctionnel du poumon. Interstitium et parenchyme coopèrent étroitement au fonctionnement du poumon et constituent une unité fonctionnelle. L'interstitium constitue l'armature de base du poumon et soutient l'architecture des alvéoles, c'est-à-dire de la barrière sang-air pendant le cycle de la respiration.

L'interstitium est divisé en trois secteurs, le secteur périphérique, le secteur axial et les parois alvéolaires. Cette division est utile puisqu'à chaque secteur correspondant en cas d'atteinte un des signes radiologiques particuliers (*lignes de Kerley*)

- Le secteur périphérique comprend le tissu conjonctif sous pleural et les septa inter lobulaire.

- Le secteur axial est composé de cloisons conjonctives péri bronchovasculaire.
- Le troisième secteur est composé des cloisons conjonctives intra lobulaires qui siègent dans les cloison inter alvéolaires.

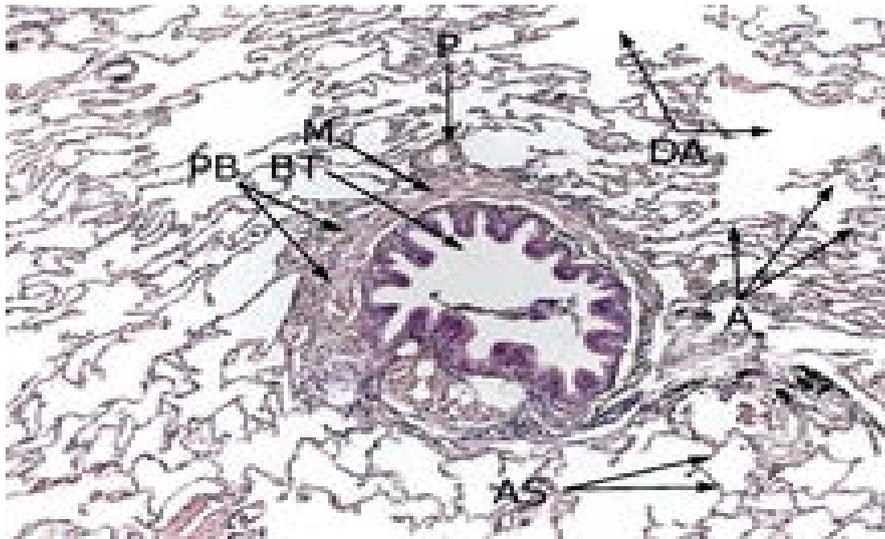


Figure 12: **Histologie du tissu pulmonaire** — PB : Tissu de soutien péri bronchial — BT : Bronchiole terminale — M : Couche musculaire circulaire de la bronchiole — P : Artériole pulmonaire — DA : Lumière alvéolaire — A : Alvéole — AS : Septum alvéolaire. Coloration à l'hématoxyline-éosine (HE).

Histophysiologie de l'appareil respiratoire

La fonction essentielle est la respiration, mais l'appareil respiratoire a également un rôle de défense et un rôle métabolique.

Normalement, la respiration est un processus automatique, contrôlé inconsciemment par le centre respiratoire situé à la base du cerveau. La respiration continue pendant le sommeil et, généralement, même pendant les états d'inconscience.

Les personnes peuvent également contrôler leur respiration quand elles le souhaitent, par exemple, lorsqu'elles parlent, chantent ou retiennent leur respiration volontairement.

Des organes sensoriels situés dans le cerveau, dans l'aorte et dans les carotides permettent de réguler le flux sanguin et décèlent les taux d'oxygène et de dioxyde de carbone.

Normalement, l'augmentation de la concentration en dioxyde de carbone est le stimulus le plus puissant pour approfondir et accélérer la fréquence de la respiration. Inversement, quand la concentration en dioxyde de carbone diminue, la respiration diminue. Le cerveau tend alors à diminuer la fréquence et la profondeur de la respiration.

Dans des conditions de repos, une personne adulte inspire et expire environ 15 fois par minute.

1/ Le conditionnement et le transport de l'air : Dans les voies respiratoires, principalement dans leur partie initiale (fosses nasales), l'air est réchauffé et humidifié grâce à l'abondant réseau vasculaire sous-épithéliale.

2/ Les fonctions d'épuration : L'air respiré renferme des poussières et parfois des organismes pathogènes. Les particules les plus grosses sont arrêtées par les poils présents à l'entrée au niveau des fosses

nasales. Les autres particules seront éliminés grâce au tapis muco-ciliaire qui fonctionne comme un tapis roulant.

3/ La fonction de défense : Elle est assurée par les immunoglobulines de type A excrétées dans le mucus, et par les éléments lymphoïdes de la muqueuse. De plus, participant à la défense, il existe de nombreux ganglions lymphatiques sur le trajet des vaisseaux lymphatiques, le long des bronches et surtout au niveau du hile pulmonaire.

4/ Les fonctions du parenchyme pulmonaire "L'HEMATOSE ": C'est la fonction essentielle du parenchyme. Elle s'effectue dans les alvéoles par diffusion passive des gaz à travers la paroi alvéolo-capillaire, en fonction des différences de pression partielle de part et d'autre.

5/ Les fonctions d'élimination : L'élimination d'eau par voie respiratoire avoisine 800 ml par 24 h. Les substances volatiles toxiques sont également éliminées par voie respiratoire: anesthésiques volatiles, éther, alcool et autres solvants organiques.

6/ Les fonctions métaboliques : Les poumons sont le principal lieu de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II par les cellules endothéliales. C'est le lieu de destruction de la sérotonine circulante et de la bradykinine circulante. Les macrophages pulmonaires, très actifs, libèrent de nombreuses substances : Des facteurs de croissance (POP), des protéases (élastase, collagénase), des substances actives (prostaglandines, activateur du plasminogène).

7/ Les fonctions endocrines : Les poumons libèrent dans le sang de nombreux médiateurs : histamine, prostaglandines, S.R.S.A. (Slow Réactive Substance of Anaphylaxis), ainsi que d'autres produits de sécrétion : Sérotonine et bombésine, calcitonine, encéphalines, etc.

8/ Le contrôle de l'équilibre liquidien : La paroi alvéolaire est extrêmement fine et l'eau diffuse facilement. A l'état normal, l'excès de liquide interstitiel du parenchyme est drainé par les espaces septaux. De même, le revêtement pleural contrôle le volume du liquide pleural et en résorbe l'excédent. Cela permet la résorption des épanchements pleuraux (et aussi des pneumothorax, puisque les gaz sont également résorbés). En pathologie, par exemple lors de l'insuffisance cardiaque, il y a rupture de l'équilibre liquidien avec formation d'œdème. Dans un premier temps apparaît un œdème interstitiel, puis alvéolaire, puis enfin pulmonaire.

Les volumes respiratoires:

- Les Volumes respiratoires (inspiration et expiration) peuvent être mesurés au repos grâce à ce que l'on appelle l'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR).
- L'EFR se fait par spirométrie (mesure des volumes).
- On peut aussi définir ce que l'on appelle des volumes dynamiques.
- Parmi les volumes dynamiques on mesure en général le volume expiré maximal par seconde (VEMS).
- Ce volume a peu d'intérêt tout seul. Il est rapporté à la capacité vitale et le rapport VEMS / CV (capacité vitale) représente l'indice de TIFFENEAU.

- Cet indice chez tous les sujets qui ont des poumons en bon état avec les bronches ouvertes doit représenter 80% (ca veut dire qu'à l'expiration on doit être capable d'expirer à la première seconde d'expiration 80% de notre capacité vitale).
- La capacité vitale représente la somme de trois volumes :
 - Le volume de repos appelé volume courant ou volume tidal.
 - Le volume de réserve inspiratoire (VRI)
 - Le volume de réserve expiratoire (VRE) Ces volumes dépendent de l'âge, du sexe et de la taille.
- Valeurs moyennes des différents volumes : • VC= 500 ml • VRI = 2,5L • VRE= 1,5L • CV=4,5L • VR =1L • CPT = 5,5L • VEMS 3,4L.
- Les capacités pulmonaires CV ou CVF CRF CI CPT.
- Avec le spiromètre on ne peut mesurer que des volumes mobilisables (VC, VRE, VRI).
- Les débits DEP DEM75 DEM50 DEM25.

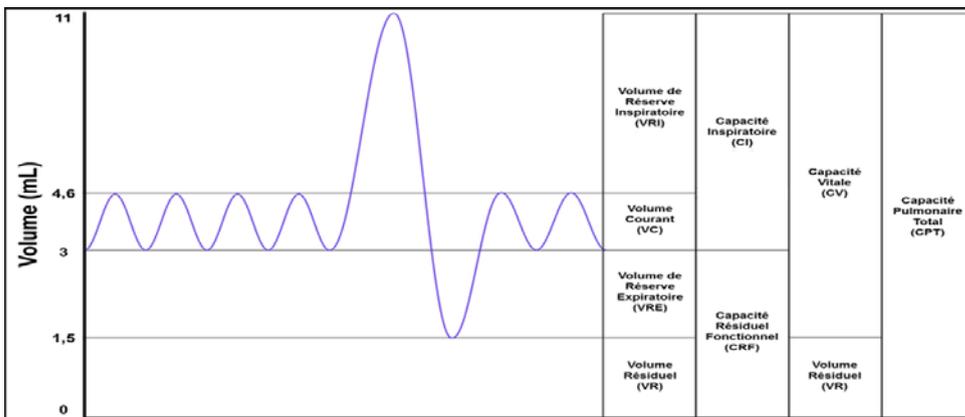
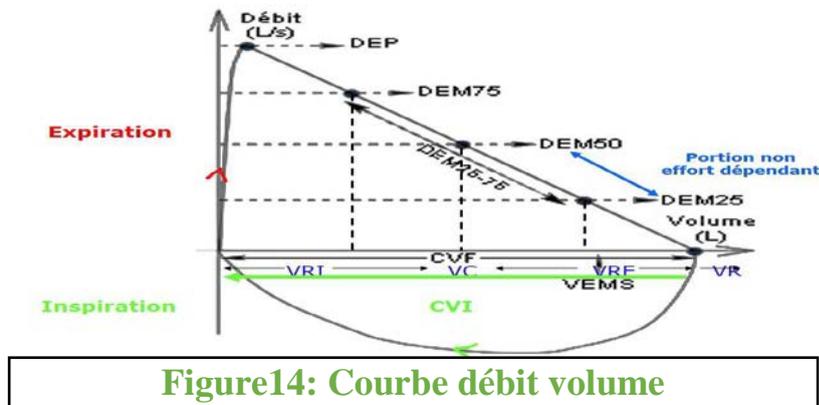


Figure13: Les volumes pulmonaire



La fibrose est parfois définie comme une réparation tissulaire qui aurait dépassé son but. La réparation tissulaire est un phénomène biologique fondamentale qui permet le remplacement de tissu lèsés, un mécanisme qui est fondamentale pour la survie. La réparation comporte toujours une phase d'organisation au cours de laquelle des fibroblastes ayant un phénotype contractile, les myofibroblaste, s'accumulent dans les tissus, organisent la matrice extracellulaire, puis disparaissent laissant derrière eux une cicatrice plus au moins mutilante. Dans certaines circonstances le mécanisme de réparation se poursuit sans contrôle et entraîne un remodelage tissulaire qui peut aboutir à la destruction de l'organe. La fibrose peut donc résulter soit de l'importance de la lésion initiale, soit de la chronicité de l'atteinte, cette dernière circonstance étant la plus fréquente.

Bien que la compréhension globale de la pathogenèse de la FPI reste insaisissable, les efforts de recherche de ces dernières années ont franchi des étapes importantes. Plusieurs expositions environnementales et microbiennes ont été proposées comme jouant des rôles dans la pathobiologie de la FPI qui pourraient être loin d'être collatérales, ce qui rend le concept « idiopathique » moins convaincant. Les facteurs génétiques et épigénétiques individuels restent les plus importants pour le développement du processus fibrotique, bien que la contribution des variants identifiés jusqu'à présent, ou leur interaction avec les facteurs externes putatifs reste à clarifier. Dans ce contexte de susceptibilité génétique, la micro-lésion répétée de l'épithélium alvéolaire a été reconnue comme le premier moteur d'un processus de réparation altéré où plusieurs cellules pulmonaires développent des comportements aberrants, conduisant au développement et au maintien du processus fibrotique.

Des microlésions des cellules alvéolaires épithéliales et la dysrégulation de la réparation avec une réépithélialisation altérée est considérée comme la phase initiale de la FPI. Cela va induire une activation

anormale des cellules alvéolaires épithéliales, lesquelles sécrètent de nombreux médiateurs. Ces derniers vont entraîner la prolifération des fibroblastes, leur différenciation en myofibroblastes et l'accumulation de ces derniers dans la matrice extracellulaire, entraînant une altération de la structure du parenchyme pulmonaire.

La fibrose pulmonaire peut accompagner une inflammation chronique des structures pulmonaires. C'est typiquement le cas de la fibrose qui complique la sarcoïdose, les pneumoconioses, les pneumopathies d'hypersensibilité chroniques et les pneumopathies interstitielle non spécifique. Dans d'autres circonstances, l'inflammation semble être au second plan, c'est notamment le cas de la fibrose pulmonaire idiopathique, des fibroses post radiques ou des fibroses induites par certains médicaments (bléomyocine).

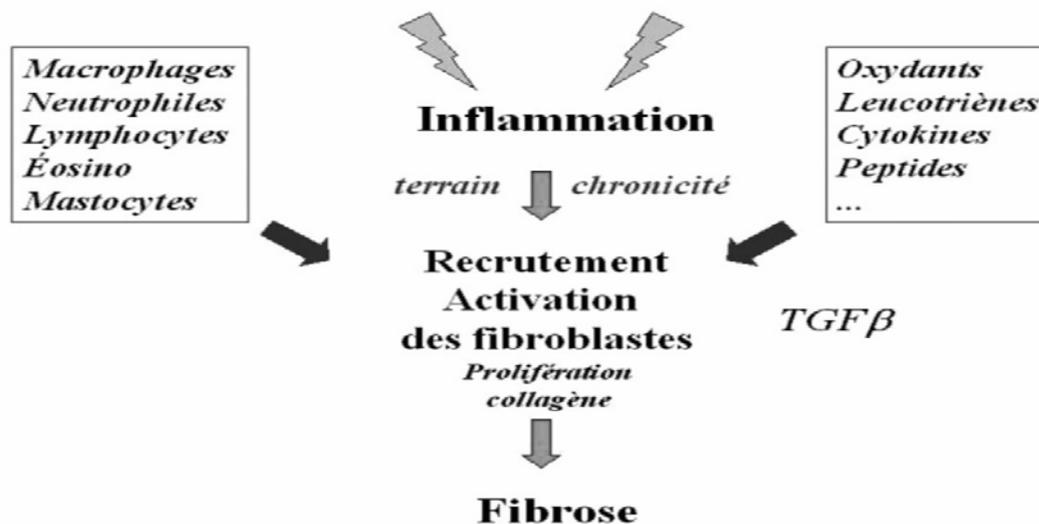


Figure 15 : Schéma classique de la fibrogènes pulmonaire. Dans ce modelé, la fibrose résulte de l'inflammation chronique qui induit le recrutement et l'activation des fibroblastes sous l'influence dans des maladies inflammatoires chroniques, la sarcoïdose ou les pneumopathies d'hypersensibilité par exemple.

I. MECANISME DU PROCESSUS FIBROTIQUE

La fibrose pulmonaire survient lorsque le tissu pulmonaire normal est remplacé par du tissu cicatriciel, ce qui entraîne une altération des échanges gazeux et une réduction de l'oxygénation du sang. La

caractéristique histopathologique de l'IPF est un aspect temporellement et spatialement hétérogène avec des zones focales de fibrose et de changement en nid d'abeille alternant avec des zones de parenchyme moins affecté ou normal.

Les foyers fibroblastiques - des collections désordonnées de cellules épithéliales alvéolaires de type II en association avec des fibroblastes - sont considérés comme une lésion pathologique clé dans la FPI

L'hypothèse faite est que la lésion survient sur l'épithélium pulmonaire, probablement au niveau des cellules alvéolaires épithéliales de type I (AECs) qui tapissent la majorité de la surface alvéolaire.

Dans les conditions homéostatiques les AEC type I semblent contrôler les cellules structurant le mésenchyme pulmonaire grâce à la sécrétion de plusieurs médiateurs et au contact cellule-cellule.

Quand les AEC type I sont lésées ou mortes, il y a probablement une prolifération hyperplasique des AEC de type II pour couvrir les membranes exposées. Si ce procédé est inefficace, les alvéoles s'effondrent et se consolident.

Lors d'une réparation normale, les cellules AEC type II hyperplasiques vont subir une apoptose régulée. Les cellules restantes se propageront et se différencieront en AEC type I. Dans le cas de conditions pathologiques il va y avoir une activation des facteurs de croissance β (TGF β)⁵. Cela va amener à une augmentation de l'apoptose épithéliale et à une transition épithélio-mésenchymateuse. Les fibroblastes s'accumulent dans ces régions endommagées et se différencient en myofibroblastes. Ces myofibroblastes (résistant à l'apoptose) vont sécréter du collagène et d'autres protéines dans la matrice extracellulaire³.

Lors de l'examen des tissus avec UIP, on voit des « foyers fibroblastiques » qui sont des collections denses de myofibroblastes et de tissus cicatriciels. Les cellules AEC adjacentes à ces foyers fibroblastiques restent souvent hyperplasiques et anormales au lieu de subir une réparation appropriée.

Les mécanismes de recrutement, de prolifération et de différenciation de ces cellules sont toujours à clarifier mais il apparaît qu'il y ait un grand nombre de médiateurs impliqués

(Cytokines, chimiokines, facteurs fibrogénétiques, protéines coagulantes, oxydants, régulateurs d'apoptose.

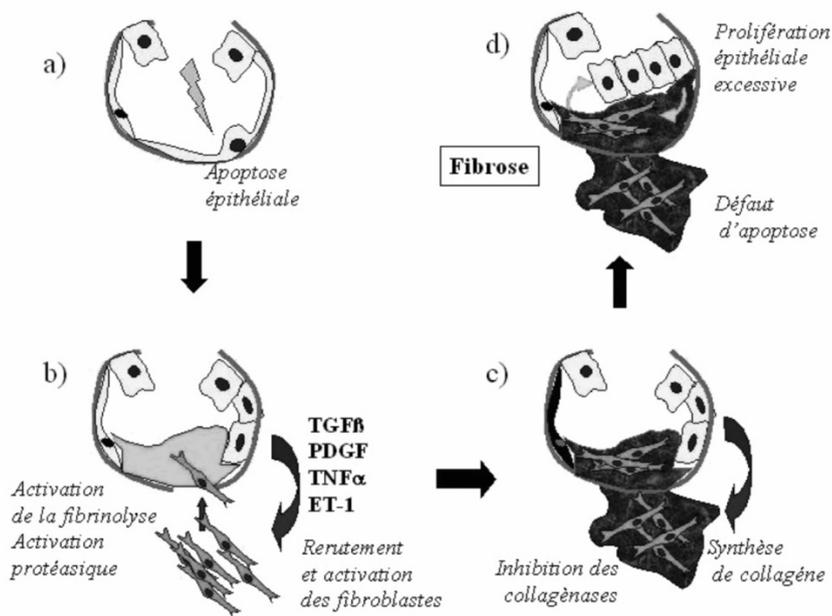


Figure 16: schéma général de la fibrogenèse pulmonaire.

- Une agression pulmonaire entraîne une lésion des cellules épithéliales alvéolaires ;
- Formation d'un exsudat alvéolaire qui est secondairement colonisé par des fibroblastes provenant du pool de fibroblastes, de précurseurs circulants, voire d'une Trans différenciation épithélio-mésenchymateuse, sous l'influence de médiateurs profibrosants sécrétés par les cellules épithéliales et les cellules inflammatoires recrutées au site de la lésion ;
- Les fibroblastes se différencient en myofibroblastes et sécrètent des protéines de la matrice extra cellulaire, il existe un déséquilibre de la balance protéase/anti protéase, favorisant le dépôt de la matrice extracellulaire et la fibrose ;
- Persistance des fibroblastes et prolifération des cellules épithéliales réponse à l'agression aboutissant à la formation d'un épithélium alvéolaire hyperplasique, non fonctionnel. La fibrose se constitue progressivement.

Dans les maladies inflammatoires chroniques, l'activation chronique des cellules inflammatoires serait responsable du recrutement et de l'activation des fibroblastes pulmonaires par la sécrétion de différents médiateurs (TGF β , PDGF, chimiokines). C'est certainement ce qui s'observe dans la sarcoïdose ou les pneumopathies d'hypersensibilité.

Au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique, l'apoptose épithéliale alvéolaire semble être un événement physiopathologique précoce et central de la maladie. L'épithélium alvéolaire est constitué de deux types cellulaires, les pneumocytes de type 1, cellules aplaties spécialisées dans les échanges gazeux, et les pneumocytes de type 2, cellules conoïdales responsables de la sécrétion de surfactant et de la régénération de l'épithélium après une agression. Dans différents modèles murins, l'induction d'une apoptose des pneumocytes 2 induit le développement d'une fibrose pulmonaire irréversible, tandis que l'inhibition pharmacologique de l'apoptose épithéliale protège du développement de la fibrose. Chez les patients, l'examen anatomopathologique du poumon met en évidence une apoptose excessive des cellules épithéliales alvéolaires qui prédomine dans les zones macroscopiquement saines, non fibreuses, du poumon où elle peut toucher jusqu'à 30 % des pneumocytes de type 2, mais qui est également observée en regard des foyers fibroblastiques⁴. Le dysfonctionnement des cellules épithéliales favoriserait la prolifération et l'activation des fibroblastes par l'intermédiaire de différents médiateurs, notamment le transforming growth factor- β (TGF β). En outre, les fibroblastes pulmonaires favorisent l'apoptose des cellules épithéliales *in vitro*. Ainsi s'enclenche un cercle vicieux où le dysfonctionnement épithélial stimule la fibrogénèse qui entretient l'altération des cellules épithéliales.

Les événements responsables de l'apoptose excessive des cellules épithéliales au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique sont inconnus. Une infection virale à tropisme épithélial a été suspectée de longue date. Certaines formes familiales de fibrose pulmonaire sont associées à des anomalies du renouvellement des cellules épithéliales impliquant différents mécanismes : cytotoxicité induite par une accumulation anormale de phospholipides du surfactant dans les anomalies de l'apoprotéine C du surfactant. Une agression alvéolaire répétée par l'inhalation de fumée de tabac ou le reflux gastro-œsophagien pourraient induire des lésions épithéliales alvéolaires.

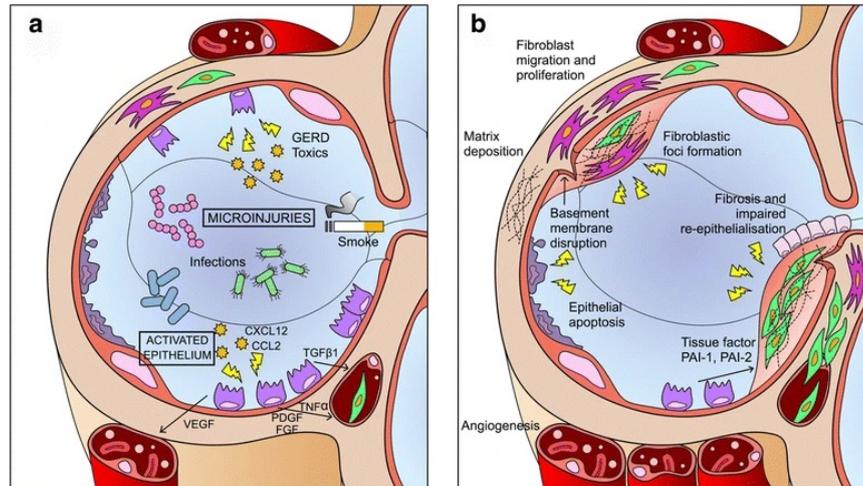


Figure 17 : vue schématique de la pathogenèse de la l’FPI. Des blessures répétées au fil du temps conduisent à un processus de réparation inadapté, caractérisé par l’apoptose, la prolifération et l’interaction épithélium mésenchymateuse de l’AEC2 (a) et les fibroblastes suivants, la prolifération des myofibroblaste et l’accumulation de matrice extracellulaire (b).

II. INFLAMMATION ET FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE

L’inflammation est habituellement peu importante dans les phases précoces de la fibrose pulmonaire idiopathique. Cependant, dans les formes évoluées de fibrose pulmonaire idiopathique, il existe une infiltration pulmonaire par des lymphocytes T, B et des cellules dendritiques, à la fois dans les zones de fibrose dense et dans les zones peu fibreuses avec formation de structure lymphoïdes arrondies, véritables follicules lymphoïdes secondaires. Les lymphocytes T matures et actifs présents dans ces structures lymphoïdes ne prolifèrent pas, ce qui les rend relativement insensibles aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs. Cette neolympfogénèse pourrait contribuer au développement d’une réponse immunitaire dirigée contre des antigènes pulmonaires, qui pourrait devenir ensuite la cible de la réponse inflammatoire, contribuant à un cercle vicieux délétère. L’activation de cette population cellulaire inflammatoire qui infiltre le poumon, par exemple lors d’une infection virale intercurrent, pourrait expliquer la survenue d’exacerbation de la fibrose pulmonaire idiopathique, au cours desquelles les corticoïdes ont un effet bénéfique partiel. Ces données montrent que même au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique l’inflammation peut jouer un rôle significatif.

La maladie est constamment bilatérale ; elle débute et prédomine typiquement dans les régions périphériques sous-pleurales des poumons, et dans les zones postérieures et inférieures. La maladie est constamment progressive, la fibrose s'étendant de proche en proche et de manière centripète, mais la vitesse d'évolution est variable, parfois très rapide chez certains patients. L'évolution peut être émaillée d'épisodes d'aggravation rapide de la dyspnée, accompagnés de l'apparition de nouvelles opacités au scanner thoracique. On parle alors d'exacerbation, qui peut être déclenchée par une infection, ou un geste chirurgical par exemple, ou être apparemment idiopathique. La survenue d'une exacerbation est un événement particulièrement grave, qui survient préférentiellement chez des patients ayant des maladies très évoluées, et peut entraîner le décès du patient (la survie est estimée à 50 % à 3 mois).

VII) FACTEURS DE RISQUE

a) Environnement

Plusieurs études épidémiologiques ont démontré que les expositions environnementales sont impliquées dans la pathogenèse de la FPI. Bien que les preuves de la relation dose-réponse soient limitées, les résultats ont fortement associé le tabagisme et la poussière métallique au risque de FPI, même pour la forme familiale de fibrose pulmonaire. Même après l'arrêt du tabac, la fumée reste un facteur de risque en induisant une lésion pulmonaire auto-entretenu. De plus, les patients IPF ayant des antécédents de tabagisme ont une survie plus faible que les non-fumeurs.

D'autres corrélations significatives ont été établies entre l'IPF et l'agriculture et l'élevage, l'élevage, la poussière de bois et la pierre, le sable et la silice .

Les agents microbiens (viraux, fongiques et bactériens) jouent un rôle potentiel dans la pathogenèse de la FPI . Un déséquilibre dans la composition de la communauté bactérienne a été observé chez les patients atteints de maladie pulmonaire interstitielle, par rapport aux poumons sains. Des études ont suggéré que l'analyse de la composition du microbiome pulmonaire de l'IPF pourrait fournir une explication de la pathogenèse de la maladie et pourrait être utile comme biomarqueur pronostique. Curieusement, les patients exprimant un génotype d'allèle mineur Mucin 5B (MUC5B) avaient une charge bactérienne significativement plus faible que les patients IPF sans ce génotype.

De plus, Huang et ses collègues ont analysé les patients inscrits à l'étude COMET-IPF et ont démontré une relation entre l'expression des gènes immunitaires du sang périphérique et les caractéristiques du microbiome du lavage bronchoalvéolaire (BAL) dans l'IPF . Des infections virales, telles que le virus d'Epstein-Bar, le cytomégalovirus, le virus de l'hépatite C et l'herpèsvirus humain 8, ont été fréquemment trouvées dans les poumons des patients atteints de FPI et sont donc considérées comme des facteurs de risque. Néanmoins, les preuves sur la contribution de ces virus ont montré des résultats contradictoires.

Des études portant sur des médicaments tels que les antiviraux, les antibiotiques et les antifongiques ont montré de grandes promesses pour le traitement de la FPI, consolidant le lien entre le microbiome et la FPI .

b) Génétique

La susceptibilité à l'IPF est probablement liée à plusieurs caractéristiques génétiques caractérisées par une combinaison de variants génétiques et de modifications transcriptionnelles, qui entraînent la perte de l'intégrité épithéliale. La pneumonie interstitielle familiale (PIF) est identifiée lorsque deux membres ou plus de la même famille biologique sont touchés . La PIF est héritée selon un trait autosomique dominant à pénétrance variable et représente de 2 à 20 % de l'ensemble des cas de pneumonies interstitielles idiopathiques . Des variants génétiques rares ont été rapportés par différentes études réalisées sur une large population de PIF . Ces variants, impliqués dans le maintien de la longueur des télomères (transcriptase inverse de la télomérase-TERT, composant ARN de la télomérase-TERC, ribonucléase spécifique de la poly(A)-PARN, et régulateur de l'élongation des télomères hélicase-RTEL) et du dysfonctionnement des surfactants (Surfactant Protein C et A2 -SFTPC, SFTPA2), ont été reconnus même parmi les personnes atteintes d'une maladie sporadique . De plus, deux grandes études d'association à l'échelle du génome (GWAS) ont identifié des variants génétiques communs, cruciaux pour l'intégrité épithéliale, comme facteurs de risque d'IPF . Ces études ont identifié l'importance potentielle de la biologie des télomères (TERT, TERC, OBFC1), de la défense de l'hôte (MUC5B, ATPase phospholipidtransporting 11A–ATP11A, tollinteractingprotein-TOLLIP) et de la fonction de barrière cellulaire (desmoplakin-DSP, dipeptidyl peptidase 9-DPP9) pour le développement de la maladie. Le GWAS a établi le rôle du promoteur du gène MUC5B en tant que facteur de risque de maladie et a caractérisé d'autres variantes communes associées à la FPI, par exemple TOLLIP et le récepteur de type Toll (TLR) 3. Néanmoins, la région du promoteur MUC5B rs35705950, un gain commun variant de fonction à faible pénétrance, a été confirmé comme le facteur de risque le plus important pour le développement à la fois de la pneumonie interstitielle

familiale et de la FPI sporadique . Les sujets atteints de FPI avec le variant rs35705950 ont montré une meilleure survie par rapport aux patients sans ce variant .

c) Altérations épigénétiques

Tout processus qui modifie l'activité des gènes sans changer le code génétique souligné est défini comme une altération épigénétique . Traditionnellement, les modifications épigénétiques font référence à la méthylation de l'ADN et aux modifications des histones. En outre, la dérégulation des ARN non codants (en particulier des microARN) a récemment été incluse dans l'épigénome. Les principaux mécanismes de la méthylation de l'ADN et des modifications des histones semblent influencer à la fois la génétique et l'environnement sur l'expression des gènes et les caractéristiques de la maladie, en particulier avec l'âge. De plus en plus de preuves soutiennent un rôle central des altérations épigénétiques dans l'IPF . Les modifications de la méthylation de l'ADN consistent à la fois en une hyper- et une hypo-méthylation des résidus de cytosine dans différents gènes, avec des erreurs accidentelles de méthylation . Une analyse de la méthylation de l'ADN à l'échelle du génome du tissu pulmonaire impliquant 94 patients atteints de FPI et 67 témoins, a reconnu 2130 régions méthylées de manière différentielle à l'échelle du génome, dont environ un tiers étaient associées à des changements significatifs dans l'expression des gènes, y compris des variantes génétiques communes associées à la FPI . Les microARN réduisent au silence près de 90 % des gènes humains par dégradation de l'ARNm cible ou inhibition de la traduction des protéines. Des preuves ont identifié des changements significatifs dans les niveaux de miARN régulateurs chez les patients atteints de FPI par rapport aux sujets sains .

Le tabagisme et le vieillissement sont les principaux effecteurs des modifications épigénétiques, compte tenu de leur association avec l'IPF et de la relation entre eux et la méthylation de l'ADN . Les changements stochastiques dans la méthylation de l'ADN produisent un mosaïcisme épigénétique dans les cellules souches vieillissantes, comme le montrent des études à l'échelle du génome sur les cellules et les tissus vieillissants. Cette dérive épigénétique pourrait théoriquement limiter la plasticité cellulaire conduisant au développement de maladies liées à l'âge telles que la FPI.

d) Vieillesse

Le vieillissement est une progression physiologique jusqu'à la mort, par la perte de fonctions et une faiblesse croissante. Les changements cellulaires et cliniques liés à l'âge jouent un rôle majeur dans la FPI. Les changements cellulaires liés à l'âge affectent principalement l'épithélium alvéolaire. Neuf

caractéristiques contribuant au processus de vieillissement ont été suggérées : instabilité génomique, perte des fonctions protectrices des télomères, changements épigénétiques, perte de protéostase, détection dérégulée des nutriments, dysfonctionnement mitochondrial, sénescence cellulaire, épuisement des cellules souches et communication intercellulaire altérée. La sénescence des cellules épithéliales induit une fibrose pulmonaire à la fois par le schéma sécrétoire anormal de l'épithélium pulmonaire et par la résistance accrue à l'apoptose des myofibroblastes. Les modèles expérimentaux naturellement âgés (souris de type sauvage) présentent une réponse fibrotique plus sévère aux stimuli environnementaux et aux blessures, par rapport aux souris plus jeunes. Un article récent suggère que les fibroblastes des poumons de souris âgées expriment un phénotype fibrogène qui conduit à une résistance à l'apoptose et à une sensibilité accrue à la réponse fibrotique après une blessure. Ces résultats ont été partiellement associés à une expression accrue de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1), qui est un effecteur du Transforming Growth Factor-Beta 1 (TGF- β 1), un facteur clé dans le développement de la sénescence par l'induction de p21.

e) Cellules et médiateurs

Au cours des dernières années, les efforts de recherche ont été orientés vers la pathobiologie de la FPI. Auparavant définie comme une maladie inflammatoire, la FPI est actuellement considérée comme une maladie axée sur l'épithélium, dans laquelle un épithélium pulmonaire dysfonctionnel et vieillissant exposé à des microlésions récurrentes entraîne des tentatives défectueuses de régénération et une diaphonie épithéliale-mésenchymateuse aberrante, créant un déséquilibre entre les médiateurs profibrotiques et antifibrotiques, maintenir un environnement favorable à l'activité exagérée des fibroblastes et des myofibroblastes et détourner les mécanismes de réparation normaux de la fibroprolifération chronique. Dans cette section, nous nous concentrerons sur les différents types de cellules et médiateurs impliqués dans la pathogenèse de l'IPF.

1. Les concepts d'épithélium dysfonctionnel et de processus de cicatrisation aberrant

Il est postulé que la fibrose évolue sur un long intervalle de temps chez les patients atteints de FPI ; lorsqu'elle est diagnostiquée, la structure pulmonaire est considérablement modifiée par la maladie et les caractéristiques pathologiques sont caractérisées par différents stades de lésions épithéliales, une hyperplasie AEC2, une fibrose dense, des cellules mésenchymateuses proliférantes anormales. Ce qui se passe avant le diagnostic est encore en partie incertain, mais la théorie actuelle est qu'un épithélium vieillissant dysfonctionnel est la clé pour comprendre la pathogenèse de la FPI .

Dans les poumons normaux, la perte d'AEC1 après une blessure est suivie par la prolifération et la différenciation des AEC2 et des cellules souches, qui restaurent l'intégrité alvéolaire impliquant plusieurs mécanismes : cascade de coagulation, formation de nouveaux vaisseaux, activation et migration des fibroblastes, synthèse de collagène et bon alignement. De nombreuses chimiokines, telles que le TGF- β 1, le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et le facteur de croissance des fibroblastes (FGF), mènent le processus. Si la blessure persiste ou si la capacité à rétablir la normalité est altérée, le processus de cicatrisation passera par une phase inflammatoire, avec des niveaux accrus d'interleukine-1 (IL-1) et de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), créant un environnement biochimique entraînant une régénération abortive chronique et un remodelage tissulaire .

Chez les patients atteints de FPI, on pense que l'épithélium pulmonaire est dysfonctionnel et génétiquement sensible à une réponse aberrante aux blessures. Les causes génétiques possibles du dysfonctionnement ont été discutées dans la section précédente. Ces mutations affectent les gènes exprimés dans les AEC. Une expression génétique altérée, entraînant une transcription et une traduction aberrantes, conduit à une production anormale de protéines, potentiellement capables d'endommager l'environnement cellulaire et d'altérer le comportement cellulaire, et à une sénescence cellulaire accélérée. Le résultat de ces anomalies est un épithélium fragile, avec une capacité réduite à répondre à une blessure .

II. Les AEC2 et l'initiation d'un processus de réparation inadapté

L'exposition répétitive de l'épithélium alvéolaire à des microlésions, telles que les infections, la fumée de cigarette, les substances toxiques inhalées dans l'environnement, le reflux gastro-œsophagien, entraîne des lésions des AEC1. Les AEC2 dysfonctionnels devraient régénérer les cellules endommagées, mais leur capacité à rétablir la normalité est sérieusement altérée ; c'est le moment crucial de la pathogenèse de la FPI.

L'activité cellulaire conduit à la surexpression des protéines et au stress du réticulum endoplasmique (ERS), une voie protectrice qui se produit lorsqu'il existe un déséquilibre entre la demande cellulaire pour la synthèse des protéines et la capacité du réticulum endoplasmique à fonctionner correctement. La conséquence est l'activation d'une autre voie protectrice, la réponse protéique dépliée (UPR), conçue pour rétablir la normalité du travail du réticulum endoplasmique (ER) en inhibant la traduction des protéines et en les ciblant pour la dégradation, mais aussi pour conduire la cellule à l'apoptose si le stress persiste. .

L'activation de l'UPR a plusieurs conséquences sur le comportement cellulaire, pas complètement comprises. Une conséquence pertinente est l'activation des voies apoptotiques intracellulaires ; de plus, UPR stimule la production de médiateurs profibrotiques, comme TGF- β 1, PDGF, CXCL12 (CXC motif chemokine 12).

Le TGF- β 1 est probablement le médiateur le plus important impliqué dans la pathogenèse de l'FPI. Les AEC2 peuvent le produire à la suite de la contraction du cytosquelette médiée par l'actine / la myosine induite par l'UPR, via l'activation de l'intégrine α v β 6. La voie intégrine α v β 6/TGF- β 1 est un processus biologique fondamental : les molécules sont constitutivement liées, suggérant que le système est amorcé pour détecter les stimuli nuisibles. Le TGF- β 1 peut être activé même par l'acide lysophosphatidique (LPA), dont la production est contrôlée par l'autotaxine. Le TGF β 1 est un puissant médiateur pro-fibrotique : il favorise l'apoptose des cellules épithéliales, la transition épithéliale mésenchymateuse (EMT), la migration des cellules épithéliales, la production d'autres médiateurs profibrotiques, le recrutement des fibrocytes circulants et l'activation des fibroblastes, la prolifération et la transformation en myofibroblastes, la production de VEGF.

L'EMT est une reprogrammation moléculaire des AEC2, induite par l'UPR et renforcée par des médiateurs et des voies pro-fibrotiques. Les cellules épithéliales expriment des gènes associés aux cellules mésenchymateuses, se détachent de la membrane basale, migrent et régulent à la baisse leurs marqueurs typiques. Le marqueur le plus caractéristique de ces cellules transitionnelles est l' α SMA (alpha smooth-muscle actin), typique des myofibroblastes. Un tel événement peut survenir à trois moments différents de la vie cellulaire et tissulaire : le développement, le cancer et la fibrose, alors qu'il n'est pas nécessaire de rétablir la normalité lors de la réponse de cicatrisation .

III. Le rôle de l'endothélium et de la cascade de coagulation

Les dommages à la structure alvéolaire et la perte des AEC, avec rupture de la membrane basale, impliquent les vaisseaux alvéolaires et entraînent une augmentation de la perméabilité vasculaire. Cette phase précoce de la réponse de cicatrisation est caractérisée par la formation d'un caillot de plaie ; par conséquent, de nouveaux vaisseaux devraient se former et les cellules endothéliales devraient proliférer, impliquant des cellules progénitrices endothéliales (EPC). Maliet ses collègues ont démontré que les patients IPF présentent des CPE significativement diminués, avec des conséquences importantes comme l'échec de la ré-endothélisation, qui peut conduire à une barrière alvéolo-capillaire dysfonctionnelle, induisant une réponse pro-fibrotique, et des niveaux augmentés compensatoires de VEGF, qui pourraient stimuler par conséquent

le processus fibrotique et les anomalies de la fonction des vaisseaux, contribuant aux conséquences physiologiques cardio-respiratoires typiques du stade avancé de la maladie. De plus, les cellules endothéliales peuvent subir une transition mésenchymateuse, avec les mêmes conséquences que la TEM .

Les lésions endothéliales et épithéliales conduisent à l'activation de la cascade de coagulation dans les premières phases du processus de cicatrisation. Les protéinases de coagulation ont plusieurs effets sur les cellules impliquées dans la cicatrisation des plaies. La voie dépendante du facteur tissulaire (TF) est la plus importante dans la pathogenèse de l'IPF, conduisant à un état de pro-coagulation renforcé par des niveaux accrus d'inhibiteurs de l'activation du plasminogène tels que PAI1 et PAI2, des inhibiteurs actifs de la fibrinolyse et des inhibiteurs de la protéine C. L'environnement de pro-coagulation réduit la dégradation de la matrice extracellulaire (ECM), entraînant un effet profibrotique et induisant la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes via des récepteurs activés par les protéinases .

IV. La bronchiolisation des espaces alvéolaires

Les AEC ne sont pas les seules cellules dont le comportement est modifié au cours de la pathogenèse de la FPI : les cellules basales des voies respiratoires modifient également leur programme biologique pour répondre aux lésions persistantes et aux lésions épithéliales. Cette réponse régénérative active les voies de développement et conduit à une prolifération aberrante avec des changements irréversibles dans l'architecture des espaces alvéolaires. Ce phénomène, appelé bronchiolisation des espaces alvéolaires, a des conséquences fonctionnelles importantes et est l'une des caractéristiques pathologiques de la pneumonie interstitielle usuelle (PIU) .

V. Cellules mésenchymateuses et matrice extracellulaire

La contribution des cellules mésenchymateuses, et en particulier des fibroblastes et des myofibroblastes, est cruciale pour la pathogenèse de l'IPF ; ces cellules sont recrutées, activées et amenées à se différencier, à se différencier en trans et à proliférer par l'environnement biochimique anormal créé par les cellules épithéliales et endothéliales activées. Le déclencheur initial et la source du recrutement des cellules mésenchymateuses sont encore inconnus, mais la littérature actuelle s'accorde à définir les fibroblastes et les myofibroblastes comme les cellules clés de la pathogenèse de la FPI. Les types de cellules

mésenchymateuses impliquées sont les fibrocytes circulants, les fibroblastes pulmonaires et les myofibroblastes .

VI. Fibrocytes

Les fibrocytes sont des progéniteurs circulants de cellules mésenchymateuses dérivées de la moelle osseuse, co-exprimant CD45 ou CD34 avec le collagène de type 1. Ils pourraient être recrutés par des tissus endommagés lorsque des processus pathologiques épuisent de manière significative les cellules mésenchymateuses locales. L'épithélium activé les recrute en exposant CXCL12, CCL2 et en sécrétant le TGF- β 1, un puissant activateur des fibrocytes qui induit la production d' α SMA. Dans les poumons endommagés, les fibrocytes contribuent à l'IPF par la production d'ECM se différenciant en fibroblastes et myofibroblastes et améliorant l'environnement profibrotique en sécrétant des cytokines profibrotiques. En outre, il existe de plus en plus de preuves que le pourcentage de fibrocytes circulants augmente pendant l'exacerbation aiguë de l'IPF (AEIPF), puis diminue lorsque la phase hyperaiguë se termine. Par conséquent, ils pourraient être considérés comme des biomarqueurs prometteurs.

VII. Fibroblastes, myofibroblastes et matrice extracellulaire

Les fibroblastes sont des cellules mésenchymateuses tissulaires engagées à rétablir une MEC normale et bien structurée dans le processus de cicatrisation des plaies. Au cours de la pathogenèse de l'IPF, les fibroblastes dérivés des poumons et des fibrocytes sont exposés de manière persistante à des médiateurs profibrotiques sécrétés par des fibroblastes activés, conduisant à la production d'ECM et à la trans-différenciation en myofibroblastes. Le facteur stimulant le plus important pour la trans-différenciation est le TGF- β 1, mais le PDGF joue également un rôle important. L'activation de ces cellules a des conséquences importantes sur leur comportement intra et extracellulaire : les fibroblastes pulmonaires IPF partagent des propriétés uniques, comme un profil d'ADN hyper-méthylé, qui améliorent les transcriptions génétiques ; ce comportement présente des similitudes avec la biologie du cancer du poumon.

Il est encore débattu si les AEC dérégulés subissant une EMT et exprimant l' α SMA pourraient être considérés comme des myofibroblastes ou non. Les myofibroblastes synthétisent plus d'ECM que les fibroblastes. La matrice produite par les myofibroblastes est mal organisée mais très dense. De plus, ils persistent plus longtemps que les fibroblastes dans les tissus endommagés. Les myofibroblastes ont des propriétés contractiles dues à l' α SMA, de la même manière que les cellules musculaires lisses (SMC); la principale différence entre ces cellules est l'irréversibilité de la contraction des myofibroblastes, qui peuvent réguler le remodelage du collagène, induisant une réorganisation spatiale des fibrilles de collagène,

augmentant le stress mécanique et conduisant à une MEC plus rigide. Les caractéristiques mécaniques de la MEC déposée sont probablement le facteur le plus important dans la régulation de l'activité des myofibroblastes : en fait, leur activité de synthèse est renforcée par le contact avec une matrice plus rigide, créant une boucle de rétroaction positive, alors qu'un substrat souple sain inhibe fortement les myofibroblastes et conduit à une réduction de leur nombre. C'est probablement la raison de l'absence de myofibroblastes dans les tissus normaux.

VIII. Inflammation et immunité

La pathobiologie de l'IPF est dirigée par une diaphonie épithéliale-mésenchymateuse aberrante, mais l'inflammation peut jouer un rôle important. Les cellules inflammatoires sont impliquées dans la cicatrisation normale des plaies depuis les premières phases. Les macrophages produisent immédiatement des cytokines qui stimulent une réponse inflammatoire, et participent ensuite à la transition vers un environnement réparateur, en recrutant des fibroblastes, des cellules épithéliales et endothéliales. Lorsque la lésion persiste, les neutrophiles et les monocytes sont recrutés. La production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) aggrave les dommages épithéliaux, et un déséquilibre entre les antioxydants et les pro-oxydants peut conduire à l'apoptose des cellules épithéliales et à l'activation de voies dysfonctionnelles. Les monocytes et les macrophages produisent le PDGF, un puissant médiateur profibrotique ; en outre, CCL2 et le facteur de stimulation des colonies de macrophages (M-CSF) .

Le rôle des lymphocytes est encore débattu ; certaines cytokines lymphocytaires sont considérées comme profibrotiques, avec des effets directs sur l'activité des fibroblastes et des myofibroblastes. Les lymphocytes T Th-1, Th-2 et Th-17 ont été liés à la pathogenèse de l'IPF. Le sous-ensemble Th1 produit IL-1 α , TNF- α , PDGF et TGF- β 1, avec un effet profibrotique final, mais les réponses Th2 et Th17 semblent être plus importantes dans la pathogenèse de l'IPF. L'interleukine typique du sous-ensemble Th2 est l'IL-4. Cette interleukine induit des niveaux accrus d'IL-5, IL-13 et TGF- β 1, recrutant des macrophages, des mastocytes, des éosinophiles et des cellules mésenchymateuses, et est directement impliquée dans l'activation des fibroblastes. De plus, les fibroblastes isolés de patients atteints d'IPF montrent une hyper-réactivité à l'IL-13 ; cette interleukine a un effet positif sur l'activité des fibroblastes, améliorant la production d'ECM. Le sous-ensemble Th17 favorise indirectement la fibrose, augmenter les niveaux de TGF- β 1 ; il est régulé positivement par le TGF- β 1, créant une boucle de rétroaction positive [34]. Dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire et dans le sang périphérique des patients atteints de FPI, le nombre de lymphocytes T régulateurs CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ (Tregs) est diminué par rapport aux personnes en bonne santé et aux

patients atteints d'autres maladies pulmonaires. Les Tregs jouent un rôle crucial dans la tolérance immunologique et la prévention de l'auto-immunité ; leur déficience numérique et fonctionnelle peut jouer un rôle central dans les phases initiales de la pathogenèse de la FPI, comme l'ont montré Kotsianidis et ses collaborateurs .

Dans l'IPF, les taux pulmonaires d'interféron- γ (IFN- γ) sont faibles. L'IFN- γ inhibe l'activité fibroblastique et désactive la réponse Th2. Cependant, de nouvelles études sur le rôle de l'inflammation dans la pathobiologie de la FPI sont nécessaires, et leurs résultats aideront probablement à comprendre ce qui se passe dans les premiers stades ou contribueront à clarifier les mécanismes de progression de la maladie.

VIII) CLASSIFICATION DES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES IDIOPATHIQUES (PII)

Le diagnostic des pneumonies interstitielles idiopathiques (PII) implique un scénario multidisciplinaire dans lequel le radiologue assume un rôle clé. La dernière mise à jour (2013) de la classification PII par l'American Thoracic Society/European Respiratory Society a proposé quelques changements importants à la classification originale de 2002. Les nouveautés incluent l'ajout d'une nouvelle maladie (fibroélastosepleuroparenchymateuse idiopathique) et la subdivision des PII en quatre groupes principaux :

- a) PII fibrosantes chroniques (fibrose pulmonaire idiopathique et pneumonie interstitielle non spécifique (PINS)) ;
- b) PII liées au tabagisme (pneumonie interstitielle desquamative et pneumopathie interstitielle associée à la bronchiolite respiratoire) ;
- c) PII aiguës ou subaiguës (pneumonie organisée cryptogénique et pneumonie interstitielle aiguë) ;
- d) PII rares (pneumonie interstitielle lymphoïde et fibroélastosepleuroparenchymateuse (FEPP) idiopathique) ; et les
- e) PII dits « inclassables ».

Dans cette étude, nous passons en revue les principales caractéristiques cliniques, tomographiques et pathologiques de chaque PII.

La classification de 2002 distinguait 7 entités anatomo-cliniques basées sur des patterns histologiques distincts, associés à des caractéristiques cliniques et d'imagerie propres. Elle mettait en avant la nécessité d'une approche multidisciplinaire réunissant pneumologue, pathologiste et radiologue, ayant une expertise

dans le domaine de la pathologie interstitielle. La révision de 2013 (Tableau 2) a affiné la classification de 2002 en distinguant les formes majeures, elles-mêmes subdivisées en 3 sous-groupes, des formes rares, intégrant au sein de ces dernières une entité anatomo-clinique de description récente, la fibro-élastosepleuroparenchymateuse (FEPP). La pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS), considérée comme une entité provisoire présentant des zones d'incertitude en 2002, a été acceptée en tant qu'entité spécifique en 2013. La révision de 2013 a également proposé une classification clinique basée sur le profil évolutif pour les cas restant difficiles à classer au terme d'une discussion multidisciplinaire(DMD).

Tableau 1. Pneumopathies infiltrantes diffuses, idiopathiques et secondaires.

Pneumopathies infiltrantes diffuses

<p>Pneumopathies interstitielles de cause connue (pneumopathie médicamenteuse, connectivite, pneumoconiose, pneumopathie d'hypersensibilité, lymphangite carcinomateuse. . .</p>	<p>Pneumopathies interstitielles idiopathiques (PII)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) • PII autres que la FPI 	<p>Granulomatoses pulmonaires (sarcoïdose. . .)</p>	<p>Pneumopathies infiltrantes particulières : maladies kystiques (lymphangioléiomyomatose, histiocytose Langerhansienne) ; pneumopathie à éosinophiles, amylose</p>
--	---	---	---

Tableau 02 : pneumopathie infiltrantes diffuses

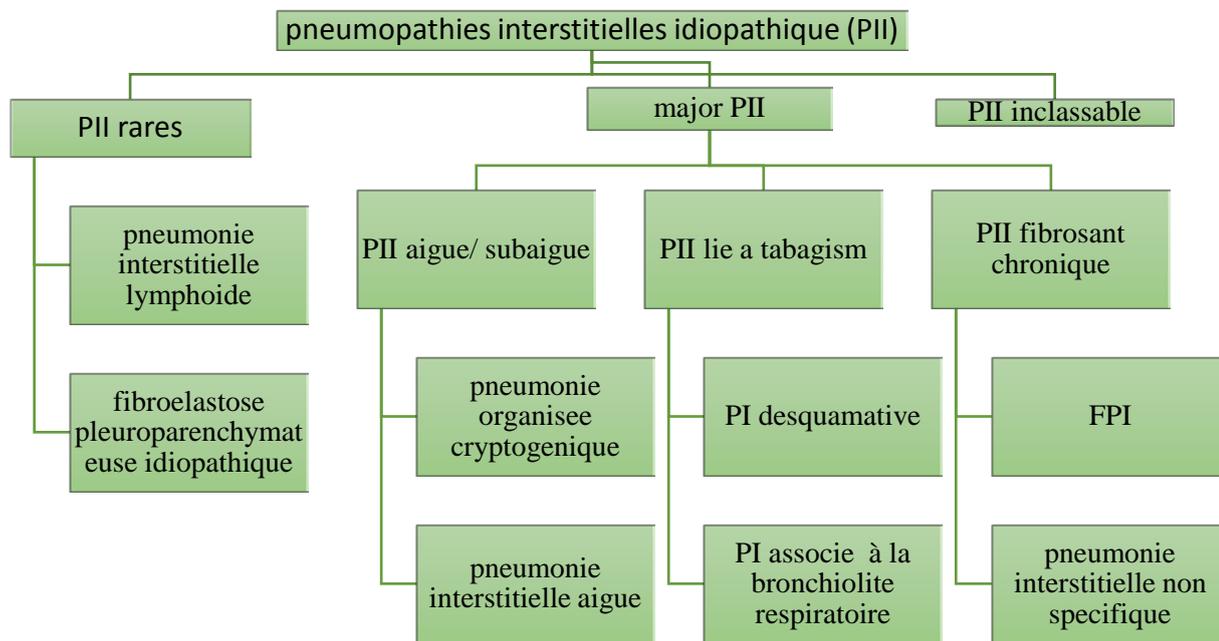


figure 18 : Classification des pneumopathies interstitielles idiopathiques, selon la révision de 2013

A. PII FIBROSANTE CHRONIQUE

a) Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)

Parmi tous les PII, la fibrose pulmonaire idiopathique est la plus courante ; il s'agit d'une maladie pulmonaire interstitielle de cause inconnue, caractérisée histologiquement par le schéma habituel de pneumonie interstitielle, avec des foyers fibroblastiques dispersés et une atteinte hétérogène du parenchyme, les zones de préservation tissulaire étant entrecoupées de zones d'inflammation interstitielle et d'alvéoles. Elle survient principalement chez les adultes de plus de 50 ans qui sont fumeurs ou anciens fumeurs, se manifestant généralement par une dyspnée progressive et une toux sèche. En général, elle est de mauvais pronostic, avec une survie estimée à moins de cinq ans après le diagnostic. Les patients ont généralement moins d'exacerbations aiguës lorsqu'ils sont traités avec de la cyclosporine associée à des corticostéroïdes, et la plupart sont considérés comme des candidats à une transplantation pulmonaire. Dans un cadre clinique approprié (résultats cliniques et radiologiques typiques), le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique peut être établi sans nécessiter de biopsie.

b) Pneumonie interstitielle non spécifique

La pneumonie interstitielle non spécifique se caractérise histologiquement par une inflammation homogène et une expansion des parois alvéolaires, avec ou sans fibrose ; il peut être classé comme appartenant à l'un des trois sous-types : cellulaire (moins fréquent et de meilleur pronostic) ; fibrotique (avec un pire pronostic); ou mixte. La pneumonie interstitielle non spécifique peut être idiopathique, bien qu'elle se manifeste le plus souvent par des symptômes pulmonaires associés à des maladies du tissu conjonctif (en particulier la sclérodermie), une pneumonie d'hypersensibilité, des réactions médicamenteuses ou des lésions alvéolaires diffuses. Elle survient généralement chez les femmes entre 40 et 50 ans, avec des symptômes similaires, bien que généralement plus légers, à ceux de la fibrose pulmonaire idiopathique. Le traitement est dirigé vers la maladie sous-jacente et peut inclure l'utilisation d'une combinaison de corticostéroïdes systémiques et de médicaments cytotoxiques, qui réussit dans la plupart des cas . Bien que les résultats tomographiques de la fibrose pulmonaire idiopathique et de la pneumonie interstitielle non spécifique soient souvent similaires , un radiologue expérimenté connaît les principales différences entre eux .

B. PII LIÉS AU TABAC

a) Pneumonie interstitielle desquamative

La pneumonie interstitielle desquamative est une maladie rare fortement associée au tabagisme ; dans certains cas, elle évolue vers une insuffisance respiratoire et une fibrose pulmonaire avancée . Les résultats histopathologiques comprennent un épaississement homogène des cloisons alvéolaires et une accumulation intra-alvéolaire de macrophages pigmentés . Les hommes entre 30 et 50 ans constituent la majorité des patients ; après arrêt du tabac et corticothérapie, on observe une amélioration significative des symptômes .

b) Pneumopathie interstitielle associée à la bronchiolite respiratoire

Classiquement caractérisée par l'association d'une maladie interstitielle et d'une bronchiolite respiratoire, les résultats histologiques typiques de la maladie pulmonaire interstitielle associée à une bronchiolite respiratoire comprennent l'accumulation de macrophages pigmentés dans les bronchioles respiratoires, les canaux alvéolaires et les alvéoles adjacentes, ainsi qu'une fibrose et un infiltrat inflammatoire minimes . Les patients concernés sont généralement des hommes entre 30 et 50 ans qui présentent peu ou pas de symptômes. Le traitement consiste en un sevrage tabagique et une corticothérapie.

C. PII AIGUËS ET SUBAIGUËS

a) Pneumonieorganisateurcryptogénique

Anciennement appelée bronchiolite oblitérante, la pneumonie organisée se caractérise histologiquement par des bourgeons de tissu de granulation au sein des canaux alvéolaires et des alvéoles adjacents, accompagnés d'un infiltrat inflammatoire chronique impliquant l'interstitium et les espaces alvéolaires. Il s'agit d'un schéma de réponse courant à divers types de lésions pulmonaires et on le trouve le plus souvent en conjonction avec des maladies du tissu conjonctif, des réactions pulmonaires indésirables induites par des médicaments, une pneumonie d'hypersensibilité, des processus infectieux et une aspiration, entre autres. Lorsqu'aucune cause n'est identifiée, on parle de pneumonie à organisation cryptogénique. Elle touche majoritairement les individus entre 50 et 70 ans, sans préférence de genre ; la plupart des patients consultent un traitement dans un délai d'un à trois mois après l'apparition des symptômes, qui est souvent précédée d'infections des voies respiratoires. Le traitement aux corticostéroïdes produit généralement une excellente réponse.

b) Pneumonieinterstitielleaiguë

La pneumonie interstitielle aiguë est une maladie interstitielle aiguë idiopathique extrêmement sévère, caractérisée par un schéma histopathologique de lésions alvéolaires diffuses, dont la phase exsudative est définie par un œdème interstitiel et intra-alvéolaire, la formation de membranes hyalines et une infiltration alvéolaire diffuse de cellules inflammatoires. Elle est de mauvais pronostic (mortalité supérieure à 50 %), touchant principalement des patients âgés de 50 à 60 ans auparavant en bonne santé, avec une dyspnée brutale sévère (survenant dans les trois premières semaines), évoluant généralement vers la nécessité d'une ventilation mécanique. Les résultats cliniques, radiologiques et histologiques sont les mêmes que ceux du syndrome de détresse respiratoire aiguë. Le traitement est essentiellement de soutien, avec une supplémentation en oxygène, et l'utilisation de corticoïdes est efficace dans la phase aiguë.

D. PII RARES

a) Pneumonie interstitielle lymphocytaire

Chez la grande majorité des patients, la pneumonie interstitielle lymphocytaire est associée à des troubles systémiques auto-immuns ou immunodéficients, y compris des maladies du tissu conjonctif (principalement le syndrome de Sjögren, la thyroïdite auto-immune et la cirrhose biliaire primitive). Dans sa forme idiopathique, il est considéré comme extrêmement rare. Histologiquement, elle se caractérise par une infiltration diffuse de l'interstitium par des lymphocytes poly clonaux, des histiocytes et un nombre variable de plasmocytes, ainsi que des follicules lymphoïdes réactifs répartis dans les régions péri bronchovasculaires, accompagnée d'une inflammation intense . Elle touche principalement les femmes entre 50 et 70 ans, avec des symptômes non spécifiques de toux chronique et de dyspnée (typiquement depuis plus de trois ans). La réponse à la corticothérapie est imprévisible .

b) Fibroélastose pleuroparenchymateuse idiopathique

La fibroélastose pleuroparenchymateuse idiopathique est une maladie rare affectant la plèvre et les poumons. Elle se caractérise histologiquement par une fibrose sous-pleurale homogène et des fibres élastiques abondantes, avec une inflammation variable et des agrégats lymphoïdes. Actuellement, il n'y a pas de consensus sur ses critères diagnostiques ou sur le fait qu'il s'agit d'une nouvelle entité (14) . Avec un peu plus de 40 cas décrits dans la littérature à ce jour, cette entité a été associée à des infections, des greffes de moelle osseuse, des maladies auto-immunes et des prédispositions génétiques. Ses symptômes sont non spécifiques (toux sèche et dyspnée), et on pense qu'il progresse lentement (sur 10 à 20 ans), avec peu d'options thérapeutiques autres que la transplantation pulmonaire.

IX) DIAGNOSTIQUE CLINIQUE

1. Generalities

La FPI doit être envisagée chez les personnes d'âge moyen/âgées souffrant de dyspnée d'effort chronique inexpliquée. La fibrose pulmonaire débute entre 60 et 70 ans avec une légère prédominance masculine. Elle est rare avant l'âge de 50ans et c'est en priorité un autre diagnostic qui doit être évoqué chez le sujet jeune.

Il se manifeste généralement par une toux et des crépitements inspiratoires bibasilaires (parfois appelés « râles velcro » en raison de leur son) et moins souvent par un hippocratisme digital (ongles en forme de cuillère). La spirométrie peut être normale ou montrer une restriction (contrairement à une obstruction

comme dans la maladie pulmonaire obstructive chronique [BPCO]). Le diagnostic de la FPI nécessite l'exclusion des causes connues d'PID, y compris les maladies auto-immunes systémiques et les expositions environnementales, et la présence d'un schéma habituel de pneumonie interstitielle sur la tomodensitométrie à haute résolution ou une biopsie pulmonaire.

La fibrose pulmonaire est une pathologie difficile à diagnostiquer précocement alors qu'elle nécessite une prise en charge rapide. La maladie progresse souvent à bas bruit, avec des symptômes (un essoufflement inhabituel au cours d'un effort physique qui devient permanent un toux sèche) peu spécifiques et souvent attribués à l'âge, surpoids, au manque d'activité physique ou au tabagisme.

Diagnostic peut être confirmé par une biopsie du poumon.

2. Interrogatoire

- Le mode de début de la maladie, aigu ou lentement progressif, avec signes généraux (fièvre) ou totalement latent
- Les antécédents du patient : cardiopathies sous-jacentes, néoplasie traitée auparavant
- L'exposition professionnelle : particules minérales, poussières organiques
- Les habitudes de vie du patient, ses loisirs (exposition aux antigènes aviaires etc...)
- La prise de médicaments (Amiodarone, Béta bloquants, Nitrofurantoïne, Bléomycine, Huile de paraffine, Gouttes Nasales Huileuses, traitement par les radiations ionisantes)
- Age de patient

3. Examen clinique

a) Signes fonctionnels

- ❖ Dyspnée : c'est une dyspnée d'effort chronique inexpliquée, Une perte d'endurance durant les activités physiques ou quotidiennes
- ❖ Un essoufflement sans efforts physique, en mangeant, en parlant ou simplement en se reposant
- ❖ Une cyanose (causée par une oxygénation insuffisante des tissus)
- ❖ Une douleur diffuse au niveau de la poitrine
- ❖ Toux sèche chronique persistante et non productive sur plusieurs mois (> 6 mois).

b) Signes généraux

- ❖ Une perte d'appétit (anorexie)
- ❖ La fatigue et faiblesse (asthénie)

- ❖ Une perte de poids (amaigrissement)
- ❖ Une déformation des doigts (hippocratisme digital) : est généralement une indication de FPI avancée et survient chez environ 45 % à 75 % des patients.

c) Examen physique

Dans quelques cas, à l'inspiration des râles crépitants fins sont audible à la base des poumons lors de l'auscultation, craquements bibasilaires (également connus sous le nom de « craquements de velcro » dont le son est comparable à la séparation d'une bande de velcro)

La fibrose pulmonaire peut entraîner des complications graves dont l'hypertension pulmonaire, une pression accrue dans les vaisseaux sanguins du poumon. Les risques de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral (AVC) sont également augmentés, de même que les risques d'infection respiratoires

X) Examens Complémentaires

I. Radiographie du thorax et scanner thoracique

Au début de la maladie, la radiographie peut être normale. C'est pourquoi le scanner du thorax (ou tomodensitométrie) est l'examen clé au cours de la fibrose pulmonaire.

Le scanner permet d'observer les poumons avec beaucoup de précision, et ainsi de poser le diagnostic avec certitude dans plus de la moitié des cas. Caractérisé par des caractéristiques de nid (d'abeilles), avec ou sans bronchectasie de traction périphérique ou broncholectasie, et une prédominance sous-pleurale et basale.

1. Scanner thoracique = pierre angulaire de l'orientation diagnostique

Lésion élémentaire	Description
<p>Nodules</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ micronodules (< 3 mm) ▪ nodules (3 – 30 mm) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Distribution périlymphatique ▪ Distribution hémotogène (miliaire) ▪ Distribution centro-lobulaire
Lignes et Réticulations ³	<p>Accentuation ou visualisation de structures anatomiques normalement non visibles (cloisons interlobulaires et intra-lobulaires)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Réticulations inter-lobulaires à larges mailles polyédriques ▪ Réticulations intra-lobulaires à petites mailles
Épaississements péri-bronchovasculaires	
Hyperdensités ± bronchogramme aérique	<ul style="list-style-type: none"> ▪ condensations alvéolaires <ul style="list-style-type: none"> - hyperdensité effaçant les contours des vaisseaux et les parois bronchiques ▪ verre dépoli <ul style="list-style-type: none"> - hyperdensité n'effaçant pas les contours des vaisseaux et des parois bronchiques
Kystes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rayon de miel <ul style="list-style-type: none"> - Espaces kystiques aériques limités par des parois épaissies, jointifs, en couches successives à disposition sous-pleurale
Signes associés de fibrose	<p>Bronchectasies de traction⁴</p> <p>Distorsion architecturale</p>
Autres signes associés	<p>Adénopathies hilaires bilatérales</p> <p>Epanchements pleuraux</p>

Tableau04 : selon le scanner thoracique-pierre angulaire de l'orientation diagnostique

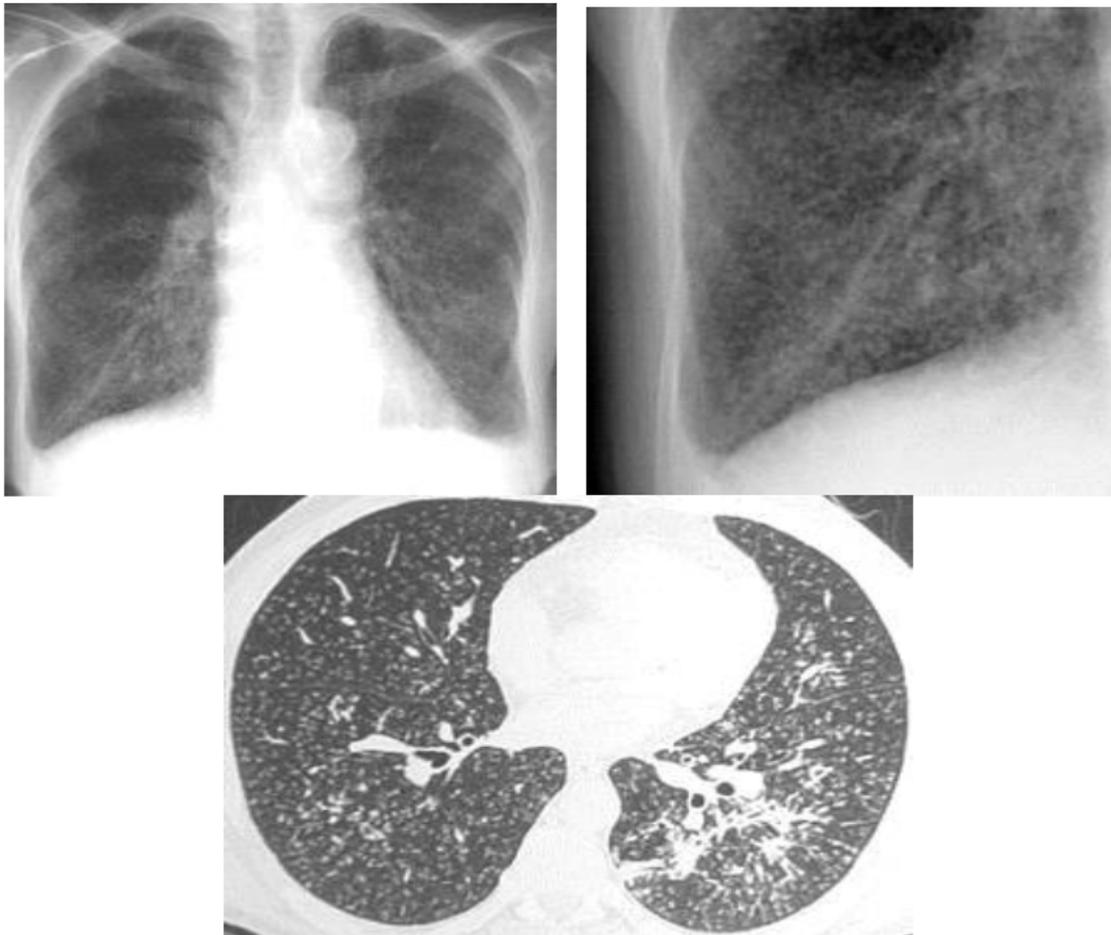


Figure 19: Miliaretuberculeuse
:micronodules(<3mm)dedistributiondiffusedansleparenchymepulmonaire. De gauche à droite et de haut en bas : radiographie de thorax, même cliché, zoom surlelobe inférieurdroit,scanner

Thoracique

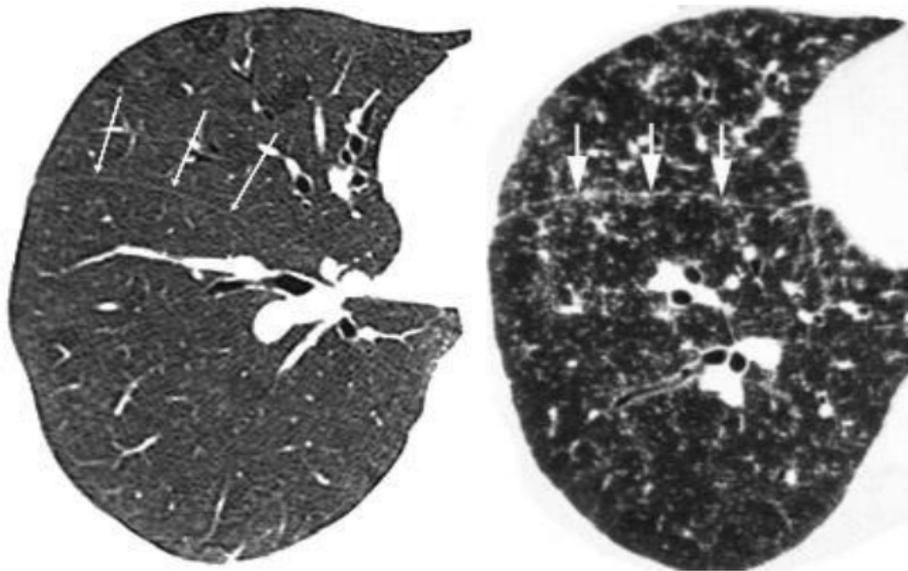


Figure 20 :A gauche, scanner normal. A droite, micronodules à distribution périlymphatique (plèvre et le long des scissures, irrégularité et épaissement des parois bronchiques) dans le cadre d'une sarcoïdose. La grande scissure est marquée par les flèches. On parle de scissure « perlée »

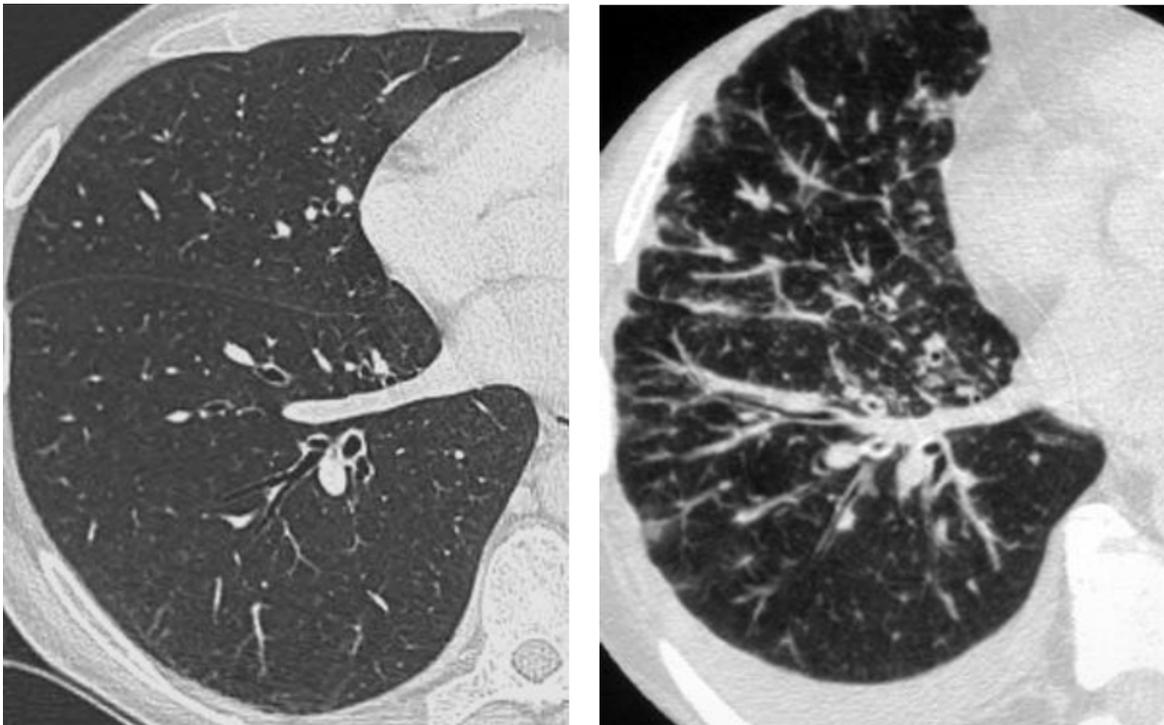


Figure 21:Épaississements péri-bronchovasculaires (à droite). Aspect normal à peu près au même niveau de coupe (à gauche).

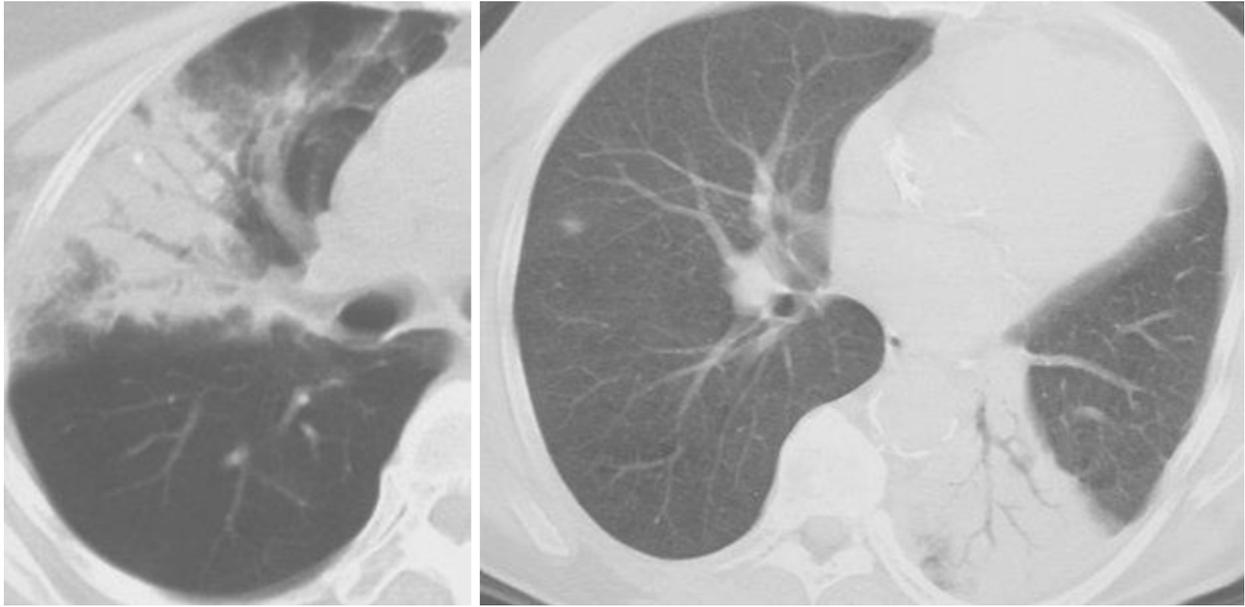


Figure 22 :
Condensationsalvéolaire effaçant lesscissures, les contours des vaisseaux et les parois bronchique
avec bronchogramme aérique.



Figure 23 :
Plages de verre dépoli (hyperdensité n'effaçant pas les contours des vaisseaux ou scissures).



Figure 24:
Schématisation deréticulations à larges mailles correspondant à un épaissement des cloisons interlobulaires

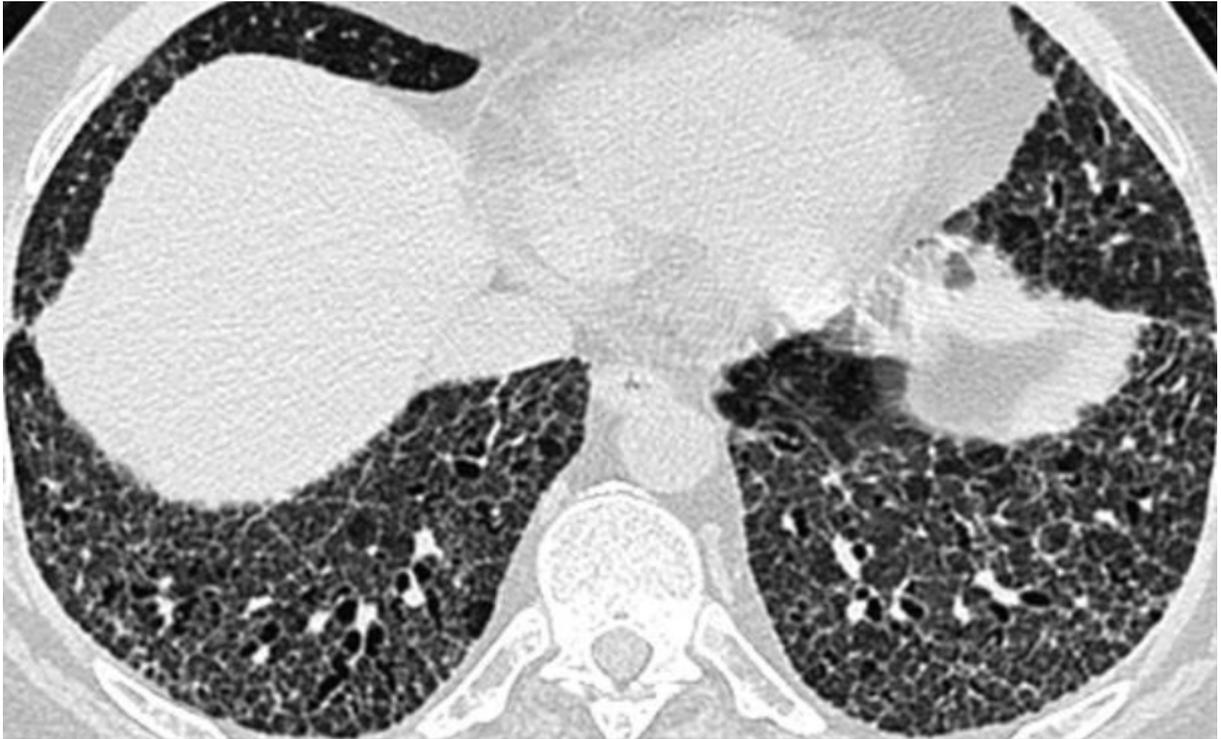


Figure 25 : Réticulations intra-lobulaires à fines mailles dans le cadre d'une PINS

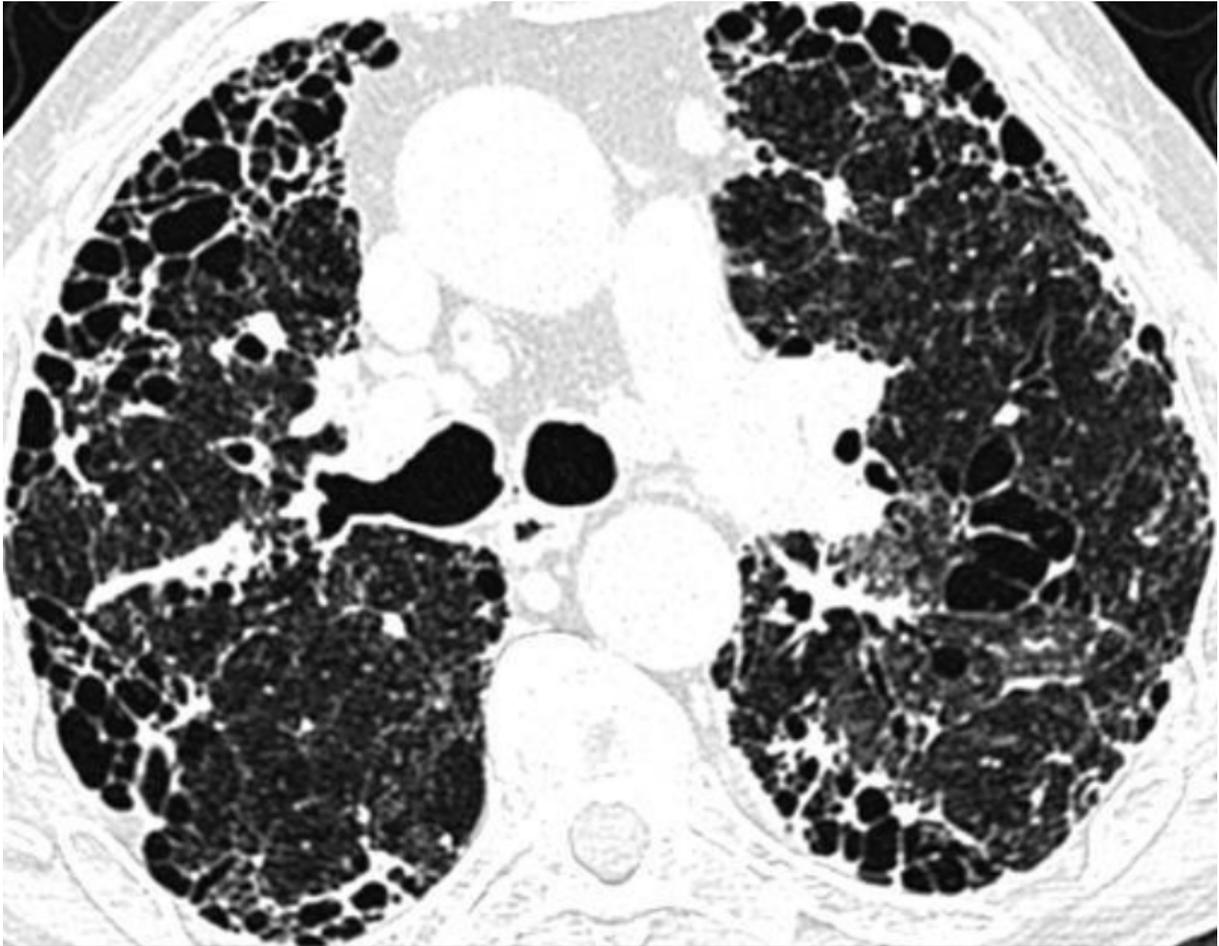


Figure 26 : Lésions kystiques en «rayon miel» au cours d'une fibrose pulmonaire idiopathique

II. Le lavage broncho alvéolaire

Cet examen consiste à introduire par les voies respiratoires naturelles (nez ou bouche) un tube flexible de petit calibre appelé fibroscope, parfois relié une caméra. Cet appareil va descendre jusqu'aux bronches et va permettre de voir ces dernières et de faire des prélèvements

Pour faciliter le confort et l'examen, un anesthésique est pulvérisé au niveau du nez et du pharynx

L'injection d'une quantité variable de sérum physiologique est réalisée, le liquide injecté est réaspiré et adressé aux laboratoires spécialisés pour analyse. Cette injection _aspiration s'appelle un lavage broncho alvéolaire.

L'ensemble de l'examen dure de 5 à 15 minutes selon les situations

Il permet surtout d'éliminer certaines maladies qui ressemblent à la fibrose pulmonaire

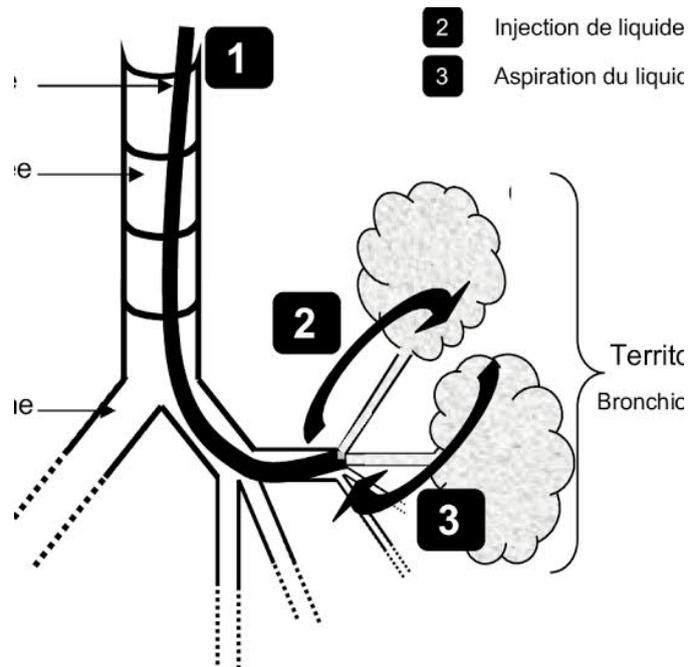


Figure27 : technique du lavage broncho alvéolaire

III. La biopsie Pulmonaire

Lorsque les précédents examens ne permettent pas au médecin de poser le diagnostic de fibrose pulmonaire avec certitude, une biopsie pulmonaire peut être réalisée

A/Biopsie trans bronchique : le plus souvent inutile dans l'évaluation de ces patients du fait d'une faible sensibilité

B/Cryobiopsie pulmonaire transbronchique :

La cryobiopsie pulmonaire transbronchique est une alternative minimalement invasive à la biopsie pulmonaire vidéo chirurgicale, avec des indications comparables. Les complications incluent es pneumothorax et les hémorragies endobronchique modérée à sévères, qui concernent environ 10% et 4,9% des patients, respectivement. La mortalité à 30_60 jours serait de 0,7%. Tout comme la biopsie pulmonaire vidéo chirurgicale, cette intervention présente un risque d'exacerbation de FP

Les contres indications de la cryobiopsie pulmonaire trans bronchique :

- ❖ Formelles:
 - 1/Anomalies de la coagulation
 - 2/Thrombopénie profonde
 - 3/Traitement par agent anticoagulant ou antiagrégants plaquettaires
- ❖ Relatives:
 - 1/traitement en cours par aspirine (l'aspirine doit être arrêté 5 à 7 jours avant le geste)

2/hypertension pulmonaire

3/Altération fonctionnelle respiratoire sévère

C/Biopsie vidéo chirurgicale : elle est réalisée après discussion multidisciplinaire ayant permis d'évaluer le rapport bénéfice risque chez des patients souvent fragiles sur le plan respiratoire Elle consiste à prélever un petit fragment de poumon par vidéo chirurgie, sous anesthésie générale puis à l'examiner au microscope par un spécialiste, l'anatomopathologiste

Les principales contre-indications à la biopsie pulmonaire vidéo chirurgicale :

- ✓ Age physiologique <75 ans
- ✓ Aggravation rapide de la maladie
- ✓ Faible réserve respiratoire (CVF<60_70% Dlco<35_40%)
- ✓ Oxygénothérapie de longue durée
- ✓ Hypertension pulmonaire
- ✓ comorbidités importantes ou multiples
- ✓ immunodépression

Les fibroses pulmonaires sont associées à une lésion histopathologique appelée pneumopathie interstitielle commune dite usual pneumonia en anglais UIP

Cette dernière correspond à l'association de zones de tissu pulmonaire normal et de zones de fibroses

Une confirmation anatomopathologique est parfois nécessaire mais pas systématique. Dans le cas où le scanner ne permet pas de conclure à une UIP certaine, une biopsie chirurgicale pourra être réalisée

Les recommandations définissent 4 catégories d'UIP selon l'anatomopathologie : UIP, UIP probable, UIP possible, et pas UIP

Les lésions d'UIP incluent la présence de fibrose, de distorsion architecturale dans une fibrose sous pleurale et paraseptale, des foyers fibroblastiques et l'absence d'éléments atypiques

IV. La Biologie

Il est prescrit, pour éliminer une pathologie immunologique, la recherche de facteurs rhumatoïdes, d'anti peptides cycliques citrulinés (anticorps anti CCP), et d'anticorps anti nucléaires (AAN)

En effet, il existe des sujets (surtout des femmes, anciennes fumeuses) présentant des atteintes bronchiques et/ou interstitielles pulmonaires, qui ont des taux élevés d'anticorps anti-CCP sans manifestation rhumatologique. Il est possible qu'elles présentent un stade pré polyarthrite rhumatoïde et doivent être surveillées plus attentivement

Dans la fibrose pulmonaire il n'y a pas d'anomalie spécifique. Il peut cependant parfois exister de légère augmentation de la vitesse de sédimentation des AAN et du facteur rhumatoïde, qui sont représentatifs de l'état d'inflammation

Des taux d'anticorps élevés doivent amener à éliminer des diagnostics différentiels tels qu'une connectivité. Il est donc important de prévoir un bilan immunologique avant de retenir le diagnostic de fibrose pulmonaire.

Tableau 05 : regroupement des examens biologique en faveur des syndromes

Examens biologiques	Signes ou maladies recherchés
NFS, CRP	<i>syndrome inflammatoire biologique</i>
<i>formule sanguine</i>	<i>hyperéosinophilie, lymphopénie</i>
BNP	<i>insuffisance cardiaque</i>
<i>créatininémie</i>	<i>insuffisance rénale</i>
<i>dosage des précipitines sériques⁵</i>	<i>pneumopathies d'hypersensibilité</i>
<i>ECA⁶ 7, calcémie, calciurie</i>	<i>sarcoïdose</i>
<i>facteur rhumatoïde, Ac anti-CCP, Ac anti-nucléaires (Ac dirigés contre des antigènes spécifiques de certaines connectivites), Ac anti-ADN</i>	<i>connectivites</i>
ANCA	<i>vascularites</i>

V. L'enquête génétique

Elle est réalisée lorsqu'il existe plusieurs cas dans la famille ou lorsque le malade est jeune (moins de 50 ans)

Bien que la fibrose pulmonaire familiale soit rare, les chercheurs ont pu décrire plusieurs associations génétiques. Ainsi des variations génétiques sur les gènes de la protéines C du surfactant (SFTPC), de la protéine A2 du surfactant (SFTPA2), de la télomérase transcriptase inverse (TERT), et de la composante ARN de la télomérase et plus récemment du gène de la mucine 5b (MUC5B) ont été décrites

La MUC5B code des glycoprotéines types mucines. Il est probable que des anomalies de ces dernières rendre les voies respiratoires plus sensibles aux lésions

En 2011, Seibold et Al a constaté que le variant sur le promoteur de l'allèle codant pour la MUC5B était présent chez 38% des patients présentant une fibrose pulmonaire

VI. Les explorations fonctionnelles respiratoires

Les fibroses pulmonaires entraînent un syndrome restrictif associé à une capacité de diffusion limitée

Le syndrome restrictif est défini par une capacité vitale forcée CVF, un volume expiratoire forcé VEF et une capacité pulmonaire totale CPT diminués. Le rapport VEF/CVF reste normale ou diminué. La capacité pulmonaire obtenue par dilution d'hélium ou par pléthysmographie est nécessaire pour objectiver le diagnostic

La présence d'un syndrome mixte obstructif et restrictif peut être dû à la présence concomitante d'emphysème souvent présent chez les fumeurs. Les volumes et les débits pulmonaires peuvent alors être normaux ou subnormaux.

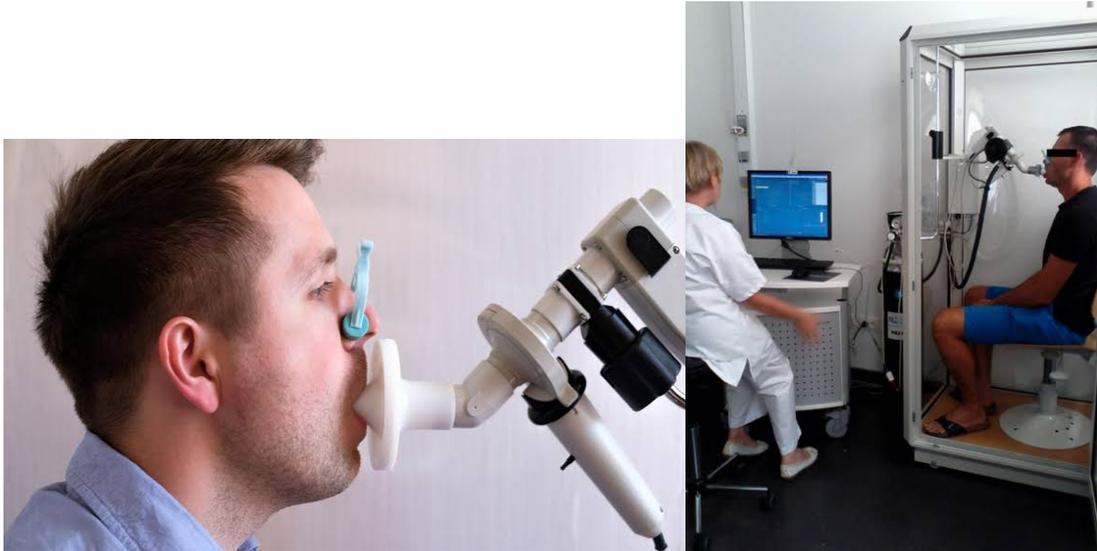


Figure 28 : technique de l'EFR

VII. Examens Du Souffle

La mesure du souffle par l'exploration fonctionnelle respiratoire EFR permet de mesurer les volumes et les débits pulmonaires. Cet examen est complété par un test de diffusion appelé DLCO, qui sera précieux pour suivre l'évolution de la maladie

Au cours de cet examen, la personne respire à travers un embout buccal reliés à des appareils de mesure, le nez fermé par un pince _nez afin que la respiration ne se fasse que par la bouche. L'examen dure environ de 10 à 20 min, parfois plus.

La personne est guidée pendant toute la durée de l'examen : on lui dit comment et quand inspirer puis souffler. C'est un examen simple et sans danger

En cas de fibrose pulmonaire, le volume du poumon est diminué car les poumons se rétractent et leur capacité à capter l'oxygène est diminuée



Figure 29: examen du souffle

VIII. La Mesure des Gaz Artériels

Cet examen permet de mesurer le taux d'oxygène dans le sang et de la gaz carbonique dans le sang.

Il s'agit d'une prise de sang réalisée dans une artère, au poignet le plus souvent

La piqure de l'artère peut parfois être douloureuse, mais elle ne dure quelques secondes. Le tout est d'être détendu et de ne pas bouger pour permettre surtout un bon repérage du trajet de l'artère



Figure 30 : gaz du sang artériel

IX. Le Test De Marche De 6 Minutes Pour Estimer Le Retentissement De La Maladie Sur La Marche

Ce test mesure la distance que la personne peut parcourir en marchant à pas égal, pendant 6 minutes, le plus rapidement possible. Toutes les minutes, on note le rythme cardiaque et la saturation en oxygène au bout du doigt ou à l'oreille

Dans la fibrose pulmonaire, la distance parcourue est diminuée et la saturation en oxygène diminue à l'effort

Plus la fibrose pulmonaire est évoluée, moins la distance parcourue sera grande, en raison de l'essoufflement

La personne qui réalise le test est toujours encouragée au cours des 6 minutes. Si la personne est trop essoufflée, elle peut s'arrêter et repartir autant de fois que nécessaire. Son degré d'essoufflement est noté au début et en fin de test. Voici ci-dessous un tableau qui représente les résultats qui peuvent être obtenus.

Distance en Mètres	Bonne mobilité, aucune Limitation fonctionnelle	Limitation Minime 82%	Limitation modérée	Peu ou pas de mobilité, limitation
Femmes 60 à 69 ans	+ 530	De 425 à 530	De 150 à 425	Inférieur à 150 mètres
Femmes 70 à 79 ans	+470	De 375 à 470	De 150 à 375	Inférieur 150 mètres
Hommes 60 à 69 ans	+580	De 465 à 580	De 150 à 465	Inférieur à 150 mètres
Hommes 70 à 79 ans	+520	De 415 à 520	De 150 à 415	Inférieur à 150 mètres

Tableau n 05 : Le test 6 minutes Marche

Différents examens peuvent encore être nécessaires pour apprécier d'éventuelles conséquences associées à la fibrose pulmonaire. Ainsi, une exploration du sommeil est souvent pratiquée afin de rechercher un syndrome d'apnées du sommeil. Cet examen est réalisé à l'hôpital ou en mesure ambulatoire.

X. Quels Examens Pour Le Suivi de La Fibrose Pulmonaire

- a) échocardiographie: permet d'étudier les dimensions et le fonctionnement du cœur. Elle permet d'estimer la pression artérielle pulmonaire.
- b) La radiographie : peut permettre aussi de déceler des complications pouvant survenir au cours du suivi.
- c) La mesure du soufflé: est indispensable pour apprécier le retentissement de la maladie et suivre son évolution. Ce examen est répété très régulièrement.
- d) La fibroscopie bronchique : peut-être aussi utile au cours du suivi en cas d'infection pour identifier le microbe éventuel.
- e) La distance parcourue au test de marche de 6 minutes est un indice important pour le suivi du malade.

XI) Diagnostic étiologique

La fibrose pulmonaire est un stade évolutif de plusieurs maladies, la plupart d'entre elles étant classées dans les pneumopathies interstitielles

Il peut s'avérer difficile pour les médecins de déterminer quelle est la cause d'une fibrose pulmonaire. Ils parviennent parfois à identifier une ou plusieurs causes de votre maladie, que nous évoquons ici. La fibrose pulmonaire de cause inconnue est dite « idiopathique »

Il existe dix catégories principales de causes identifiables de la fibrose pulmonaire :

1/Professionnelles

2/Environnementales

3/Tabac

4/L'âge

5/Le reflux gastro_œsophagien

6/ Les infections

7/Médicamenteuses

8/Radio induites

9/Auto-immunes

10/Causes génétiques ou héréditaires

Aux Etats-Unis, les causes environnementales et auto-immunes semblent constituer les types les plus fréquents de la fibrose pulmonaire de cause connue

Les maladies et les conditions qui peuvent causer les fibroses pulmonaires comprennent :

1) Professionnelles

Inhalation des petites particules de minéraux ou autres particules qui viennent endommager les alvéoles pulmonaires. On parle alors de maladies professionnelles

L'asbestose (amiante), la silicose(silice), le poumon du fermier (foin moisi), sont des exemples de maladie professionnelles entraînant la fibrose pulmonaire, ainsi que l'exposition à certains gaz.

2) Environnementale

Sont généralement désignées sous le nom de pneumopathies d'hypersensibilité PHS ou pneumopathie d'hypersensibilité chronique. La PHS se produit lorsque les poumons réagissent par une inflammation et une cicatrisation après avoir respiré des spores de moisissures, des bactéries, des protéines animales (particulièrement provenant d'oiseaux d'intérieur ou en cage) ou suite à d'autres déclencheurs. Nul ne sait avec certitude pourquoi certaines personnes sont si susceptibles de développer une PHS contrairement à d'autres

3) Le tabac

Peut accroître le risque ou aggraver les symptômes, c'est un facteur de risque majeur. L'épidémie de tabagisme, qui avait débuté à la fin du 21^{ème} siècle, s'est développée rapidement pendant la première guerre mondiale, au cours de laquelle des cigarettes furent fournies gratuitement aux soldats. Le tabagisme entraîna le développement du cancer du poumon, comme le prouva une enquête de mortalité des médecins britanniques en 1954, et de la bronchopneumopathie chronique obstructive BPCO constituant un problème de santé publique majeur au plan mondial. La fibrose pulmonaire peut être considérée aujourd'hui comme la 3^{ème} maladie respiratoire liée au tabagisme

4) L'âge

Le vieillissement est un facteur de développement de la fibrose pulmonaire. L'âge médian des patients atteints est de 65 à 70 ans.

Certaines maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé et la sclérodermie

5) Le reflux gastro oesophagien

Le rôle pathogène du reflux gastro œsophagien dans la fibrose pulmonaire, suspecté depuis une quinzaine d'année, semble maintenant démontré. Ce reflux est souvent silencieux, sans signes francs de brûlures gastriques ou de régurgitation.

Une prévalence de hernie hiatale de près de 40% en tomodynamométrie a été mise en évidence au cours de la fibrose pulmonaire.

Chez les patients avec reflux, l'exposition acide de l'œsophage proximal est plus élevée que chez les sujets sans fibrose. La présence de pepsine et de sels biliaires dans le liquide de lavage alvéolaire, qui signe la micro inhalation de liquide gastrique, a été observée chez une majorité de patients avec fibrose pulmonaire, et lors des exacerbations de la maladie.

6) Des infections

Certaines infections comme sarcoïdose.

7) Médicamenteuses

Certains médicaments comme l'amiodarone, la bléomycine, le busulfan, le méthotrexate et le nitrofurantoïne, au point que certains de ces médicaments sont utilisés par les scientifiques pour rapidement créer des fibroses pulmonaires dans les modèles animaux afin d'étudier la maladie et les moyens de la traiter (la bléomycine est par exemple un bon inducteur)

8) La radiothérapie

La radiothérapie est un traitement habituel des cancers pour réduire la taille de la tumeur avant de la retirer chirurgicalement ou éviter des chirurgies mutilantes. Mais les rayons ont le défaut de provoquer une fibrose des tissus. Des années après le traitement et la guérison, cette fibrose peut causer une rechute du cancer ou le développement de métastases chez 20 % à 30 % des patients

9) Les maladies auto-immunes

Sont également appelées maladies du tissu conjonctif, maladies vasculaires du collagène ou maladies rhumatologiques. « Auto » signifie soi-même et « immune » fait référence au système immunitaire. Ainsi, si vous souffrez d'une maladie auto-immune affectant vos poumons, cela signifie que votre système immunitaire attaque vos poumons. Exemples de maladies auto-immunes susceptibles d'induire une fibrose pulmonaire :

- ✓ polyarthrite rhumatoïde
- ✓ sclérodermie
- ✓ syndrome de Sjögren
- ✓ Polymyosite, dermatomyosite et syndrome des anti synthétase

10) Cause génétique ou héréditaire

Dans la plupart des cas, ce n'est pas aussi clair que l'héritage des yeux bleus ou des cheveux roux. Il existe trois scénarios différents :

- a. Les gènes hérités de mes parents contribuent-ils à la fibrose même si je suis le seul de ma famille à en souffrir ? oui. Le risque de développement de la plupart des maladies humaines est influencé par les gènes dont vous héritez de vos parents. Plusieurs gènes ont été identifiés, semblant augmenter le risque de développement d'une fibrose pulmonaire en cas d'hérédité d'une forme anormale du gène. Il existe aucune recommandation médicale officielle quant à l'opportunité de la réalisation d'un test génétique si vous souffrez de fibrose pulmonaire, bien que dans certains cas, votre médecin puisse souhaiter tester si vous présentez une ou plusieurs formes anormales de ces gènes.

- b. La fibrose pulmonaire peut-elle affecter plusieurs membres d'une même famille ?

Oui, trois à 20% des personnes atteintes de fibrose pulmonaire ont un autre membre de leur famille qui souffre également. Mais cela ne veut pas dire que jusqu'à 20% des membres de votre famille développeront une fibrose pulmonaire. Le risque que l'un des membres de votre famille soit atteint de FP est généralement très faible dans la plupart des cas. Nous vous invitons à voir avec votre médecin ou un conseiller en génétique quel est le risque qu'un membre de votre famille développe une FP. Chez certains patients et membres de la famille, des tests génétiques peuvent être appropriés. Un complément d'information est fourni dans l'énoncé de position de la PFF sur les tests génétiques dans la fibrose pulmonaire

- c. Existe-t-il certains types de FP où toute la maladie est causée par un seul gène ?

Oui. Il existe quelques rares formes génétiques de FP susceptibles d'affecter aussi bien les enfants que les adultes, dans lesquelles un seul gène est hérité sous forme anormale (généralement des deux parents). Le syndrome de Hermansky-Pudlak constitue un exemple de forme génétique de FP ne présentant d'anomalies que sur un seul gène. Les personnes vivant avec un syndrome de Hermansky-Pudlak présentent également souvent une pigmentation cutanée très claire (en raison du faible taux de mélanome que contient leur peau) ainsi que des problèmes hémorragiques (dus au mauvais fonctionnement des plaquettes dans le sang). La dyskératose congénitale est un autre exemple de forme génétique de FP pouvant s'accompagner d'une

mauvais pousse des ongles ,de modifications de la pigmentation cutanée ,d'une augmentation du risque d'apparition de problèmes au niveau de la moelle osseuse ainsi que d'autres pathologies.

XII) PRONOSTIQUE ET EVOLUTION

➤ Critères pronostiques plus favorable

La présence de certains critères permet d'entrevoir un pronostic plus favorable ou plutôt moins péjoratif :

- âge < 50 ans (rare)
- genre féminine
- Période symptomatique courte (< 1 an) avec des épisodes de dyspnée peu fréquents et une fonction respiratoire relativement préservée
- Image en "verre dépoli" et opacités réticulaires en tomographie de haute résolution
- Lymphocytose au LBA (20-25 %) (cela est discuté aujourd'hui car cela était sans doute lié à des pneumonies interstitielles non spécifiques)
- Amélioration ou stabilité de l'état clinique en 3 à 6 mois après corticothérapie

➤ Critères de mauvais pronostic

i. **Bilan initial:**

- Importance de la dyspnée
- TLCO < 40 % de la théorique
- Désaturation < 88 % au test de marche de 6 min
- Importance des images en rayon de miel
- Hypertension artérielle pulmonaire

ii. **Suivi:**

- Aggravation de la dyspnée
- Baisse de la CVF ≥ 10 % de la théorique
- Baisse de la TLCO ≥ 15 % de la théorique
- Aggravation de la fibrose à l'imagerie

XIII) EXACERBATIONS AIGUE DE LA FIBROSE PULMONAIRE

IDIOPATHIQUE

A. DÉFINITION

La définition exacte de l'AE-FPI est un travail en cours. En 2007, le Idiopathic Pulmonary Fibrosis Network (IPFnet) a proposé une définition pour mieux délimiter un sous-ensemble particulier de ces déclin aigus de la fonction . Un « cadre conceptuel » révisé a été proposé par un groupe de travail international en 2016 .

La définition proposée en 2007 d'une « exacerbation aiguë » (EA) de la FPI comprenait tous les éléments suivants :

- Un diagnostic antérieur ou simultané de FPI
- Détérioration dans les 30 jours
- Nouvelles opacités bilatérales en verre dépoli et/ou consolidation sur un fond de motif réticulaire ou en nid d'abeille compatible avec une pneumonie interstitielle habituelle (UIP)
- Aucun signe d'infection pulmonaire par aspiration endotrachéale ou lavage bronchoalvéolaire
- Exclusion d'autres causes, y compris l'insuffisance cardiaque gauche, l'embolie pulmonaire ou une cause identifiable de lésion pulmonaire aiguë

Les critères révisés de 2016 reflètent plus précisément les connaissances actuelles sur l'AE-IPF et devraient permettre de mieux comprendre l'étiologie, le traitement et les résultats de ce processus . Semblable à la définition de 2007, ce cadre nouvellement proposé définit un EI comme "une détérioration respiratoire aiguë et cliniquement significative caractérisée par la preuve d'une nouvelle anomalie alvéolaire généralisée", mais ne fixe pas de limite exacte de 30 jours pour l'apparition des symptômes et ne nécessite pas d'exclusion d'infection. Les critères diagnostiques suivants sont proposés :

- Un diagnostic connu de FPI (le diagnostic peut être posé au moment de la détérioration respiratoire aiguë)
- Aggravation aiguë, "durée généralement inférieure à un mois"
- TDM du thorax avec une nouvelle opacification bilatérale en verre dépoli et/ou une consolidation superposées à un arrière-plan de résultats compatibles avec une pneumonie interstitielle habituelle (opacités

réticulaires bibasilaires associées à des modifications en nid d'abeille et à une bronchectasie de traction)
(voir « Imagerie » ci- dessous)

●L'insuffisance cardiaque ou la surcharge liquidienne n'expliquent pas complètement l'aggravation.

Sur la base de notre compréhension du fait que ces événements peuvent être déclenchés de la même manière que les lésions pulmonaires aiguës dans la population de patients non atteints de FPI, les événements sont ensuite classés en « déclenchés » (c.-à-d. post-intervention, toxicité médicamenteuse, infection, aspiration) par opposition à « idiopathiques » aucun événement incitatif identifié). Cette nouvelle classification permettra d'avoir une image plus complète de ces patients.

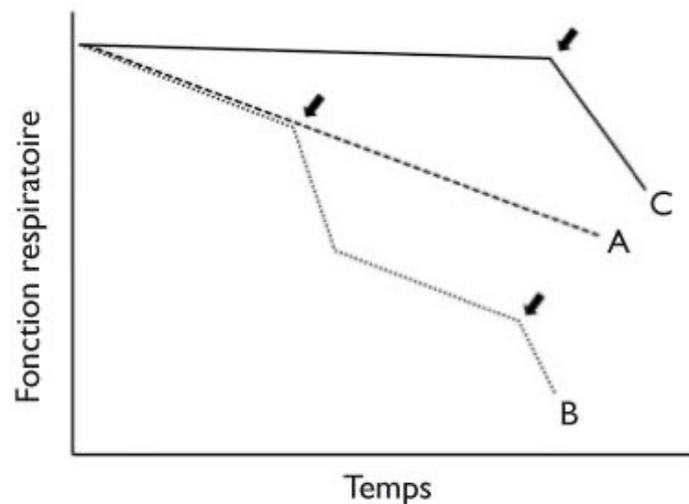


Figure 31:

Profils évolutifs au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique

- A. détérioration lentement progressive sans événement aigu
- B. Détérioration lentement progressive et survenue d'une exacerbation aiguë létale.
- C. Fibrose infra clinique méconnue jusqu'à la survenue d'une exacerbation aiguë qui révèle l'existence de la fibrose pulmonaire idiopathique.

B. ÉPIDÉMIOLOGIE

La compréhension de l'épidémiologie précise a été problématique en raison des différences dans les critères de diagnostic, les populations de patients, la gravité initiale de la maladie, la durée du suivi et la méthodologie statistique. Les cohortes rétrospectives rapportent généralement une incidence et une prévalence plus élevées et peuvent être entravées par un biais pour sur-déclarer les détériorations aiguës avec une cause connue (par exemple, embolie pulmonaire, insuffisance cardiaque) comme AE-FPI. Les essais prospectifs, en revanche, peuvent avoir des données manquantes qui entravent le diagnostic précis d'un EA, ainsi qu'une prévalence différente lorsqu'ils sont rapportés par les examinateurs centraux par rapport aux investigateurs principaux [1]. Une méta-analyse de sept essais prospectifs multicentriques a décrit un taux global de 26,3 pour 1000 patients-années (intervalle de 8,9 à 206,3 pour 1000 patients-années) . Étant donné que les essais cliniques prospectifs excluent souvent les patients atteints d'une maladie avancée et de comorbidités et que le risque d'EI augmente avec la gravité de la FPI, les taux réels d'EA peuvent être plus élevés que l'estimation des essais prospectifs.

C. PHYSIOPATHOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

Bien que notre compréhension actuelle de la physiopathologie de l'AE-IPF soit limitée, l'AE présente des similitudes cliniques avec le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Les deux ont des besoins accrus en oxygène, des opacités bilatérales en verre dépoli et/ou une consolidation à l'imagerie, et une histopathologie démontrant des lésions alvéolaires diffuses . Nous savons qu'il existe plusieurs causes pour le SDRA et il en va probablement de même pour les personnes atteintes d'AE-IPF. De plus, les patients FPI ont probablement des réponses inadaptées aux lésions pulmonaires, démontrées par des réponses altérées de l'FPI par rapport aux fibroblastes témoins aux stimuli in vitro .

Il existe de nombreux exemples de lésions pulmonaires qui se transforment ensuite en AE-IPF .

- i. Infections - Les lésions pulmonaires directes dues à une infection pulmonaire sont une cause fréquente de SDRA et contribuent probablement également à l'AE-IPF. Les infections virales des voies respiratoires inférieures sont présentes dans une minorité significative de cas d'AE-IPF .
- ii. Microaspiration du contenu gastrique - La microaspiration du contenu gastrique est un facteur de risque proposé pour les exacerbations et la progression de la FPI. Il existe de faibles preuves d'un bénéfice potentiel du traitement pharmacologique , mais les lignes directrices plaident contre un traitement empirique chez les patients asymptomatiques

- iii. Chirurgie et procédures thoraciques - Les procédures thoraciques, telles que la biopsie pulmonaire chirurgicale, la résection du cancer du poumon et la bronchoscopie, ont été associées au développement d'exacerbations de la FPI . Les interventions chirurgicales non thoraciques ont également été impliquées dans le développement d'exacerbations . Les mécanismes potentiels comprennent l'administration de fortes concentrations d'oxygène et un volutraumatisme ou un barotraumatisme pendant la ventilation mécanique. Cependant, une relation causale entre les exacerbations de FPI et les procédures est difficile à établir en raison de l'analyse rétrospective des études.
- iv. Maladie pulmonaire avancée - Les facteurs cliniques de la FPI physiologiquement avancée sont associés à des taux accrus d'EI, notamment : une CVF plus faible, une capacité de diffusion pulmonaire pour le monoxyde de carbone (DLCO) et une distance de marche de six minutes .
- v. Autre - Un certain nombre d'autres contributeurs potentiels ont été impliqués, tels que des preuves d'hypertension pulmonaire, un indice de masse corporelle plus élevé, une maladie coronarienne et un traitement par thérapie immunosuppressive .

D. MANIFESTATIONS CLINIQUES

Chez les patients atteints de FPI, une exacerbation aiguë se présente généralement avec un *essoufflement* ou *une aggravation de la tolérance à l'exercice* qui se développent au fil des jours, voire des semaines, mais généralement en moins d'un mois . Dans une petite série de 11 patients, le délai entre l'apparition des symptômes et l'admission à l'hôpital était en moyenne d'environ 13 jours . La toux (avec ou sans production d'expectorations) est courante ; de la fièvre et des symptômes pseudo-grippaux peuvent également être présents.

À l'examen physique, le patient peut être tachypnéique et présentera généralement des crépitements bibasilaires compatibles avec le diagnostic sous-jacent de FPI.

Les patients présentent généralement des échanges gazeux altérés, comme en témoigne un rapport tension artérielle d'oxygène/fraction d'oxygène inspiré (PaO_2 / FiO_2) inférieur à 225 mmHg ou une diminution de la PaO_2 de 10 mmHg ou plus par rapport au départ.

Comme indiqué ci-dessus, la tomodensitométrie à haute résolution (HRCT) révèle des opacités bilatérales en verre dépoli ou consolidantes superposées à un fond de caractéristiques HRCT typiques de la FPI (p. ex., opacités réticulaires bibasilaires, changements en nid d'abeille, bronchectasies de traction).

E. ÉVALUATION DIAGNOSTIQUE

Les symptômes et signes de présentation de l'AE-FPI ne sont pas spécifiques, et l'évaluation doit exclure les diagnostics alternatifs (p. ex., pneumothorax, insuffisance cardiaque, thromboembolie veineuse) et identifier les déclencheurs potentiels de l'AE-FPI, tels qu'une infection pulmonaire ou une intervention pulmonaire récente.

- a) **Tests de laboratoire** - Il n'y a pas d'études de laboratoire spécifiques au diagnostic d'EA dans la FPI. Étant donné que l'identification et la prise en charge des comorbidités sont fondamentales pour la prise en charge de ces patients, une évaluation minutieuse des diagnostics contributifs ou alternatifs potentiels est essentielle. Nous obtenons généralement des numérations sanguines et différentielles complètes, des peptides natriurétiques cérébraux, des tests de troponine en série, de la procalcitonine et des D-dimères sensibles. Le rôle des marqueurs sérique de l'inflammation et des lésions pulmonaires n'est pas clair. La protéine C-réactive (CRP) et la vitesse de sédimentation des érythrocytes (ESR) ne sont pas spécifiques et ne se sont pas avérées utiles.

Le dépistage d'une infection pulmonaire potentielle comprend généralement des hémocultures, des tests d'antigène urinaire pour *Streptococcus pneumoniae* et *Legionella*, un test rapide d'antigène grippal sur les sécrétions respiratoires (au cours de la saison appropriée) et un test de réaction en chaîne par polymérase (PCR) multiplex pour les virus respiratoires. Les tests rapides de la grippe ont une spécificité > 95 %, mais la sensibilité n'est que d'environ 50 à 60 %, donc un résultat négatif n'exclut pas la grippe. La PCR en temps réel à transcriptase inverse est le test de choix pour diagnostiquer la grippe mais nécessite un laboratoire et un technicien de laboratoire.

Il convient de noter que les troponines, bien qu'elles soient généralement utilisées pour rechercher des preuves d'un infarctus aigu du myocarde, peuvent être élevées chez les patients présentant une embolie pulmonaire modérément importante

- b) **Imagerie** - La première étape est souvent une radiographie pulmonaire conventionnelle pour exclure un pneumothorax ou une autre anomalie nécessitant une attention immédiate. La tomodensitométrie haute résolution (HRCT), avec ou sans protocole d'exclusion d'embolie pulmonaire, est nécessaire pour une classification appropriée des anomalies parenchymateuses. Nous avons un seuil très bas pour effectuer une angiographie pulmonaire CT pour exclure une embolie pulmonaire en raison du risque significativement accru de thromboembolie veineuse dans la FPI.

HRCT chez les patients atteints d'un AE-FPI démontrera des résultats de fond chroniques typiques d'un schéma habituel de pneumonie interstitielle (p. ex., réticulation, bronchectasie de traction, changements en nid d'abeille) en combinaison avec des anomalies plus aiguës d'opacité et/ou de consolidation accrues du verre dépoli. Trois schémas de distribution HRCT ont été décrits : périphérique, multifocal et diffus .

Pour les patients qui ne peuvent pas subir d'angiographie pulmonaire CT en raison d'une maladie rénale, une approche alternative consiste à obtenir une scintigraphie de ventilation-perfusion (V/Q), éventuellement avec une échographie compressive des membres inférieurs si la scintigraphie V/Q est indéterminée.

- c) **Bronchoscopie flexible** - La bronchoscopie flexible avec lavage bronchoalvéolaire (BAL) fait partie de notre évaluation standard des patients atteints d'AE-FPI, tant que le patient est cliniquement capable de tolérer la procédure. Le rôle principal est d'identifier et de caractériser toute infection ou malignité. Lors de l'exécution d'un LBA à cette fin, nous sélectionnons un sous-segment qui semble être impliqué sur la base des résultats du HRCT. Les échantillons de LBA sont envoyés pour un large éventail de tests microbiologiques, y compris des colorations et des cultures pour les bactéries, les mycobactéries et les champignons, ainsi que des tests PCR multiplex pour les virus respiratoires. Les biopsies transbronchiques ne sont généralement pas utiles en raison de leur petite taille et ne font pas partie de notre bilan standard .

Évitement de la biopsie pulmonaire chirurgicale - La biopsie pulmonaire chirurgicale est d'une valeur minimale dans l'AE-FPI. Compte tenu du risque chirurgical élevé dans cette population de patients, ne pas recommandé .

F. DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'AE-FPI est généralement posé chez un patient atteint d'FPI connue ou diagnostiquée simultanément et présentant les caractéristiques suivantes

- Une détérioration respiratoire aiguë, cliniquement significative, généralement d'une durée <1 mois
- Tomodensitométrie haute résolution (HRCT) démontrant une nouvelle opacification et/ou consolidation bilatérale en verre dépoli superposée à un arrière-plan de résultats compatibles avec une pneumonie interstitielle habituelle
- Exclusion de l'insuffisance cardiaque et de la surcharge liquidienne en tant que contributeurs importants à la détérioration

La bronchoscopie flexible avec lavage bronchoalvéolaire (LBA) est utilisée pour identifier les agents infectieux et exclure une malignité. Alors que les critères de 2007 pour l'AE-IPF exigeaient l'exclusion de l'infection, les critères de 2016 n'excluent pas les déclencheurs potentiels, tels que l'infection, les procédures/opérations pulmonaires, la toxicité médicamenteuse et l'aspiration . Ces déclencheurs potentiels doivent être notés, mais n'excluent pas l'AE-FPI.

G. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel de l'AE-FPI comprend la thromboembolie veineuse, l'infection et l'insuffisance cardiaque. Un pneumothorax peut compliquer la FPI, mais serait généralement reconnu sur une radiographie thoracique conventionnelle. L'hypertension pulmonaire se développant à la suite de l'IPF est également dans le diagnostic différentiel de l'aggravation de la dyspnée, mais n'aurait pas les nouvelles opacités radiographiques associées à l'AE-FPI.

- i. **Thromboembolie veineuse** - La FPI est associée à un risque significativement accru de thromboembolie veineuse (TVP) .La suspicion de TVP est accrue chez les patients obèses, immobilisés, malins et ayant des antécédents ou des antécédents familiaux de TVP.
- ii. **Infection** - Pour les patients qui peuvent tolérer la procédure, notre pratique standard consiste à effectuer une enquête complète pour une infection pulmonaire potentielle et à initier des antibiotiques empiriques pour la pneumonie pendant que les études sont en cours. Le choix des antibiotiques pour la pneumonie communautaire est décrit séparément.
- iii. **Insuffisance cardiaque** - Compte tenu de l'âge moyen des personnes atteintes de FPI, une évaluation cardiaque minutieuse de l'insuffisance cardiaque ou de l'infarctus du myocarde est appropriée. Nous commençons généralement par la troponine en série, le peptide natriurétique cérébral (BNP) et un électrocardiogramme. Un échocardiogramme n'est généralement pas une évaluation de première ligne, mais peut être utile pour évaluer l'insuffisance cardiaque chez un sous-ensemble de patients, tels que ceux présentant des caractéristiques cliniques extrathoraciques d'insuffisance cardiaque ou un BNP élevé.
- iv. **Hypertension pulmonaire** - L'hypertension pulmonaire (groupe 3), une complication bien connue de la FPI, se présente également avec une aggravation de la dyspnée, mais sans augmentation des opacités radiographiques. Le diagnostic est souvent suspecté chez les patients présentant une aggravation du transfert de gaz sans signe d'aggravation de la maladie pulmonaire interstitielle. Le BNP plasmatique est souvent augmenté et l'échocardiographie Doppler peut fournir une estimation

de la pression systolique de l'artère pulmonaire. Un diagnostic ferme nécessite un cathétérisme cardiaque droit

H. PRONOSTIC

L'AE-FPI laisse présager un mauvais pronostic pour les patients atteints de cette maladie pulmonaire fibreuse progressive. L'EA précède environ 40 % des décès par FPI, et la survie médiane après un EA est d'environ trois à quatre mois. Une maladie plus grave (capacité vitale forcée et capacité de diffusion du poumon pour le monoxyde de carbone de base inférieures) ainsi que des résultats de tomographie informatisée plus étendus et une oxygénation plus faible lors de la présentation sont associés à un résultat pire. L'insuffisance respiratoire entraînant la nécessité d'une ventilation mécanique ou d'une ventilation non invasive a un pronostic extrêmement sombre.

Prise en charge thérapeutique(à l'état stable et instable)

I. Prise en charge à l'état stable

L'objectif principal du traitement est de préserver la fonction pulmonaire du patient, de ralentir la progression de la maladie et d'améliorer la qualité de vie globale liée à la santé du patient. Un diagnostic précoce et précis de la FPI est important, car les options de prise en charge, y compris les mesures de soins de soutien, l'utilisation de médicaments antifibrotiques, le traitement à l'oxygène supplémentaire, la prise en charge de la toux et la réadaptation pulmonaire (qui peut inclure des exercices spéciaux ou des techniques de respiration) peuvent aider les patients à vivre avec FPI. Certaines personnes peuvent être candidates à une greffe de poumon. La FPI est la maladie pulmonaire interstitielle la plus courante pour les renvois vers une greffe de poumon et la deuxième maladie la plus fréquente pour laquelle une greffe de poumon est effectuée. Les soins palliatifs font souvent partie du plan de traitement de la FPI à tous les stades de la maladie, et les patients atteints de FPI avancée peuvent bénéficier de soins palliatifs s'ils sont choisis par le patient et les membres de sa famille ou ses soignants.

a) Médicaments antifibrotiques

Il existe deux thérapies approuvées utilisées pour ralentir la progression de la maladie. En 2014, la FDA a approuvé les antifibrotiques nintédanib et pirféridone dans une percée remarquable dans le traitement de la FPI. Les données d'efficacité de la pirféridone et du nintédanib démontrent la capacité de ces deux agents à ralentir le déclin de la fonction pulmonaire chez les patients atteints de FPI. Les résultats d'essais cliniques à grande échelle ont démontré que le nintédanib et la pirféridone diminuent le taux de déclin de la CVF

d'environ 50 % sur 1 an de traitement chez les patients atteints de FPI présentant une altération légère à modérée de la fonction pulmonaire (CVF > 50 % prédite). De plus, il y avait des preuves que ces thérapies réduisaient le risque d'aggravation respiratoire aiguë.

Quelle que soit la thérapie choisie, un traitement précoce de la FPI est important pour préserver la fonction pulmonaire, car la fonction pulmonaire qui est perdue à cause de la fibrose ne peut pas être récupérée avec les thérapies actuelles. Il est également important de noter que dans les essais cliniques, ni le nintédanib ni la pirféridone n'ont été associés à une amélioration significative des symptômes cliniques ; par conséquent, les patients doivent être informés qu'ils peuvent ne pas voir de changement dans leur toux ou leur essoufflement à la suite du traitement.

i. Nintédanib

Le nintédanib est un inhibiteur de la tyrosine kinase multicible indiqué pour le traitement de la FPI. Il agit en entravant les voies de signal des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire, des récepteurs du facteur de croissance dérivés des plaquettes et des récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes. Le nintédanib interfère avec la prolifération, la migration et la différenciation des fibroblastes et la sécrétion des composants de la matrice extracellulaire dans les poumons et a démontré des propriétés antifibrotiques et anti-inflammatoires dans des modèles animaux de fibrose pulmonaire. En bloquant ces voies de signal spécifiques, il peut inhiber la progression de la FPI et ralentir le taux de déclin de la fonction pulmonaire. Des rapports d'événements thromboemboliques artériels ont été documentés chez des patients prenant du nintédanib ; cela peut être préoccupant chez les patients présentant un risque cardiovasculaire plus élevé. Une autre contrainte est l'exclusion de l'utilisation chez les femmes enceintes et allaitantes. Événements hémorragiques ont été signalés ; et les prescripteurs doivent évaluer les risques par rapport aux bénéfices chez les patients présentant un risque connu de saignement.

ii. Pirféridone

La pirféridone est classée comme une pyridone indiquée pour le traitement de la FPI. Il est considéré comme un composé de faible poids moléculaire ayant des effets anti-inflammatoires, antioxydants et antifibrotiques. La pirféridone inhibe la synthèse de collagène stimulée par le facteur de croissance transformant bêta (TGF- β), diminue la matrice extracellulaire et bloque la prolifération des fibroblastes in vitro. L'utilisation de la pirféridone n'est pas recommandée chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique grave ou chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous dialyse. Il faut conseiller

aux patients d'éviter l'exposition au soleil ou aux lampes solaires en raison de la photosensibilité et des éruptions cutanées et de porter un écran solaire et des vêtements de protection.

b) Soins de soutien

Les soins de soutien font partie intégrante du traitement et de la gestion de la FPI et peuvent inclure l'oxygène supplémentaire, la réadaptation pulmonaire, l'éducation du patient sur la FPI et sa prise en charge et l'importance d'obtenir les vaccins recommandés, y compris les vaccins contre la grippe saisonnière et le pneumocoque, et les soins palliatifs à toutes les étapes de la maladie. Les patients atteints d'une maladie avancée peuvent bénéficier de soins palliatifs.

II. Prise en charge à l'état instable

Le traitement optimal de l'AE-FPI n'a pas été établi. Tous les patients ont besoin de soins de soutien pour soulager l'hypoxémie et atténuer les symptômes d'essoufflement et de toux. La plupart des experts, y compris nous-mêmes, administrent des glucocorticoïdes systémiques, bien que les données d'essais randomisés manquent.

D'autres thérapies pour traiter l'AE-FPI ont été rapportées dans des séries de cas, mais la conception de l'étude et le petit nombre limitent des conclusions claires concernant l'efficacité et la sécurité de ces interventions et soulignent la nécessité d'essais randomisés.

a. Mesures de soutien

Les mesures de soutien pour tous les patients atteints d'AE-FPI comprennent la fourniture d'oxygène supplémentaire et le soulagement de la dyspnée. Les mesures standard de prévention de la TEV et de la gastropathie de stress sont prudentes.

i. Oxygénation

Les patients atteints d'AE-FPI ont souvent un besoin élevé en oxygène pour maintenir une saturation en oxygène pulsée supérieure à 88 % et leur débit inspiratoire élevé peut rendre difficile l'oxygénation avec une canule nasale à faible débit standard.

L'oxygénothérapie à haut débit par canule nasale peut être une alternative raisonnable pour les patients souffrant d'insuffisance respiratoire hypoxémique aiguë sans hypercapnie qui ne sont pas en mesure d'atteindre une SpO₂ adéquate avec de l'oxygène à faible débit.

ii. Soulagement de la dyspnée

Pour certains patients, le traitement de l'hypoxémie avec de l'oxygène supplémentaire est suffisant pour traiter la dyspnée, mais la dyspnée due à la FPI peut être réfractaire. Les stratégies de soins palliatifs peuvent aider à soulager la dyspnée, comme décrit ci-dessous (Soins palliatifs).

iii. Prévention de la thromboembolie veineuse

Les patients hospitalisés avec un AE-FPI courent un risque accru de thromboembolie veineuse. Les mesures de routine utilisées pour prévenir la TEV chez les patients hospitalisés doivent être employées.

iv. Thérapie anti-acide

Comme indiqué ci-dessus, l'aspiration acide a été impliquée en tant que contributeur potentiel à l'AE-FPI sur la base de l'analyse des données des bras placebo de trois essais randomisés. Un essai randomisé de fundoplication laparoscopique de Nissen chez 58 personnes atteintes d'FPI stable et de reflux gastro-œsophagien acide anormal n'a pas diminué les taux d'exacerbation aiguë. Les données ne sont pas disponibles concernant un rôle potentiel pour la thérapie anti-acide dans le contexte de l'AE-FPI. Nous continuons généralement toute thérapie anti-acide que le patient a prise. Pour les patients qui ne sont pas sous traitement anti-acide au moment de l'admission, nous suivons généralement les lignes directrices pour la prophylaxie des ulcères de stress

v. Ventilation mécanique

Le rôle et l'efficacité de la ventilation à pression positive non invasive et de la ventilation mécanique à faible volume courant n'ont pas été formellement étudiés dans l'AE-FPI. Nous pensons que la ventilation mécanique a une valeur limitée chez le patient atteint de FPI avec une détérioration aiguë sans déclencheur traitable défini, sur la base des taux de mortalité élevés et des mauvais résultats rapportés pour la ventilation mécanique dans la FPI. Ainsi, nous nous efforçons de communiquer les limites de la ventilation mécanique au patient et à sa famille.

Plusieurs cohortes démontrent un mauvais pronostic à court terme pour les patients atteints d'AE-IPF admis aux soins intensifs et/ou ventilés mécaniquement. Dans une vaste étude de base de données de patients atteints de FPI hospitalisés aux États-Unis, 1703 patients ont été traités par ventilation mécanique et 778 ont été traités par ventilation non invasive. Parmi les personnes ayant reçu un diagnostic primaire de FPI, le taux de mortalité était de 49 %, quel que soit le type d'assistance ventilatoire. Dans d'autres études, la mortalité a atteint 96 %. Si le patient choisit de poursuivre un essai de ventilation mécanique invasive, il peut être utile de définir les paramètres d'arrêt de l'assistance ventilatoire si l'état du patient ne s'améliore pas.

vi. Glucocorticoïdes

Les directives internationales fondées sur des preuves pour l'AE-FPI suggèrent d'administrer des glucocorticoïdes systémiques chez la majorité des patients atteints d'AE-FPI. Aucun essai clinique n'a été réalisé, de sorte que les lignes directrices accordent une grande valeur aux rapports anecdotiques sur les avantages. Nous traitons généralement l'AE-FPI avec des glucocorticoïdes allant de la prednisone 1 mg/kg par jour par voie orale à la méthylprednisolone 1 gramme par jour par voie intraveineuse pendant trois jours, suivis d'une diminution progressive, en fonction de la gravité de la maladie et de la réponse au traitement. Pour les personnes qui semblent avoir une réponse clinique aux glucocorticoïdes, nous les réduirons généralement lentement au cours des semaines ou des mois en veillant à ce qu'il n'y ait pas de récurrence avec un suivi étroit.

vii. Antibiotiques

Les antibiotiques à large spectre sont généralement initiés lors de la présentation car les résultats radiographiques se chevauchent avec la pneumonie. Compte tenu de la gravité de la maladie et du mauvais pronostic, de nombreux experts suivent un traitement de sept jours même si toutes les cultures sont négatives. Notre approche consiste à couvrir largement lors de la présentation, y compris une couverture atypique. Si les cultures/tests identifient un agent pathogène spécifique, nous réduisons la couverture de manière appropriée. Pour ceux qui n'ont pas d'agent pathogène, nous limitons les antibiotiques à une cure de sept jours.

En plus des antibiotiques à large spectre, nous soutenons le traitement antiviral des infections respiratoires virales avérées. Les patients atteints de FPI sont désignés par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis comme des personnes à risque de COVID-19 grave (maladie à coronavirus 2019) et sont donc éligibles pour un accès prioritaire aux thérapies antivirales, y compris le nirmatrelvir/ ritonavir et le remdesivir. Les inhibiteurs de la neuraminidase doivent être utilisés chez les patients infectés par la grippe. Des marqueurs biologiques, tels que la procalcitonine et la protéine C-réactive (CRP), sont parfois utilisés pour essayer de faire la distinction entre les causes bactériennes et non bactériennes de la pneumonie. Un essai randomisé a évalué l'utilisation d'un traitement antibiotique guidé par la procalcitonine (PCT) par rapport aux soins standard déterminés par un clinicien chez 61 patients atteints d'AE-FPI. Cet essai a démontré une durée plus courte d'utilisation d'antibiotiques avec la surveillance PCT alors que la durée de la ventilation mécanique et la mortalité globale étaient inchangées.

viii. Nintédanib et pirfénidone

Les données accumulées suggèrent que les agents antifibrotiques, le nintédanib et la pirfénidone, aident à prévenir les EA. Malheureusement, la valeur de l'ajout ou de la poursuite du nintédanib ou de la pirfénidone pendant un EA reste inconnue. Notre pratique consiste à poursuivre le patient sur son traitement établi. Pour les patients ne prenant pas l'un de ces agents, il peut être raisonnable d'initier l'un des agents antifibrotiques après la résolution de l'EA. L'effet du nintédanib et de la pirfénidone sur la progression de la maladie et la mortalité est discuté séparément.

ix. Transplantation pulmonaire

La transplantation pulmonaire offre un avantage de survie pour certains patients atteints de FPI, mais qui ne sont pas au milieu d'un EA. Pour ceux qui présentent une détérioration aiguë, les risques périopératoires de transplantation sont nettement plus importants. Pour les personnes atteintes d'AE-FPI transplantées dans le cadre d'une ventilation mécanique ou d'un séjour en USA, les survies à un et trois ans après la transplantation pulmonaire semblent diminuées par rapport aux patients stables subissant une transplantation élective. En revanche, 25 patients atteints d'une maladie pulmonaire interstitielle AE (PID ; non limitée à la FPI) qui ont subi une transplantation pulmonaire ont eu une survie à un an similaire à celle de 67 patients avec une PID stable transplantés au cours de la même période (96 % contre 92,5 %, respectivement). Dans cette dernière étude, la majorité des patients étaient pris en charge avec une canule nasale à haut débit plutôt qu'avec une ventilation mécanique invasive ; un seul patient était sous oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) au moment de la greffe. La meilleure recommandation reste que les patients atteints de FPI qui sont des candidats potentiels à une transplantation pulmonaire doivent être référés pour une évaluation au début de leur maladie, afin que des évaluations complètes puissent être effectuées pendant que le patient est stable.

b. Soins palliatifs

Compte tenu du mauvais pronostic des patients atteints d'AE-FPI, une consultation en soins palliatifs pour soulager les symptômes et le stress du patient et de sa famille est vitale. Ils utilisent régulièrement les services de soins palliatifs comme couche supplémentaire de soutien psychosocial pour ces patients.

i. La palliation de la dyspnée

Est une composante importante des soins de fin de vie. Les stratégies palliatives pour réduire la dyspnée chez un patient individuel peuvent inclure des techniques de relaxation, un refroidissement facial avec un ventilateur, des opiacés, des benzodiazépines et parfois une ventilation non invasive. Quelques études ont suggéré un rôle de la ventilation non invasive pour réduire la dyspnée, bien que cela nécessite une discussion claire des objectifs de soins, en particulier chez les patients qui préfèrent ne pas suivre de traitements prolongeant la vie. La palliation de la dyspnée est discutée séparément

ii. La toux peut également être un symptôme troublant qui peut bénéficier d'une approche palliative.

2EME PARTIE :PARTIE PRATIQUE

Matériels et Méthodes

I. Type et lieu de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective sur les dossiers des malades porteurs de pneumopathies fibrosantes hospitalisés au service de pneumologie de CHU Tlemcen

II. Période de l'étude :

Nous rapportons une série de 20 cas de pneumopathies fibrosantes , colligés sur une période de 4 ans entre janvier 2017 et décembre 2021 au service de pneumologie de CHU Tlemcen.

III. Population étudiée :

1. Critères d'inclusion :

Sont inclus dans notre étude tous les patients âgés de plus de 18 ans, de sexe féminin et masculin, hospitalisés au service de pneumologie CHU Tlemcen durant une période de 3 ans entre Janvier 2017 et Décembre 2021 , et qui présentent une pneumopathie fibrosante, confirmée par la radiographie thoracique standard et/ ou le scannerthoracique.

2. Critères d'exclusion :

- Lymphangite carcinomateuse.
- Pneumopathies infiltratives diffuses de moins de 3 mois d'évolution.
- Insuffisance cardiaque gauche.
- Pneumopathies infectieuses, opportunistes ou non opportunistes ou de l'immunodéprimé, de type virales,tuberculeuses, pneumocystose et autres.
- Pneumopathies toxiques, médicamenteuses.

IV. Méthode de recueil des données :

- Tous les dossiers ont été analysés grâce à une fiche d'exploitation préétablie.
- Étude statistique: réalisée par le logiciel Microsoft Excel.

I. Aspects épidémiologiques :

1. Incidence annuelle :

Dans notre étude, 20 patients ont été vus au service de pneumologie de CHU Tlemcen durant une période de 4 ans, [de janvier 2017 au décembre 2021], pour prise en charge des cas de PID fibrosantes.

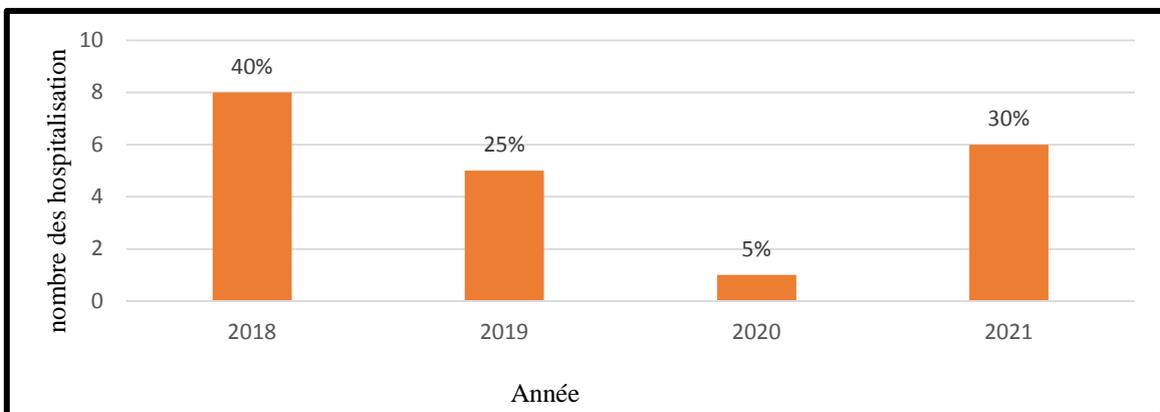


Figure 32 : Répartition des cas de pneumopathies chroniques fibrosantes selon l'année.

L'incidence annuelle moyenne était de 16,6 cas/an et Le nombre d'hospitalisation régresse au cours des années puis augmentée le 2021

2. Age :

La moyenne d'âge de notre série est de 74 ans avec une variation entre deux âges extrêmes de 44 ans et 80 ans.

- Les patients ayant un âge entre 40-50 ans représentaient 5 %.
- La tranche d'âge 51-60 ans représentait 20%.
- Le groupe des patients ayant l'âge entre 61-70 ans représentait 36%.
- Le groupe des patients entre 71-85 ans représentait 35%.

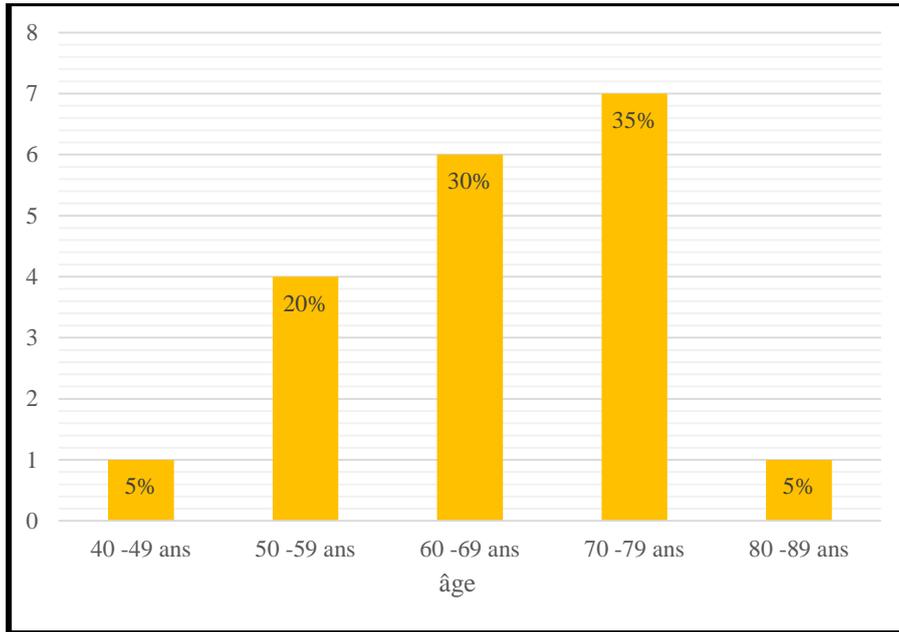


Figure 33: Répartition des cas de pneumopathies chroniques fibrosantes colligés entre 2017 à 2021 dans le service de pneumologie de CHU Tlemcen selon l'âge.

3. Répartition des cas selon le sexe :

L'analyse des résultats a montré une nette prédominance masculine. 12 hommes soit 60%, contre 8 femmes soit 40%. avec un sexe ratio de **1.5**

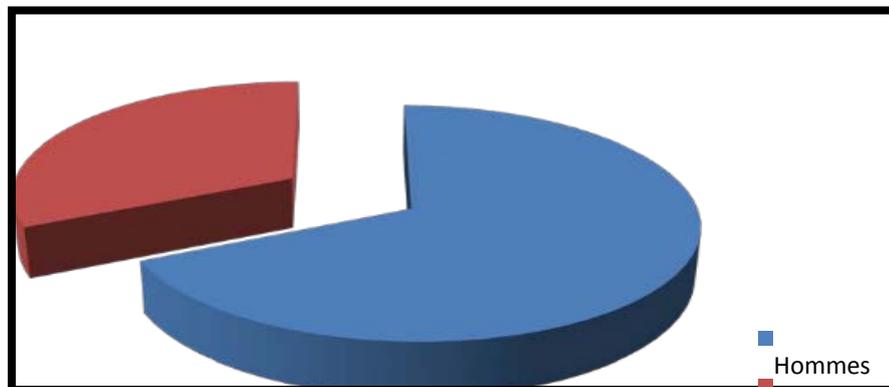


Figure 34 : Répartition des malades selon le sexe

Sexe	Nombres	Fréquence
Homme	12	60%
Femme	8	40%
Total	20	100%

Tableau 0 6 : Répartition des cas de pneumopathies chroniques fibrosantes selon le sexe

4. Répartition des cas selon le lieu :

WILAYA	EFFECTIVE	%
Tlemcen	13	65
Bechar	1	5
Tiaret	1	5
Beni Saf	1	5
Beni mester	1	5
Ouled Mimoun	1	5
Rhazaouat	2	10

Tableau 07 répartition selon le lieu

« 13 » de nos patients étaient originaires de Tlemcen centre, deux de Razaouat et seulement 02 patient sont d'origine d'autre wilaya Tlemcen sont de Béchar et de Tiaret .

II. Antécédents pathologiques :

1. Tabagisme :

Dans notre série, la notion du tabagisme actif était retrouvée chez 9 patients soit 45 % des cas, alors que 11 patients étaient non-fumeurs soit 55%.

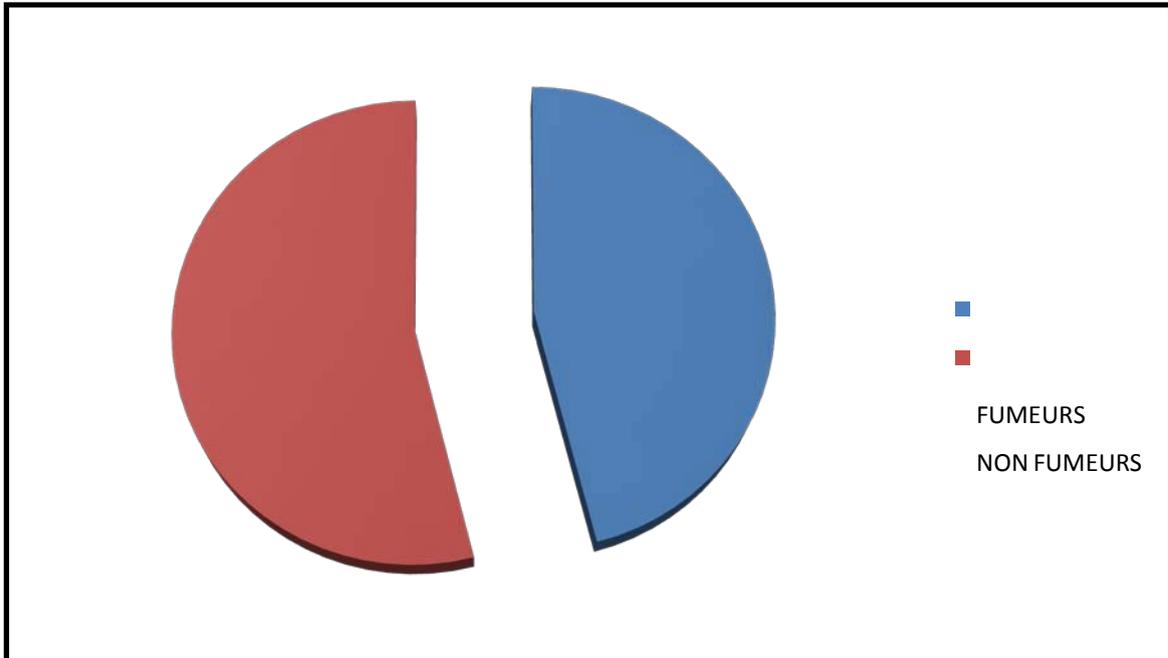


Figure 35 : Répartition des cas de pneumopathies chroniques fibrosantes en fonction du tabagisme.

sur 20 malades , 45% des cas étaient tabagiques dont 25% tabac actif et 20% tabac passif.

Tous les malades tabagiques étaient de sexe masculin 85% et seulement 15% sont des femmes qui étaient avec un contact un contacte tabagique

2. Expositions professionnelles et domestiques :

Les activités professionnelles chez tous nos patients sont réparties dans le tableau ci-dessous

:

Tableau 08 : Répartition des professions des cas de pneumopathies chroniques fibrosantes pris en charge au service

Profession	Nombre	Pourcentage
Militaire sans exposition	1	5%
Femme au foyer	7	35%
Jardinier	3	15%
Eleveurs d'oiseux	2	10%
Maçon	4	20%
Mineur de charbon	1	5%
Sans profession	2	10%

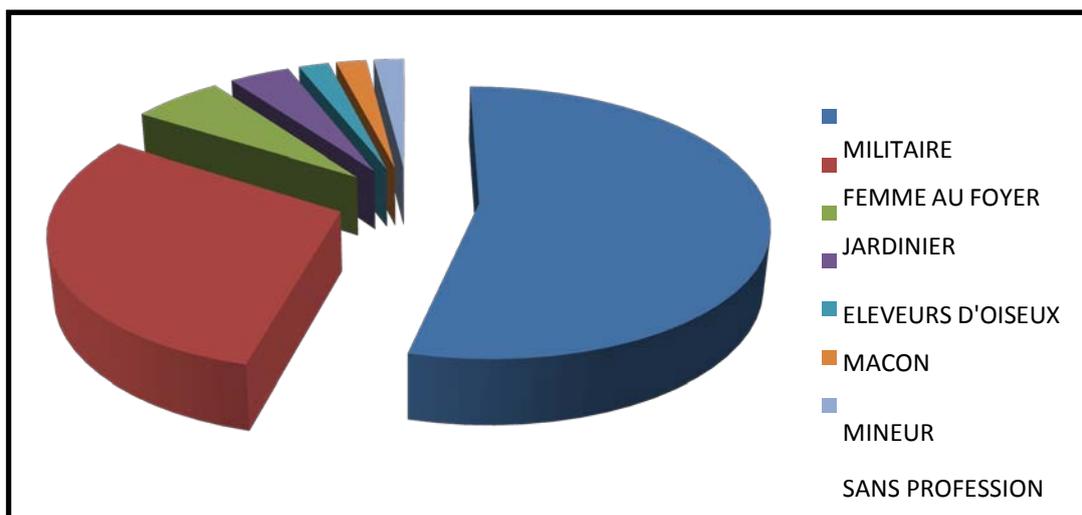


Figure 36: répartition des patients dans notre série selon la profession .

3. Antécédents personnels :

Ils étaient présents chez 17 patients (85%) :

NB : certains patients présentent plus d'un seul antécédent.

- Un antécédent de maladie de système a été retrouvé chez 2 patientes.
- Reflux gastro oesophagien (RGO) dans 6 cas.
- Néoplasie dans 1 cas.
- Diabète dans 5 cas.
- Hypertension artérielle (HTA) a été retrouvé chez 8 cas.
- Cardiopathies dans 2 cas.
- Maladies broncho-pulmonaires dans 7 cas (Asthme 5 cas et BPCO 2 cas).
- Dilatation des bronches dans 1 cas.
- Hypothyroïdie dans 2 cas.
- Maladie rhumatismale dans 3 cas.

Tableau 09 : Répartition des cas de pneumopathies chroniques fibrosantes selon les antécédents.

Antécédents		Nombres	Fréquence
RGO		6	30%
Maladies de système	Poyathrite rumatoïde (PR)	1	5%
	Lupus	1	5%
Néoplasie	Kc prostate	1	5%
Diabète		5	25%
HTA		8	40%
Cardiopathie		2	10%
DDB		1	5%
Maladies broncho-pulmonaires	Asthme	5	25%
	BPCO	2	10%
Hypothyroïdie		2	10%

4. Antécédents familiaux :

Aucun cas familial de fibrose pulmonaire n'a été rapporté.

5. Prise médicamenteuse au long cours :

Dans notre étude, on a noté les résultats suivants :

Maladies		Nombres	%
HTA	Spironolactone	1	5%
	Amlodipine	1	5%
	Furosémide	1	5%
Diabète	Insuline	2	20%
PR	Methotraxate	2	10
	AINS anti-cox2	2	10
	Codéine	2	10
Lupus	Prednisone	3	15
RGO	Inhibiteurs de pompe a protons	6	30%
Cardiopathie	Anti vitamine K	1	5%
	Hypolipémiant	1	5%
	Anti agrégant plaquettaire	1	5%
Hypothyroïdie	Lévothyrox	1	5%

Tableau 10: Répartition des cas de pneumopathies chroniques fibrosantes selon les prises médicamenteuses

III. Profil clinique :

1. Signes fonctionnels :

1.1 Signes respiratoires :

Les pneumopathies chroniques fibrosantes étaient diagnostiquées principalement devant des signes respiratoires :

- la dyspnée était présente chez 18 patients soit 90%.
- La toux sèche était présente chez 15 patients soit 75%.
- La toux productive était présente chez 30%.
- La douleur thoracique existait seulement chez 6 patients soit 35 %.

Les signes d'appels respiratoires sont représentés dans la figure suivante :

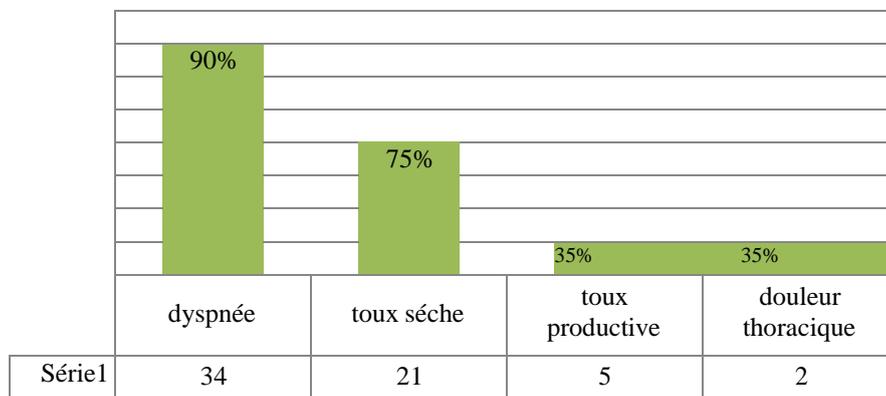


Figure 37 : Fréquence des signes d'appels respiratoires des cas de pneumopathie chroniques fibrosante dans notre série.

1.2 Signes extra respiratoires :

Concernant les signes extra respiratoires rapportés par nos patients, nous avons notés résultats suivants :

Signes extra thoraciques	Nombre	Fréquence
Signes rhumatologiques (arthralgies inflammatoires)	5	25%
Signes cutanés (Raynaud, nodules sous cutanés)	2	10%
Signes musculaires (myalgie)	2	10%
Sécheresse buccale	5	25%
Odynophagie	1	5%
Signes oculaires (baisse d'acuité visuelle, sécheresse oculaire)	3	15%

Tableau 11 : Fréquence des signes extra thoraciques dans notre série.

1.3 Signes généraux :

Les signes généraux rapportés par nos patients sont les suivants :

- La fièvre était retrouvée chez 5 patients soit 25 %.
- Un amaigrissement non chiffré était retrouvé chez 7 cas soit 35%.
- L'asthénie était retrouvée chez 7 patients soit 35%.

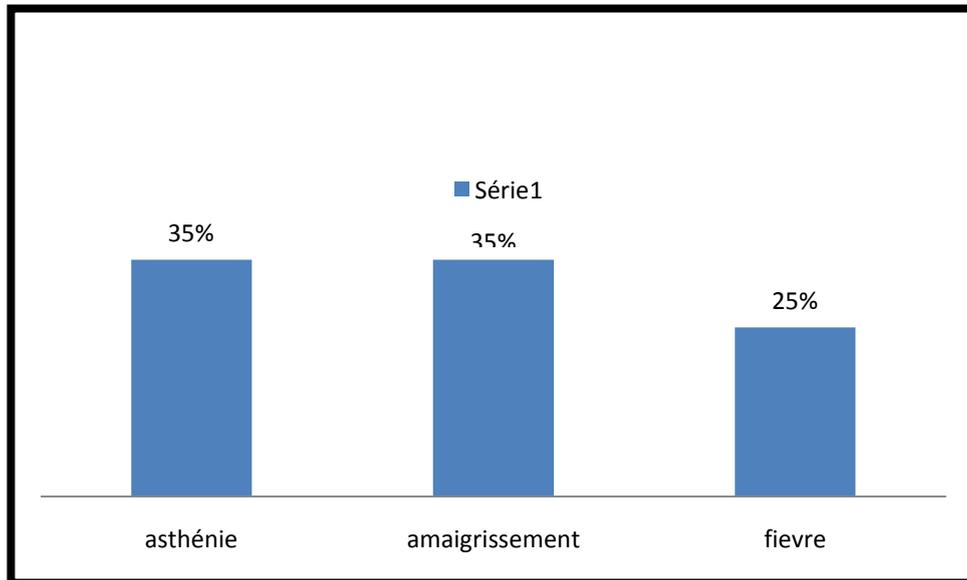


Figure 38 : fréquence des signes généraux chez les cas de pneumopathies chroniques fibrosantes dans notre série.

2. Signes physiques :

2.1 Examen pulmonaire :

- L'examen physique était anormal chez 19 patients soit 95%.
- L'examen pulmonaire était normal chez 1 patients soit 5%.
- Les anomalies de l'examen pulmonaire ont été dominées par les râles crépitants.

Examen pleuro pulmonaire	Nombre	Fréquence
Râles crépitant	18	90%
Pleurésie	2	10%

Tableau 12: Signes physiques pleuro pulmonaire des cas de pneumopathies chroniques fibrosantes dans notre série

2.2 Examen extra pulmonaire :

Les signes physiques extra respiratoires retrouvés chez nos patients sont notés dans le tableau ci-dessous :

Signes physiques	Nombre	Pourcentage
Hippocratisme digitale	5	25%
Cyanose	2	10%
Examen cardio vasculaire (OMI ;RHJ)	2	10%
Examen abdominale (ascite)	1	5%
Examen neurologique (amnésie ;para parésie)	1	5%
Examen articulaire (arthrite ; déformations articulaires)	1	5%
Examen cutanés (ulcérations buccales, lésions papuleuse au niveau articulaire)	1	5%

Tableau 13 : Fréquence des signes physiques extra respiratoires dans notre série.

IV. Profil para clinique :

1. Études radiologiques :

1.1 La radiographie thoracique standard face et profil :

Elle a été réalisée et jugée anormale chez tous nos patients.

Les divers aspects radiologiques sont donnés dans le tableau suivant :

Tableau 14 : Fréquence des aspects radiologiques des cas de pneumopathies chroniques

Fi

Aspect radiologique	Nombre	Pourcentage
Opacités réticulaires	15	75%
Opacités micronodulaires	10	50%
Opacités réticulonodulaires	13	65%
Opacités nodulaires	8	40%
Rayons de miel	19	95%
Opacités hilifuges	1	5%
Images en verre dépoli	18	90%
Images kystiques	4	20%
Epanchements pleurales	2	10%

La Tomodensitométrie thoracique haute résolution :

Elle a été réalisée chez tous nos patients. Les divers aspects scannographiques sont donnés dans le tableau suivant :

Zone de prédominance	Nombre	Fréquence
Basale	15	75%
Moyenne	2	10%
Supérieure	1	5%
Périphérique	15	75%
Pas de prédominance	3	15%

Tableau 15 : Fréquence des Aspects scannographiques des cas de pneumopathies chroniques fibrosantes.

Aspects radiologiques	Nombres	Fréquence
Réticulations	15	75%
Bronchectasie par traction	17	85%
Verre dépoli	18	90%
Rayons de miel	19	95%
Micronodules	10	50%
Destruction parenchymateuse	15	75%
Nodules	8	40%
Epaississement septas inter ou intralobulaires	10	50%
Condensations	5	25%
Kystes à paroi fine	4	20%
Emphysème	6	30%
ADP médiastinales, hilaires, axillaire	2	10%
Dilatation artère pulmonaire	1	5%

Tableau 16 : Zone de prédominance des anomalies scannographiques.

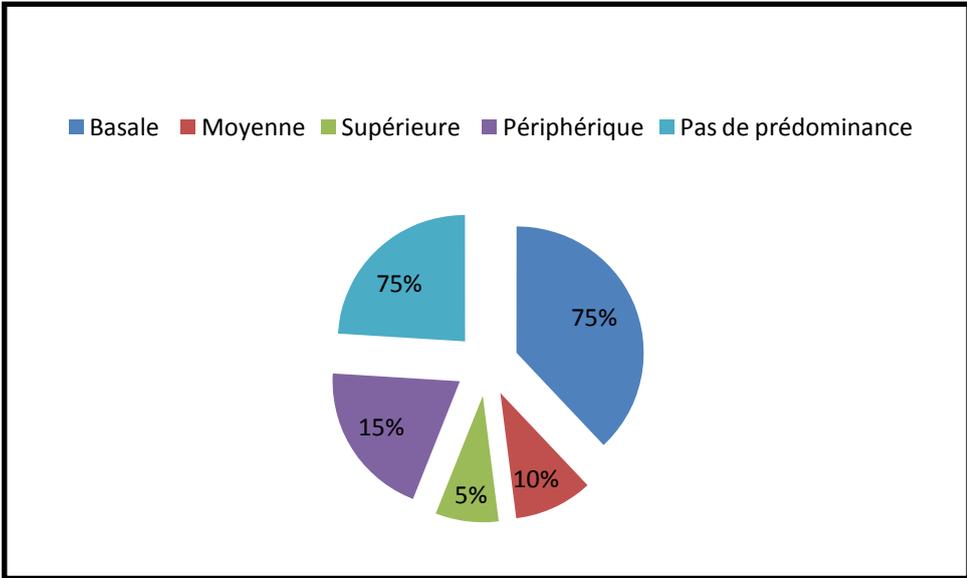


Figure 39: Répartition pulmonaire des anomalies scannographiques .

2. Épreuves fonctionnelles respiratoires :

2.1 Spirométrie :

La spirométrie était réalisée chez 11 patients soit 55%, et elle a montré un trouble ventilatoire restrictif pur chez 9 cas soit 45%.

	Nombre	pourcentage
Trouble ventilatoire restrictif	9	45%
Trouble ventilatoire obstructif	1	5%
Normale	1	5%

Tableau 17 : Résultats de la spirométrie réalisée chez les patients atteints de pneumopathies chroniques fibrosantes.

2.2 Gazométrie artérielle à l'air ambiant :

Elle était réalisée chez 9 patients soit 45 %, et elle a objectivé les résultats suivants

:

PaO2	Nombre	Pourcentage
PaO2 ≤55mmHg	2	10%
55mmHg < PaO2 < 60mmHg	2	10%
PaO2 >60mmHg	5	25%

Tableau 18 : Résultats de la Gazométrie artérielle des cas de Pneumopathies chroniques fibrosantes.

2.3 Test de tolérance à la marche de 6 minutes :

Il a été réalisé chez un seul patient et n'a montré aucune altération.

3. Explorations cardiologiques

3.1 Électrocardiogramme :

Il a été réalisé chez 12 patients soit 30 % et il était normal chez 6 patients. Les

anomalies trouvées chez nos patients sont notés dans le tableau suivant :

<u>Résultats de l'ECG</u>	<u>Nombre</u>	<u>Pourcentage</u>
ACFA	1	5%
HVG	1	5%
HVD	2	10%
Sous décalage onde T	2	10%
Normale	6	30%

Tableau 19 : Résultats de l'ECG chez les patients de pneumopathies chroniques fibrosantes.

HVD: hypertrophie ventriculaire droite/ HVG: hypertrophie ventriculaire gauche /ACFA : arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire

4. Bilan biologique :

5.1 Numération formule sanguine (NFS) :

Elle a été réalisée chez 18 patients. Les anomalies retrouvées sont données dans le tableau suivant :

Résultats	Nombre	Pourcentage
Normale	6	30%
Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles	5	25%
Anémie normochrome normocytaire	3	15%
Anémie hypochrome Microcytaire	1	5 %
Lymphopénie	3	15%

Tableau 20 : Anomalies de l'hémogramme chez les patients atteints de pneumopathies chroniques fibrosantes

5.2 Bilan inflammatoire :

Le bilan inflammatoire a été réalisé chez 15 patients soit 75 % avec une vitesse de sédimentation accélérée dans 12 cas.

5.3 Bilan rénal :

Le bilan rénal a objectivé une insuffisance rénale chez 1 patiente dans notre série

5.4 Bilan hépatique :

Le bilan hépatique a objectivé une cytolysé hépatique chez 2 patients dans notre série.

5.5 Bilan de tuberculose :

L'IDR à la tuberculine et ou une bacilloscopie (directe et avec culture) ont été réalisées et négatives chez tous les patients de notre série.

5. Bronchoscopie :

6.1 Aspects macroscopiques :

Elle était réalisée chez 2 patients soit 10 % et elle avait objectivée les résultats suivants :

Etiologies	Aspects macroscopiques
Sarcoïdose stade 4	Muqueuse normale +absence de granulomevisible
Fibrose pulmonaire + Lupus	Aspect norm al
Fibrose pulmonaire + Condensation suspet	Aspect normal

Tableau 21 : Aspects macroscopiques corrélées aux étiologies.

6.2 Lavage broncho –alvéolaire :

Réalisé chez 2 patients avec les résultats suivants:

⋮

Etiologies	Résultats du LBA
Sarcoïdose stade 4	Alvéolite à prédominance lymphocytaire
FPI + Condensation	Alvéolite Neutrophilique

Tableau 22 : les anomalies de LBA des cas de pneumopathies chroniques fibrosantesobjectivées à la Bronchoscopie

6. Biopsie pulmonaire chirurgicale :

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié de biopsies pulmonaires chirurgicales.

V. Aspects étiologiques :

1. Pneumopathies fibrosantes idiopathiques :

Dans notre série le diagnostic de :

- FPI a été retenu chez 10 patients soit 50%
- PINS idiopathiques fibrosantes retenu chez 1 patients soit 5%.

2. Pneumopathies fibrosantes secondaires :

La présentation radioclinique, les signes extrathoraciques spécifiques, le bilan paraclinique (Immunologique, bronchoscopie) ont permis de conclure à une pneumopathie fibrosante secondaire chez 9 patients soit 45 %.

PF secondaires	Nombre	Pourcentage
Sarcoidose	1	5%
Connectivites PR	1	5%
Lupus	1	5%
PHS (suspectée cliniquement)	1	5%

Tableau 23 : Fréquences des étiologies des cas de pneumopathies fibrosantes secondaires

Malgré l'arsenal diagnostique mis en œuvre, 2 patients soit 10 % ont été retenus comme fibrose indéterminées.

VI. **Traitement :**

1. Traitement étiologique :

Dans notre série les traitements reçus par nos patients sont illustrés dans le tableau ci-dessous :

Traitements	Indications	Nombres	Pourcentage
CTC au long cours	FPI (10)-sarcoïdose(1)-PR(1)-PINS(1)- PINSI(1)- PHS(1)	12	60%
Methotrexate	PR	1	5%
N acétyl cystéine	FPI (5)	6	30%

Tableau 24: Traitement étiologiques des pneumopathies chroniques fibrosantes.

Le traitement adjuvant à la corticothérapie a été instauré chez tous les patients traités par corticothérapie au long cours. Il comprend la restriction sodée, la supplémentation potassique et calcique.

2. Traitement symptomatique :

Le traitement symptomatique indiqué chez nos patients est présenté dans le tableau suivant :

Traitement	Nombre	Pourcentage
Antibiothérapie	18	90%
Oxygénothérapie courte durée	12	60%
Bronchodilatateur	16	80%
IPP	12	60%
Vaccination anti pneumocoque	6	30%
Diurétique	3	15%
Méthylprédnisolone (au cours des exacerbations)	10	50%
O2 au long cours	2	10%

Tableau 25 : Traitement symptomatiques des pneumopathies fibrosantes

VII. Suivi des patients et évolution :

1. Favorable :

Dans notre série, 6 malades soit 30% ont été perdus de vue ce qui a présenté un handicap dans le suivi. Néanmoins 8 cas soit 40% de nos patients suivis pour pneumopathies fibrosantes présentaient une stabilité clinique et radiologique.

Il s'agit de :

- 1 cas de sarcoïdose
- 1 cas de PR
- 6 cas de FPI

2. Défavorable :

Dans notre série l'évolution était marquée par une aggravation clinique et radiologique chez 12 patients soit 60% :

÷

Complications	Nombres	Pourcentage
Exacerbations aigues	9	45%
Insuffisance respiratoire chronique	2	10%
HTAP	5	25%
Insuffisance cardiaque Le décès chez 2 patients soit 10% :	3	15%

Tableau 26 : Les complications chez les patients atteints de pneumopathies chroniques fibrosantes

- Un cas d'exacerbation aiguë sur fibrose pulmonaire idiopathique.
- Un cas de pneumopathie fibrosante secondaire au PR par arrêt cardiaque respiratoire.

Discussion

I. Aspects épidémiologiques :

A. Données générales :

Les PID sont très diverses, et les données épidémiologiques, telles que l'incidence, la prévalence et la mortalité diffèrent selon leurs spécificités.

Il existe presque cinq millions de personnes qui souffrent de PIDC dans le monde.

Globalement, la prévalence des PID chez les hommes est de 17 à 81 cas pour 100 000 et de 4 à 32 cas pour 100 000 chez les femmes (Coulas et al. 1994; Karakatsani et al. 2009). Hommes et femmes confondus, l'incidence globale des PID est d'environ 20 à 30 cas pour 100.000 habitants par an (Valeyre et al. 2010).

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la plus fréquente des PID fibrosantes (Valeyre et al. 2010).

Une étude de cohorte observationnelle rétrospective monocentrique, menée au Danemark au Aarhus University Hospital entre 2003 et 2009, qui incluait des patients ayant été incidemment diagnostiqués atteints d'une FPI indique que 4 cas pour 1 000 habitants développent chaque année une FPI [14].

En 2002, les critères de classification des PID ont évolué (ATS/ERS 2002), et un résumé des études épidémiologiques européennes utilisant ces nouveaux critères figure dans le Tableau 24.

Dans notre série, 20 patients ont été hospitalisés au service de pneumologie, durant une période de 4 ans entre janvier 2017 et décembre 2021 pour prise en charge d'une pneumopathie chronique fibrosante avec une incidence annuelle moyenne de 8.6 cas/an.

	Répartition des PID (%)	Prévalence (/100 000 hab.)	Incidence (/100 000 hab./an)
PID secondaires	16,8		
Connectivites	12,4	2,14	0,54
Pneumopathies d'hypersensibilité	2,6	0,45	0,13
Médicamenteuses	1,8	0,30	0,07
Granulomatose	34,1	5,89 – 3,4	1,07 – 4,3
PID Idiopathiques	29,0		
Fibrose pulmonaire idiopathique	19,5	3,4 – 7,6 – 25,6	0,93
Pneumopathie interstitielle non spécifique	2,8	0,48	0,18
Pneumopathie organisée cryptogénique	5,3	0,91	0,32
Pneumopathie interstitielle aigue	0,2	0,04	0,02
Pneumopathie interstitielle desquamative	0,8	0,14	0,04
Bronchiolite respiratoire	0,4	0,07	0,02
Autres PID	11,6		
Histiocytose pulmonaire	3,8	0,66	0,13
Lymphangioleiomyomatose	0,6	0,11	NC
Protéinose alvéolaire	0,5	0,09	0,02
Pneumopathie à éosinophiles	2,2	0,38	0,13
Autres...	4,5	NC	NC
PID non classifiables	8,5	1,46	0,71

Données provenant d'études épidémiologiques sur des populations européennes (Grèce, Pologne, Espagne et Italie) (Karakatsani et al. 2009; Kowalska et al. 2014; Xaubet et al. 2004; Agabiti et al. 2014). Hab, habitants ; NC, données non communiquées ; PID, pneumopathie interstitielle diffuse.

Tableau 27 :Epidémiologie et répartition des différentes pneumopathiesinterstitielles diffuses

B. Age :

La moyenne d'âge des patients dans les différentes séries étudiant des pneumopathies chroniques fibrosantes était différente d'une étude à l'autre :

Séries	La moyenne d'âge	Les extrêmes d'âge
Fikri [15] _	52 .3	21-82
Jaziri[16]	51,84	28-73
Jridi[17]	56,5	18-86
Bensalem[18]	53 ,5	16-75
Ouarsani [19]	53 ,7	21-79
Notre série	74	44-80

Tableau 28 : Moyenne d'âge des cas de pneumopathies chroniques fibrosantes dans les différentes séries

C. Sexe :

Les différentes études soulignaient de façon incontestable la prédominance du sexe Féminin :

Séries	Hommes	Femmes	Sexe ratio
Fikri [15]	26	112	0,2
Bensalem[18]	9	71	0,12
Ouarsani [19]	74	37	2
Notre série	12	8	1.5

Tableau 29 : Sexe ratio homme /femme dans les différentes séries

Dans notre série, le sexe ratio était 1.5 ce qui concorde avec les résultats de l'étude faite par Ouarsani (hôpital militaire moulay isamil meknes en 2016), où le sexe ratio était a 2, ceci pourrait s'expliquer par le mode de recrutement du service de pneumologie de CHU Tlemcen.

D. Facteurs de risques :

1. Tabagisme :

Le tabagisme a un rôle prépondérant dans certaines PID idiopathiques (pneumopathie interstitielle desquamative, bronchiolite respiratoire pneumopathie interstitielle).

L'exposition à la fumée de cigarette est reconnue comme facteur de risque aussi bien des formes familiales que sporadique [20].

Le lien entre tabac et FPI est suspecté depuis longtemps. Plusieurs études cas- contrôles confirment l'augmentation du risque de FPI liée au tabac (risque relatif entre 1,6 et 2,9). Une étude multicentrique portant sur 248 cas de FPI appariés à 491 sujets contrôles établit le risque relatif de FPI à 1,6 chez les fumeurs. Le risque augmente avec l'intensité du tabagisme cumulé, puisqu'il atteint 2,3 pour des consommations de 21 à 40 paquets-années.

Série	Ville	Tabagisme actif %
Berri [21]	Rabat	20,54
Ouarsani [19]	Meknes	17,11
Notre série	Tlemcen	25

Tableau 30 : fréquence du tabagisme dans les différentes séries

2. Expositions professionnelles :

L'exposition professionnelle ou exposition à une source antigénique favorise l'apparition de pneumopathie chronique fibrosante. Cela dépend de la quantité de particules inhalées, elle-même liée à la concentration de poussières au poste de travail et à la durée d'exposition.

Une étude rétrospective sur 54 cas de PID hospitalisés au service des maladies respiratoires du CHU Ibn Rochd de Casablanca entre janvier 2013 et janvier 2016. Les expositions les plus rencontrées sont celle à la poussière de maison, chez 24 femmes aux foyers, cinq cas aux déjections d'oiseaux, quatre cas à l'amiante et quatre autres à la fumée de bois [22].

Une autre étude rétrospective sur 33 patients hospitalisés pour PID du 1er Janvier 2011 au 31 Décembre 2013 au Service de Pneumologie Pavillon B. Hôpital A Mami. Ariana Tunisie et chez qui : La recherche d'une exposition à un éventuel facteur étiologique a été minutieuse et a pris en compte des périodes mêmes brèves et anciennes d'exposition : dans 42% des cas, une exposition domestique ou professionnelle aux antigènes d'origine animale, notamment aviaire chez 11 patients (33%) ainsi que 3 cas d'exposition à la laine de mouton / brebis (9%). Une exposition à la fumée a été rapportée chez 7 patients (21% des cas). Avec une absence chez ces patients de notion d'exposition professionnelle aux poussières métalliques [23].

Dans notre série, la notion d'exposition professionnelle était rapportée chez 5 patients soit 25%.

3. Reflux gastro-oesophagien RGO :

Le reflux gastro-oesophagien (RGO) est suspecté de participation à la progression de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Les patients atteints de FPI présentent souvent un RGO (87% de PH métrique pathologique des patients). Mais le RGO est le plus souvent

asymptomatique (25-49% des patients FPI présente un RGO symptomatique). Le RGO s'accompagne d'une augmentation des micro-inhalations comme en témoigne l'augmentation de la concentration de pepsine dans le compartiment alvéolaire en particulier au moment des exacerbations de FPI. Il n'a pas été mis en évidence pour le moment de corrélation entre l'importance du RGO et la gravité du FPI cependant il est suspecté que le liquide gastrique inhalé (associant de la pepsine, de l'acide chlorhydrique...) favoriserait des agressions répétées des alvéoles et aggraverait la FPI.

Dans notre série, la notion de RGO a été rapportée chez 6 patients soit 30%.

4. Prédisposition génétique :

Le terrain génétique pourrait jouer un rôle majeur non seulement dans les formes familiales de la maladie mais aussi dans les formes sporadiques de la maladie.

Plusieurs prédispositions génétiques ont été identifiées : mutations des télomérases, du surfactants et sur le promoteur de MUC5B (mieux détaillé dans le chapitre physiopathologie des PID).

Une forme familiale est retrouvée chez 0,5 à 3% des patients atteints de FPI [25].

Un patient avec une prédisposition génétique limitant ces capacités de réparation pulmonaire développera une FPI à un âge plus jeune que celui moins prédisposé.

Dans notre série, aucun cas familial de fibrose pulmonaire n'a été rapporté.

II. Profil clinique :

A. Signes fonctionnels respiratoires :

La présentation clinique est variable en fonction de l'étiologie. On distingue :

1. La dyspnée :

La dyspnée est définie selon l'American Thoracic Society (ATS) par « une expérience subjective d'inconfort respiratoire qui se compose de sensations qualitativement distinctes qui varient en intensité » (ATS 1999). C'est le symptôme le plus limitant et le plus reporté chez les patients atteints de PID fibrosante.

Il s'agit habituellement d'une dyspnée d'effort d'aggravation progressive. L'utilisation d'une « quantification » est importante, par exemple en utilisant l'échelle de dyspnée modifiée du Medical Research Council (MMRC).

Plusieurs études ainsi que notre série, avaient soulignées la prédominance de la dyspnée comme étant le principal signe respiratoire révélateur de la maladie.

Série	Région	dyspnée %
Fikri [15]	Marrakech	90,2 %
Ouarssani [19]	Meknes	76,57%
Hariz[26]	Tunis	49%
Notre série	Tlemcen (Algerie)	90%

Tableau 31 : fréquence de la dyspnée dans les différentes séries

2. La toux :

La toux représente un symptôme révélateur principal des PID fibrosantes , initialement l'exclusion de nombreuses pathologies révélant de ce symptôme s'impose retardant de ce fait le diagnostic, d'autant plus que le tabac et l'atopie, les deux fréquemment retrouvés dans la population générale représentent des facteurs confondants [28].

Dans notre série, la toux était présente chez 75% des patients.

Série	Région	Toux %
Fikri [15]	Marrakech	76.6%
Dia kane [27]	Sénégal	97.22%
Hariz[26]	Tunis	44 %
Ouarssani [19]	Meknès	56.75%
Notre série	Tlemcen	75%

Tableau 32 : Fréquence de la toux dans les différentes séries de pneumopathies chroniques fibrosantes

3 La douleur thoracique :

Elle est présente dans les connectivites au cours desquelles les atteintes pleurales sont fréquentes (lupus, polyarthrite rhumatoïde).

Elle peut révéler une complication (pneumothorax).

Dans notre série la douleur thoracique était présente chez 7 patients soit 35%.

3.1 L'hémoptysie :

Elle s'observe au cours des hémorragies alvéolaires quelle que soit leur étiologie. Cependant le saignement n'est pas extériorisé dans un tiers des hémorragies intra- alvéolaires. Il peut s'agir d'une pathologie surajoutée: insuffisance cardiaque gauche, embolie pulmonaire, tuberculose, cancer, aspergillisation sur lésions fibreuses.

Dans notre série, aucun patient ne présentait l'hémoptysie.

4 Signes fonctionnels extra respiratoires :

Leurs présences orientent vers la sarcoïdose, les connectivites à expression pulmonaire, les vascularites et autres étiologies. Parfois, l'atteinte pulmonaire est révélatrice de la maladie et peut la précéder de plusieurs mois à plusieurs années.

Signes extra-respiratoires connus pour être associés à une PID fibrosante :

- syndrome sec oculo buccal, Raynaud,
- éruption cutanée, signes oculaires,
- douleurs articulaires, musculaires,
- gonflement des parotides,
- signes neurologiques, rhumatologiques.

Séries	Arthralgies	Signes cutanés	Signes musculaires	Sécheresse buccale	Signes oculaires
Ouarssani [19]	31.53	15.31	9.9	-	12.61
Dia kane [27]	30.76%	46.15 %	--	-	-
Notre série	15%	10%	5%	10%	-

Tableau 33 : Fréquence des signes extra thoraciques dans les différentes séries.

5 Examen clinique :

5.1 Signes respiratoires :

Les râles crépitants de tonalité haute en fin d'inspiration. Quasi constants au cours des pneumopathies d'hypersensibilité, de la fibrose pulmonaire idiopathique ou des connectivites, de l'asbestose, du poumon cardiaque. Rarement au cours de la sarcoïdose ou la pneumoconiose du mineur de charbon.

Dans notre série les râles crépitants étaient présents chez 90 % des patients.

Séries	Années	Examen physique : râles crépitants
Fikri [15]	2018	46%
Gaddar [29]	2016	36%
Jridi [17]	2016	74,4 %
Notre série	2022	90%

Tableau 34 : fréquence de râles crépitants dans différentes séries de pneumopathies chroniques fibrosantes

Dans notre série il est présent chez 20% des patients.



Figure 40 : hippocratisme digitale au niveau des 2 mains.

Les signes d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ou de défaillance cardiaque droite ont une valeur d'orientation pour le diagnostic s'ils ne sont pas en rapport avec le degré d'insuffisance respiratoire apprécié par les EFR et les gaz du sang : sclérodémie, sarcoïdose, histiocytose langerhansienne pulmonaire, mais également FPI et pneumopathies d'hypersensibilité chroniques très étendues peuvent s'accompagner d'HTAP précapillaire [30].

5.2 Signes extra respiratoires :

L'examen clinique doit être minutieux à la recherche de signes qui peuvent orienter vers une connectivite, sarcoïdose ou autre, il s'agit surtout de :

- Des lésions cutanéomuqueuses : Fissures digitales distales (mains de mécaniciens), Ulcérations digitales distales, Téliangiectasies palmaires, phénomène de Raynaud, Œdème digital inexpliqué, Rash cutané fixe inexpliqué sur les faces d'extension des doigts (signe de Gottron).
- Des adénopathies : à rechercher systématiquement qui seraient parfois accessibles à une biopsie permettant d'obtenir un diagnostic étiologique.

- Des symptômes oculaires : actuels ou passés (recherche d'une hyposécrétion lacrymale par le test de Schirmer, d'une inflammation des différents segments de l'œil).
- Une hématurie et/ou une protéinurie qui, associée à l'atteinte pulmonaire, oriente vers certaines étiologies (lupus, vascularites, amylose, syndrome de Goodpasture, cancer du rein métastatique).

Dans notre série les signes physiques extra respiratoire étaient dominés par des signes articulaires (déformations, arthrite) dans 15% des cas et des signes cutanées dans 10% des cas ce qui a permis d'orienter le diagnostic surtout vers la Lupus, la polyarthrite rhumatoïde et la sarcoïdose.

III. Profil paraclinique .

A. Études radiologiques :

1. Radiographie thoracique standard face et profil :

L'image radiographique permet souvent d'affirmer le diagnostic de PID fibrosante et permet de préciser l'extension des lésions, la rapidité évolutive, les conséquences en terme de distension thoracique ou plus souvent de rétraction avec diminution des volumes pulmonaires. Quoique son apport reste limité et plusieurs affections restent sous estimées par la radiographie standard, réalisant un aspect réticulo-nodulaire non spécifique.

Dans 90 % des cas, on trouve un aspect d'infiltration pulmonaire diffuse. Dans les 10% restant, l'atteinte parenchymateuse n'est pas détectable et la radiographie paraît normale.

À signaler qu'il existe plus fréquemment une discordance radio-clinique avec d'importantes anomalies radiologiques, et un faible retentissement clinique lors de la sarcoïdose et de certaines pneumoconioses (silicose).

Dans notre série, la radiographie thoracique était réalisée chez tous les patients, et l'aspect le plus fréquent est : les opacités réticulaires dans 75 % suivi par des micronodules trouvés dans 50 %, puis des images en verre dépoli dans 90 %.

Les autres séries avaient retrouvées les mêmes données radiologiques avec toutefois des

proportions variables :

Signes radiologiques	S.Jridi 17	Dia kane 27	Notre série
opacités réticulaires diffuses	97,8 %	10 %	75%
micronodulaires	82,9 %	-	50%
Opacités réticulo nodulaires	-	46.67%	65%
Images en verre dépoli	-	-	90%

Tableau 35 : Fréquence des anomalies radiologiques rencontrées dans les différentes séries au cours des pneumopathies chroniques fibrosantes

2. Tomodensitométrie thoracique haute résolution (TDM- HR) :

La tomodensitométrie (TDM) a une place essentielle dans le diagnostic et le suivi des pneumopathies chroniques fibrosantes.

La conduite diagnostique repose sur l'identification des aspects de fibrose (distorsion architecturale, rayon de miel, broncheectasies de traction), des différentes lésions élémentaires et de la lésion « principale » (nodule, condensation alvéolaire, verre dépoli...) et sur la connaissance des gammes diagnostiques liées aux lésions [32].

La suite du raisonnement sera différente en fonction du caractère fibrosant ou non de l'atteinte. Il s'agit ensuite d'associer plusieurs éléments sémiologiques (caractéristique sémiologique de la lésion « principale » et/ou association à d'autres lésions élémentaires) et en général une topographie lésionnelle pour identifier un « pattern » caractéristique d'une maladie (typiquement pour le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique) [31].

Dans de nombreux cas, la TDM ne permet malheureusement pas de conclure et l'imagerie sera considérée comme « indéterminée ». Dans ces cas, les données cliniques et/ou de suivi sont souvent nécessaires pour avancer [32].

a. L'apport du TDM dans le diagnostic :

L'approche diagnostique des PID chroniques en TDM peut s'organiser en quatre étapes

- Vérification des paramètres techniques et de la qualité de l'examen .
- Description des lésions élémentaires (fibrosantes/non fibrosantes) et lésions associées.
- Proposition d'une liste de diagnostics,
- Intégration des données clinico-biologiques et évolutives.

✓ Méthode de réalisation du scanner thoracique de haute résolution :

Patient en décubitus ; puis, patient en procubitus si des opacités liées à la gravito-dépendance gênent l'analyse en décubitus ; ou procubitus d'emblée sans injection de produit de contraste avec des Coupes en apnée inspiratoire : Coupes axiales contiguës (ou non) ; reconstruites à ≤ 2 cm d'intervalle, Épaisseur de coupe ≤ 2 mm et le Champ de reconstruction focalisé sur les poumons et l' Acquisition respectant les normes européennes d'irradiation (en évitant l'ultra-basse dose pour le diagnostic).

La Lecture des images reconstruites avec un « filtre dur » et une fenêtre parenchymateuse.

✓ description des lésions élémentaires (fibrosantes/non fibrosantes) et lésions associées :

La deuxième étape du raisonnement consiste à lister les différentes lésions élémentaires, à identifier une lésion « principale », à préciser les caractéristiques de cette lésion et à rechercher les lésions associées médiastinales et extra-thoraciques.

Lors du recueil des lésions élémentaires, il s'agira de commencer par rechercher les signes de PID fibrosante : distorsion architecturale (scissures, lobules pulmonaires), perte de volume, rayon de miel, bronchectasies de traction.

Les réticulations intralobulaires et le verre dépoli sont de signification incertaine dans le cadre des connectivites. Le recueil des lésions élémentaires inclut la recherche de micronodules (classés en fonction de leur distribution centrolobulaire, périlymphatique ou

aléatoire), nodules (taille < 3cm) et masses (taille > 3 cm), lignes et réticulations (septales ou intra lobulaires), kystes et rayon de miel, opacités en verre dépoli et condensations alvéolaires, hyperclartés (lobules clairs et emphysème). Chaque lésion élémentaire oriente vers une gamme diagnostique plus ou moins longue selon son caractère informatif [33].

En effet, toutes les lésions élémentaires n'ont pas la même valeur diagnostique. Par exemple, la visualisation de kystes pulmonaires a une forte valeur et oriente vers une gamme diagnostique limitée lorsque les kystes sont isolés (histiocytose langerhansienne, lymphangioléiomyomatose, syndrome de Goujerot-Sjögren). A l'inverse, des lésions à type de verre dépoli ou de condensations alvéolaires chroniques sont peu discriminantes et les diagnostics possibles sont nombreux.

L'étape suivante est le choix de la lésion « principale » Celle-ci est en générale la lésion la plus étendue. Lorsque plusieurs lésions sont d'étendue comparable, le choix se porte sur la lésion que l'on considère comme la plus discriminante ou la plus sévère (masses de fibrose, rayon de miel). Les caractéristiques de la lésion seront alors détaillées. Cela consiste à localiser les images dans une gamme de densité (présence de zone de nécrose, de graisse, clarté centrale), de formes (kystes arrondis/distordus) et de limites (nette/floue), à les localiser à l'échelle du lobule secondaire (centro/intra/péri-lobulaires) et du poumon (central/périphérique, haut/moyen/bas, antérieur/postérieur, péribronchovasculaire/sous

pleural), à évaluer le retentissement sur l'environnement broncho-pulmonaire (compression, déplacement scissural, distorsion). La combinaison de l'identification de la lésion

«principale » aux informations de localisation suffit parfois pour proposer un diagnostic avec une bonne fiabilité [34]. Par exemple, des images de type nodulaire ou micronodulaire de distribution péri-lymphatique à prédominance supérieure ou moyenne orientent vers une sarcoïdose. A l'inverse des lésions de fibrose (réticulations intra-lobulaires ou rayon de miel) de prédominance inférieure et sous pleurale font évoquer le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique [35].

Enfin, l'analyse se porte sur la recherche des lésions extra-pulmonaires associées (adénomégalies, plèvre, cœur, surrénales, rate). Celles-ci sont parfois peu discriminantes (adénomégalies de répartition centrale dans le médiastin, épanchement pleural peu abondant). Dans d'autres cas, il s'agira de lésions suspectes pouvant guider des prélèvements (nodule surrénalien suspect de malignité, splénomégalie) [32].

✓ Proposition d'une liste de diagnostics :

La troisième étape de l'analyse consiste à faire la synthèse des données tomodensitométriques et à proposer une liste de diagnostics possibles, hiérarchisés en fonction de leur probabilité.

Pour chaque diagnostic évoqué, on donnera le niveau de confiance : fortement évocateur d'un diagnostic du fait de la présentation tomodensitométrique typique, probable ou peu probable du fait d'atypies tomodensitométriques pour le diagnostic. La liste des pathologies dont l'aspect tomodensitométrique est fortement évocateur du diagnostic est limitée. Dans ces situations, l'imagerie prend donc une place importante et permet dans certains cas d'éviter une procédure invasive ou de l'orienter afin d'en augmenter la rentabilité.

Des critères tomодensitométriques de la pneumopathie interstitielle commune précis sont établis et permettent de définir 4 catégories : PIC, PIC probable, aspect indéterminé, éléments suggérant un diagnostic alternatif :

PIC	PIC Probable	Aspect indéterminé	Éléments suggérant un diagnostic alternatif
<p>Prédominance sous pleurale et basale (la distribution est souvent hétérogène)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rayons de miel avec ou sans bronchectasies de traction - Absence de signes incompatibles avec aspect de PIC (voir ci-contre). 	<ul style="list-style-type: none"> - Prédominance sous pleurale et basale (la distribution est souvent hétérogène) - Réticulations avec bronchectasies par traction périphériques. Le verre dépoli est possible. 	<ul style="list-style-type: none"> - Prédominance sous pleurale et basale - Quelques réticulations avec éventuellement du verre dépoli (« PIC débutante »). - Anomalies scannographiques ou distribution qui n'évoquent pas spécifiquement une étiologie. 	<p>Anomalies TDM</p> <ul style="list-style-type: none"> -prédominance de kystes -Atténuation diffuse en mosaïque -Verre dépoli prédominant -Micronodules profus -Micronodules centrolobulaires -Nodules -Condensation Distribution prédominante -péribronchovasculaire -périmphatique -apicale ou à la partie moyenne des poumons Autres -plaques pleurales (asbestose) -dilatation œsophagienne (connectivites) -érosions claviculaires distales (Polyarthrite rhumatoïde) -adénomégalias médiastinales diffuses -épanchement ou épaissement pleural (connectivites).

Tableau 36 : Critères tomодensitométriques pour le diagnostic de Fibrose Pulmonaire Idiopathique selon les critères internationaux de 2018

✓ Intégration données clinico-biologiques :

La quatrième phase de l'analyse consiste à intégrer les autres informations dans le raisonnement. Il s'agit des données cliniques, biologiques et anatomopathologiques, mais aussi de l'évolutivité temporelle des images. Au terme de cette phase, l'examentomodensitométrie modifie l'hypothèse diagnostique initialement formulée par le clinicien dans plus de la moitié des cas [36]. Il améliore la concordance inter-observateur et oriente la réalisation d'exams invasifs (lavage broncho-alvéolaire, biopsies trans-bronchiques ou biopsies chirurgicales).

b. **L'apport de la TDM dans La surveillance évolutive et le dépistage des complications:**

La quantification de l'extension de la fibrose pulmonaire en TDM est un facteur pronostic indépendant dans la plupart des PID fibrosantes (FPI, sarcoïdose, pneumopathie d'hypersensibilité, PID de connectivite...). Cette évaluation peut être faite visuellement pour l'ensemble des lésions de fibrose ou pour chaque lésion élémentaire (rayon de miel, bronchectasies de traction, verre dépoli, réticulations) [37]. La quantification peut se faire visuellement de façon assez simple en sommant l'extension de la fibrose dans les territoires supérieurs (jusqu'à la carène), moyen et inférieurs (au-dessous de la terminaison des veines pulmonaires inférieures). De manière générale, un seuil de 20% est considéré comme un élément de mauvais pronostic.

Les nombreuses comorbidités devront être recherchées car elles peuvent impacter le pronostic de la maladie [38]. Au niveau pulmonaire, on devra rechercher et signaler les anomalies telles que la présence d'un emphysème ou d'une dilatation des bronches (avec le risque de colonisation et d'infection). Tout nodule, en particulier s'il se développe sur les parois d'une cavité kystique et en cas de syndrome fibrose-emphysème combinée, devra faire rechercher la survenue d'un cancer broncho pulmonaire. En médiastinal, on devra

systématiquement rechercher une hernie hiatale, des calcifications coronariennes [39] et une augmentation du ratio entre le calibre du tronc de l'artère pulmonaire et de l'aorte qui suggère une hypertension pulmonaire [40].

La fréquence des complications justifie la réalisation de TDM en cas de détérioration fonctionnelle ou de symptômes pulmonaires inhabituels. Si le patient est stable, la surveillance peut être annuelle à la recherche d'une apparition ou d'une progression de fibrose (qui est inhabituelle si >10%/an en cas de fibrose pulmonaire idiopathique), d'une modification de pattern ou d'un cancer broncho-pulmonaire.

c. **Discussion des aspects tomodensitométriques :**

Dans notre série, Le scanner thoracique était réalisé chez tous les patients et on a trouvé les résultats suivants:

- Verre dépolie était retrouvé chez 90%.
- Rayon de miel était retrouvé chez 95 %.
- Réticulations étaient retrouvées chez 75%.
- Bronchectasie par traction était retrouvée chez 85%.
- ADP médiastinales, hilaires était retrouvé chez 10% .
- Micronodules étaient retrouvés chez 50% des cas.
- Epaissement des septa interlobulaires et/ou intralobulaires était retrouvé chez 50% des cas.

Dans notre série, le scanner thoracique avait permis de faire le diagnostic de pneumopathie interstitielle commune chez 16 patients soit 80%.

Aspects scannographiques	Fikri [15]	Dia kane [27]	Ouarsani [19]	Notre série
Verre dépoli	52.15%	33.80%	36.93%	90%
Rayon de miel	40.57%	52.11%	22.52%	95%
Épaississements des septas	28.45%	32.39%	40.54%	50%
Micronodules	56.58%	16.98%	30.63%	50%
Réticulations	-	40.85%		75%
ADP médiastinales	20.28%	-	2.7%	10%
Aspect typique FPI	-	-	18.01%	80%

Fréquence des anomalies scanographique rencontrés dans les différentes séries des pneumopathies chronique fibrosantes

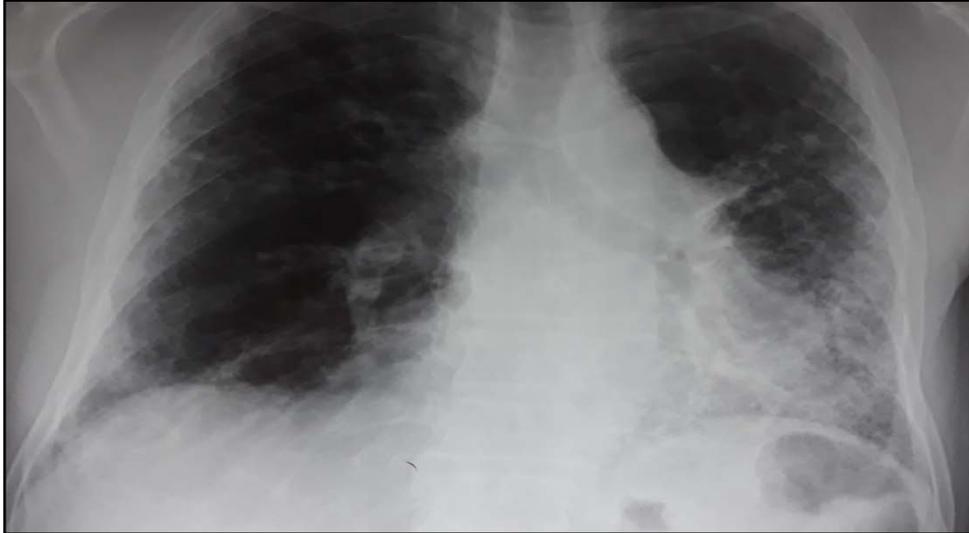


Figure 41 : Radiographie thoracique de face montrant un syndrome interstitiel diffus chez un patient présentant une FPI.



Figure 42 : Coupe scannographique axiale fenêtre parenchymateuse montrant des images en rayons de miel et verre dépoli, associées à quelques bronchectasies.



Figure 43 : coupe scannographique axiale fenêtre parenchymateuse Bronchectasie variqueuse avec épaissement péri-broncho-vasculaire, image en raoyrn de miel plus marqué a gauche avec multiples adénopathies médiastinales.

B. Explorations fonctionnelles respiratoires :

1. Spirométrie :

L'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR), comprenant des examens spirométrique, et une gazométrie sanguine, est essentielle dans l'évaluation de la sévérité et la progression de la maladie. Pour une majorité de patients atteints de PID, cette exploration, est caractérisée par un syndrome restrictif, diagnostiqué par une diminution de la capacité vitale forcée (CVF) et de la capacité pulmonaire totale (CPT), ainsi qu'une altération de la diffusion alvéolo-capillaire des gaz, observée par une diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO).

Chez les patients pneumopathies interstitielles idiopathiques fibrosantes. Cette réduction de volume s'explique par la diminution de la compliance pulmonaire causée par les infiltrations de cellules inflammatoires dans les parois alvéolaires et/ou par les lésions fibrosantes diminuant l'élasticité des tissus pulmonaires [41].

Dans notre série la spirométrie était réalisée chez 11 patients soit 55%, et elle a montré un trouble ventilatoire restrictif pur chez 9 cas soit 45%.

Séries	Région	Trouble ventilatoire restrictif %
Hariz (26)	Tunisie	66%
Berri (21)	Rabat	67.12%
Ourssani (19)	Méknes	27.92%
Notre série	Tlemcen	45%

Tableau 38 : Fréquence du trouble ventilatoire restrictif dans les différentes séries des pneumopathies chroniques fibrosantes

2. Gazométrie artérielle a l'air ambiant :

La gazométrie artérielle permet de juger de l'efficacité de la respiration dont la finalité est d'apporter de l'O₂ aux tissus afin de permettre le métabolisme cellulaire aérobie. Il suffit de prélever des échantillons de sang par ponction d'une artère, le plus souvent humérale ou radiale, pour mesurer la pression partielle artérielle en O₂ (PaO₂), en CO₂ (PaCO₂), le pH sanguin, la saturation artérielle en O₂ (SaO₂), et le taux d'hémoglobine.

L'étude des gaz du sang représente le meilleur moyen d'approche du syndrome bloc alvéolo-capillaire : au début d'une pneumopathie fibrosante , la PaO₂ de repos est souvent normale mais elle chute à l'exercice en raison de l'épaississement de la membrane alvéolocapillaire. Quand la maladie progresse, on observe une hypoxémie de repos qui s'aggrave à l'effort avec hypocapnie .L'hypercapnie est tardive et constitue un critère de mauvais pronostic.

Dans notre série, la gazométrie a été réalisée chez 9 et avait objectivée PaO₂<60mmHg chez 4 patients soit 20%.

Séries	Région	PaO ₂ <60mmHg%
Ouarssani [19]	Méknes	14.41%
Notre série	Tlemcen	20%

Tableau 39 : Différence de la gazométrie dans les différentes séries.

C. Apport du bilan biologique :

Le bilan biologique sanguin minimal doit être orienté. Il a pour but de détecter une atteinte extra respiratoire et de repérer des éléments d'orientation étiologique.

Le bilan immunologique est systématique en cas d'atteinte extra-respiratoire ou dans le cas d'une maladie systémique suspectée.

Les explorations biologiques comportent également des éléments destinés à détecter un syndrome inflammatoire, La recherche de précipitines est justifiée s'il existe une exposition à des antigènes organiques ou une suspicion de PHS. La recherche d'agents infectieux notamment par lavage broncho alvéolaire est justifiée en cas de doute pour une infection.

Il est recommandé de rechercher des signes biologiques de connectivite lorsqu'un diagnostic de FPI est suspecté, comportant : numération formule sanguine, protéine C-réactive, créatininémie, transaminases, glutamyltransférase, phosphatases alcalines, créatine phosphokinase et électrophorèse des protéines sanguines, anticorps antinucléaires, anticorps anti peptides cycliques citrullinés, facteur rhumatoïde, anticorps anticytoplasme des neutrophiles et selon l'orientation clinique ou en cas de détection d'anticorps anti nucléaires, anticorps spécifiques du syndrome de Gougerot-Sjögren (anti-SSA, anti-SSB), de la sclérodémie systémique (anticentromères, anti-topoisomérase-1, anti-U3RNP), anticorps anti synthétases et anticorps rares associés aux myosites, et une recherche de précipitines orientée par la clinique[42].

÷

Examens biologiques	Signes ou maladies à rechercher
NFS, CRP	Syndrome inflammatoire biologique
BNP	Insuffisance cardiaque
Créatininémie	Insuffisance rénale
Dosage des précipitines sériques	Pneumopathies d'hypersensibilité
ECA*, calcémie, calciurie	Sarcoïdose
Facteur rhumatoïde, Ac anti-nucléaires, anticorps anti-ADN, Ac anti-antigène soluble de noyau (notamment anti-SSA et anti-SSB), Ac antisynthétases	Connectivites
ANCA	Vascularite

Tableau 40: Les examens biologiques et les maladies à recherchés

NFS : numération formule sanguine ; CRP : protéine C-réactive ; BNP : brainnatriuretic peptide / peptide cérébral natriurétique ou encore peptide natriurétique de type B ; ECA : L'enzyme de conversion de l'angiotensine ; ANCA : Anticorps antineutrophilecytoplasmatique ;

Éosinophilie	Pneumonies éosinophiles, sarcoïdose, pneumopathies médicamenteuses, vascularites, lymphome, lymphangite carcinomateuse, FPI
Thrombopénie	Connectivites, sarcoïdose, FPI, pneumopathie médicamenteuse, lymphome, tuberculose, téloméropathie
Protéinurie ou hématurie	Lupus, Goodpasture, vascularites à ANCA, amylose
Hypergammaglobulinémie	Sarcoïdose, Gougerot-Sjögren, connectivites, lymphome, PIL, FPI, silicose
Hypogammaglobulinémie	PIL, lymphome, pneumonie organisée
Hypercalcémie	Sarcoïdose, lymphome, lymphangite carcinomateuse
Élévation des CPK	Polymyosite, dermatomyosite, lupus, sclérodermie, Sharp, pneumopathies médicamenteuses (L-tryptophane, statine)

Tableau 41 : orientation diagnostique devant une pneumopathie infiltrante diffuse en fonction des anomalies biologiques .

FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; PIL : pneumopathie interstitielle lymphoïde ; ANCA : Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles; CPK : créatine-phosphokinases

D. Bronchoscopie :

La bronchoscopie souple, sous anesthésie locale ou générale, permet de réaliser différents types de prélèvements qui peuvent avoir une place dans l'exploration d'une PID fibroante : lavage broncho-alvéolaire (LBA), biopsies bronchiques et biopsies transbronchiques.

La bronchoscopie reste un examen fondamental dans la démarche diagnostique des PID fibrosantes. Une hypoxémie sévère non corrigée par l'oxygène contre- indique la réalisation de la bronchoscopie [43]

1. Aspect macroscopique :

L'aspect macroscopique est le plus souvent non spécifique, mais peut visualiser parfois des granulations dans la sarcoïdose, ou un épaissement muqueux dans la lymphangite carcinomateuse.

Une étude rétrospective allant de janvier 2014 à août 2016, incluant 72 patients ayant fait une bronchoscopie dans le cadre du bilan étiologique des pneumopathies interstitielles diffuses, au service de pneumologie du CHU Mohammed VI de Marrakech. La bronchoscopie avait objectivé un état inflammatoire diffus dans 23 % des cas, des éperons épaissis dans 11 % des cas, alors qu'il était normal dans 66 % des cas [46].

Dans la série d'Ouarssani [19] la bronchoscopie a montré un état inflammatoire des bronches chez 59,46 % des cas.

Dans notre série la bronchoscopie n'était réalisée que chez 3 patients soit 15%, montrant un aspect endoscopique normal avec absence de granulome visible.

2. Lavage broncho alvéolaire :

Le LBA consiste en une instillation, après avoir placé le fibroscope au niveau d'une bronche segmentaire, de sérum physiologique à température ambiante (100 à 300 ml), en vue de l'aspirer pour l'analyse des cellules se trouvant dans les alvéoles. L'aspiration doit récupérer au moins 5% du volume instillé, plus de 30% pour être optimale. Par ailleurs, pour un compte cellulaire optimal, le volume analysé en anatomopathologie doit être au minimum de 10 à 20 ml (le minimum pour permettre une analyse est de 5 ml). L'aspect macroscopique peut donner une indication étiologique dans certains cas (protéïnase alvéolaire, hémorragie intra-alvéolaire, etc.) [44].

Le LBA est rarement suffisant pour affirmer un diagnostic précis de PID fibrosante à lui-seul. En revanche, il peut contribuer à orienter ou conforter un diagnostic de PID fibrosante, lorsqu'il est intégré à un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques. De plus, il permet d'éliminer une infection.

La balance bénéfice/risque doit être évaluée au préalable, et bien qu'il y ait peu de complications décrites, les contre-indications relatives sont une instabilité cardio-pulmonaire ou une diathèse hémorragique.

Les patients doivent être évalués cliniquement pour estimer le risque hémorragique et minimiser les risques de complication per-procédure. Dans l'idéal, il faut également qu'ils bénéficient d'un scanner thoracique moins de 6 semaines avant la procédure, afin d'orienter le prélèvement vers les zones les plus atteintes. Il n'existe toutefois pas d'essai randomisé contrôlé confirmant la supériorité d'un LBA orienté par le scanner thoracique, versus LBA réalisé dans les zones « classiques » ayant un bon rendement (lobe moyen, lingual) [44].

Pour rappel, la formule normale chez le sujet sain, non-fumeur [45]:

Compte cellulaire : 100 à 150 000/mm³, macrophages : 80-90%, lymphocytes : 5-15%, polynucléaires neutrophiles (PNN) : 1-3%, polynucléaires éosinophiles (PNE) :
≤1%.

Chez le fumeur, la cellularité peut monter jusqu'à 400 000/mm³.

On parle d'hypercellularité au-delà de 150 à 250 000 éléments/mm³ chez le non-fumeur, et à plus de 450 000/mm³ chez le fumeur.

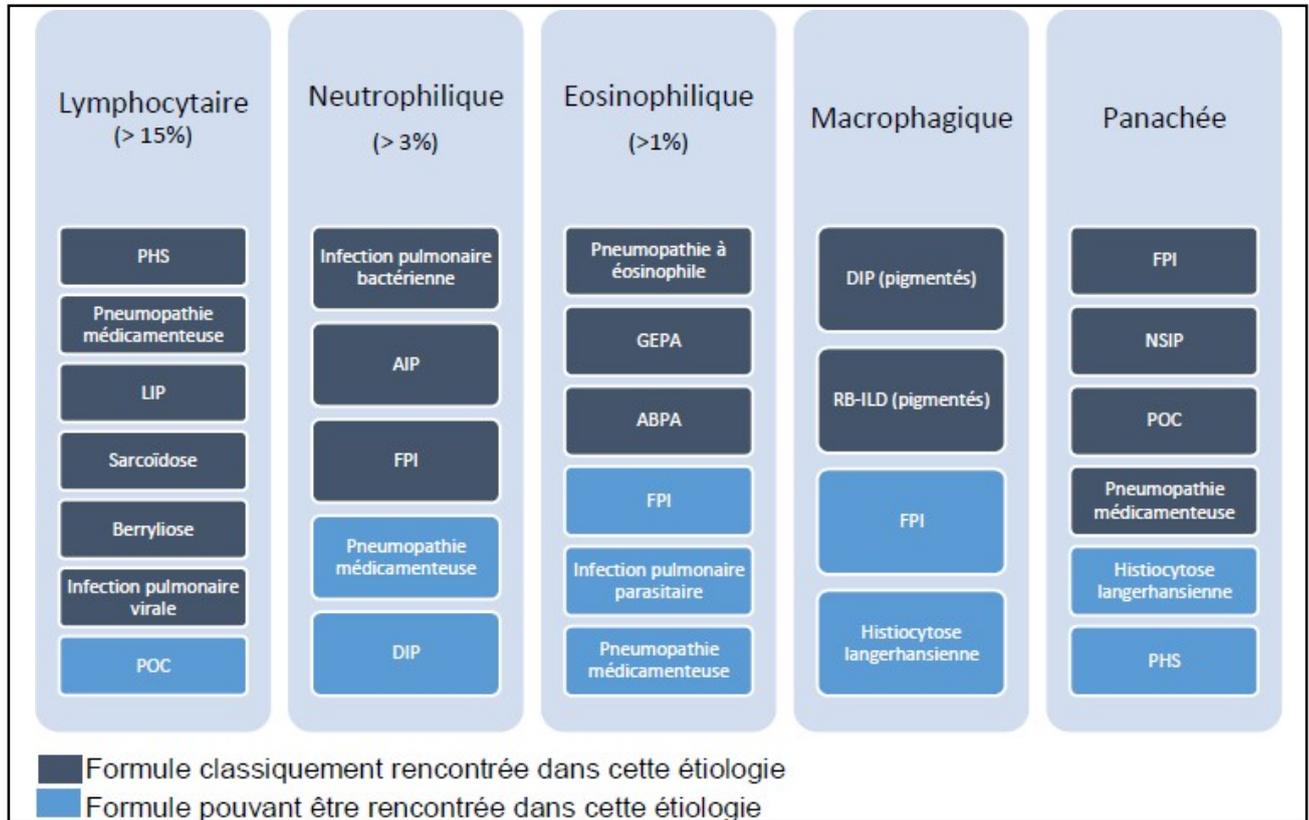


Figure 44 : Orientation diagnostique selon la formule du LBA, d'après les recommandations ATS/ERS .

PHS : pneumopathies d'hypersensibilité ;LIP : Pneumopathie interstitielle lymphoïde ;

POC : Pneumopathie organisée cryptogénique ;AIP : pneumopathie interstitielle aigue ;FPI :Fibrose pulmonaire idiopathique ;DIP : Pneumopathie interstitielle desquamative ; ABPA : aspergillose broncho-pulmonaire allergique ; GEPA : Granulomatose éosinophilique avec polyangéite ;RB : Bronchiolite respiratoire ;NSIP :pneumopathie interstitielle non spécifique.

Dans l'étude Badri [46] faite à Marrakech 2017 a propos de 72 patients ayant fait une bronchoscopie dans le cadre du bilan étiologique des PID, Les LBA réalisés chez 60 patients avaient mis en évidence une alvéolite lymphocytaire chez 37 patients, une alvéolite neutrophile chez 13 patients et une alvéolite panachée chez 5 patients.

Dans notre série Le LBA a été réalisé chez 3 patients montrant :

- Alvéolite à prédominance lymphocytaire (sarcoïdose)
- Alvéolite neutrophilique (FPI)

E. Biopsie pulmonaire chirurgicale (BPC) :

La biopsie pulmonaire chirurgicale est un examen invasif à visée diagnostique.

Dans environ un tiers des cas de pneumopathies interstitielles diffuses l'apport de l'histologie via une biopsie pulmonaire chirurgicale (BPC) est nécessaire à leur prise en charge. La BPC a une excellente rentabilité diagnostique mais un examen invasif qui doit être réalisé uniquement si un impact pronostique et thérapeutique est attendu. L'indication majeure de la BPC est le champ des pneumopathies interstitielles idiopathiques et notamment le diagnostic différentiel entre fibrose pulmonaire idiopathique, pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique et pneumopathie d'hypersensibilité chronique, quand les données environnementales, cliniques, biologiques et d'imagerie ne suffisent pas à poser un diagnostic [47].

1. La technique opératoire :

La vidéo-thoracoscopie est la technique chirurgicale la plus utilisée et recommandée pour la réalisation des biopsies pulmonaires du fait de son caractère mini-invasif.

Une mini thoracotomie en cas d'adhérences pleurales importantes ou si la lésion à biopsie n'est pas retrouvée à l'exploration thoracoscopique peut être réalisée.

Il est préférable d'envoyer les prélèvements pulmonaires en pièce fraîche au laboratoire d'anatomopathologie une partie des prélèvements est également envoyée pour l'analyse microbiologique afin d'éliminer une tuberculose ou d'autres infections spécifiques [48].

Les prélèvements doivent être profonds, au niveau de plusieurs lobes , en évitant les pointes de la lingula et du lobe moyen, ainsi que les territoires sièges de destruction sévère en rayon de miel (siège de lésions non spécifiques)

2. L'apport de la BPC dans la FPI :

En absence de cause retrouvée et si l'aspect scannographique est classé comme « probable » ou « indéterminée» pour une PIC, il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfice/risque de la réalisation une biopsie pulmonaire (risque éventuel de la biopsie, notamment selon l'âge, l'existence de comorbidités et l'évolutivité de la pneumopathie interstitielle). La décision de BP devrait être prise dans le cadre d'une discussion multidisciplinaire [49].

La BP peut identifier une pneumopathie interstitielle commune et surtout éliminer des diagnostics différentiels telle que la pneumopathie interstitielle non spécifique, la pneumopathie interstitielle desquamative... En raison de l'hétérogénéité des lésions dans le temps et l'espace, il est nécessaire d'obtenir des prélèvements de taille significative sur plusieurs lobes [49].

La pneumopathie interstitielle commune (PIC) est caractérisée par l'hétérogénéité des lésions histopathologiques tant au niveau de la morphologie que de leur distribution topographique (sous pleurale, para septal et prédominant aux bases). L'aspect histologique d'ensemble est en effet celui d'une association irrégulière de territoires de fibrose active, de foyers cicatriciels anciens, de secteurs de parenchyme inflammatoire et de poumon normal [49].

Au cours de la FPI, il existe des zones d'infiltrations denses de fibroblastes et myofibroblastes organisées en foyers fibroblastiques. Ces lésions sont nécessaires au diagnostic de PIC certaine mais ne sont pas spécifiques de la FPI. Ces zones représenteraient les foyers d'activité de la fibrose et seraient à l'origine du dépôt de la matrice extra-cellulaire. Ces foyers fibroblastiques sont associés à la progression de la FPI et au pronostic

aspect de PIC (tous les 5 critères)	Aspect de probable PIC	aspect indéterminé pour une PIC	Diagnostic alternatif
1/fibrose intense dense/remodelage architectural +/- rayon de miel 2/prédominance sous pleural/distribution para septale de la fibrose 3/distribution hétérogène de la fibrose 4/présence de foyer fibroblastique 5/absence de caractéristiques suggérant un autre diagnostic	Présence de certaines caractéristiques de la première colonne Ou rayon de miel isolé	Fibrose avec caractéristiques suggérant une PIC secondaire ou un aspect autre qu'une PIC. Quelques caractéristiques de la colonne 1 mais avec des d'autres évocatrice de diagnostics alternatifs.	Aspects d'une autre PID Avec peu de signe de fibrose ou absence de foyer fibroblastique

Tableau 42 : critères histopathologiques de pneumopathie interstitielle commune selon les recommandations internationales de 2018 [50].

Aspects scannographiques	Aspects histopathologiques			
	PIC	PIC probable	Indéterminé pour une PIC	Diagnostic alternatif
PIC	FPI	FPI	FPI	Non FPI
PIC Probable	FPI	FPI	FPI (like)	Non FPI
Indéterminé pour une PIC	FPI	FPI (like)	Indéterminée pour FPI	Non FPI
Diagnostic alternatif	FPI « like » /Non-FPI	Non FPI	Non FPI	Non FPI

Tableau 43 ; Intégration des données tomodensitométriques et histopathologiques pour le diagnostic de FPI selon les recommandations de 2018 [50].

Ces critères s'appliquent à des patients suspects de FPI. Le diagnostic définitif est établi au terme de la réunion de discussion multidisciplinaire en prenant en compte outre les données tomodensitométriques et histologiques les données cliniques et biologiques

disponibles.

IV. Aspects étiologiques :

A. Pneumopathies fibrosantes secondaires :

Tableau 44 : fréquence des pneumopathies fibrosantes dans les différentes séries.

Séries	Sarcoïdose	Connectivites	PHS
Fikri [15]	42.85%	20.85%	10.45%
Ouarssani [19]	12,61%	5,40%	0,9%
Dia kane [27]	5,55 %	19,44 %	-
Jridi [17]	23.4%	23.3%	-
Notre série	5%	10%	5%

Principales PIDI	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrose pulmonaire idiopathique • Pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique • Bronchiolite respiratoire avec Pneumopathie interstitielle • Pneumopathie interstitielle desquamative • Pneumopathie organisée cryptogénique • Pneumopathie interstitielle aiguë
PIDI rares	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumopathie interstitielle lymphocytaire idiopathique • Fibroélastose pleuropulmonaire idiopathique
PIDI inclassables	

Tableau 45 : Classification des pneumopathies interstitielles idiopathiques de 2013 [63]

	Diagnostic clinique	Histologie
PIDI chroniques fibrosantes	FPI	Pneumopathie interstitielle commune
	PINS idiopathique	PINS
PIDI associées au tabac	Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle	Bronchiolite respiratoire
	pneumopathie interstitielle desquamative * Bronchiolite respiratoire	Pneumopathie interstitielle desquamative
	Pneumopathie organisée cryptogénique	Pneumopathie organisée
	Pneumopathie interstitielle aigüe	Domage alvéolaire

Tableau 46 : principales catégories des PID idiopathiques

□ Préciser le caractère idiopathique :

L'identification du caractère idiopathique d'une pneumopathie est un processus long et parfois difficile, qui repose sur la confrontation des données recueillies par le pneumologue clinicien (mode de présentation, exposition toxique, tabagisme, maladies ou symptômes associés, résultats des explorations fonctionnelles respiratoires, et des examens biologiques), le radiologue (essentiellement sur l'analyse du scanner thoracique) et éventuellement l'anatomopathologiste. La formalisation d'une discussion multidisciplinaire rassemblant des médecins ayant une expertise dans les pneumopathies interstitielles est indispensable à une approche diagnostique de ces pathologies.

L'identification du caractère idiopathique d'une pneumopathie est un processus itératif au cours duquel l'apparition de nouvelles informations amène à reconsidérer les hypothèses diagnostiques. Ainsi, l'identification d'un pattern histologique de pneumopathie interstitielle non spécifique ou de pneumopathie organisée sur une biopsie pulmonaire conduit à reconsidérer certaines hypothèses étiologiques telles qu'une pneumopathie d'hypersensibilité (PHS), une connectivité ou pneumopathie médicamenteuse. De même, l'obtention de nouvelles informations (exposition à des toxiques non identifiée lors d'un premier interrogatoire), ou l'évolution de la maladie (avec l'apparition de signes extra-respiratoires par exemple) ou l'évolution des connaissances (par exemple l'identification de nouveaux auto-anticorps qui permettent de connecter une pneumopathie apparemment idiopathique avec une connectivité) peuvent amener à reconsidérer le caractère idiopathique d'une PID.

Le diagnostic de PID idiopathique nécessite d'exclure les causes connues de PID. Malgré l'association connue de certaines PID avec le tabagisme (pneumopathie interstitielle desquamative, bronchiolite respiratoire avec PID), ces maladies sont classées avec les PID idiopathiques.

La concordance entre cliniciens, radiologues et pathologistes pour le diagnostic des PID s'améliore avec l'expérience et avec l'intégration des données cliniques dans le processus de décision. Certaines données indiquent que les experts des centres académiques ont une meilleure capacité diagnostique que les non experts.

□ Fibrose pulmonaire idiopathique :

La fibrose pulmonaire idiopathique est une forme spécifique de pneumopathie fibrosante pulmonaire caractérisée histologiquement par la présence d'une pneumopathie interstitielle commune, mais sans cause identifiée et limitée au poumon. Après la sarcoïdose, la FPI est la plus fréquente des pneumopathies infiltrantes diffuses mais surtout la plus grave.

La FPI est la plus fréquente des PID idiopathiques (60-70%). Elle touche préférentiellement des hommes, fumeurs, âgés de 60 ans ou plus. Son incidence annuelle dans la population est estimée à 5 cas/100 000. La toux et la dyspnée d'effort précèdent le diagnostic de 1 à 2 ans en moyenne. Les râles crépitants sont pratiquement constants. L'hippocratisme digital affecte environ un patient sur deux. Par définition, il n'y a pas de signe extra-respiratoire. La maladie est progressive et conduit à une insuffisance respiratoire chronique puis au décès. La médiane de survie est estimée à 3 ans. Il existe un sous-groupe de patients rapidement progresseurs chez qui la maladie évolue sur quelques mois. L'évolution de la maladie est émaillée de la survenue d'exacerbations [64].

Le diagnostic de FPI comporte l'association de plusieurs critères [64]:

- 1/l'absence d'autre causes de PID (connectivites, expositions environnementales ou professionnelles et médicamenteuses).
- 2/soit un aspect scannographique considéré comme une PIC.
- 3/soit la combinaison d'aspect scannographie et histologique.

- Concept de diagnostic provisoire de travail .

Chez d'assez nombreux patients, on ne parvient pas à une certitude diagnostique selon les critères internationaux, alors même qu'une décision diagnostique et thérapeutique est nécessaire. Dans ce cas, les recommandations françaises proposent de parler de « diagnostic provisoire de travail » de FPI, s'il n'y a pas de diagnostic différentiel plus probable. Ce choix relève d'une décision en discussion multidisciplinaire et peut être sujet à révision selon l'évolution ultérieure de la maladie [65].

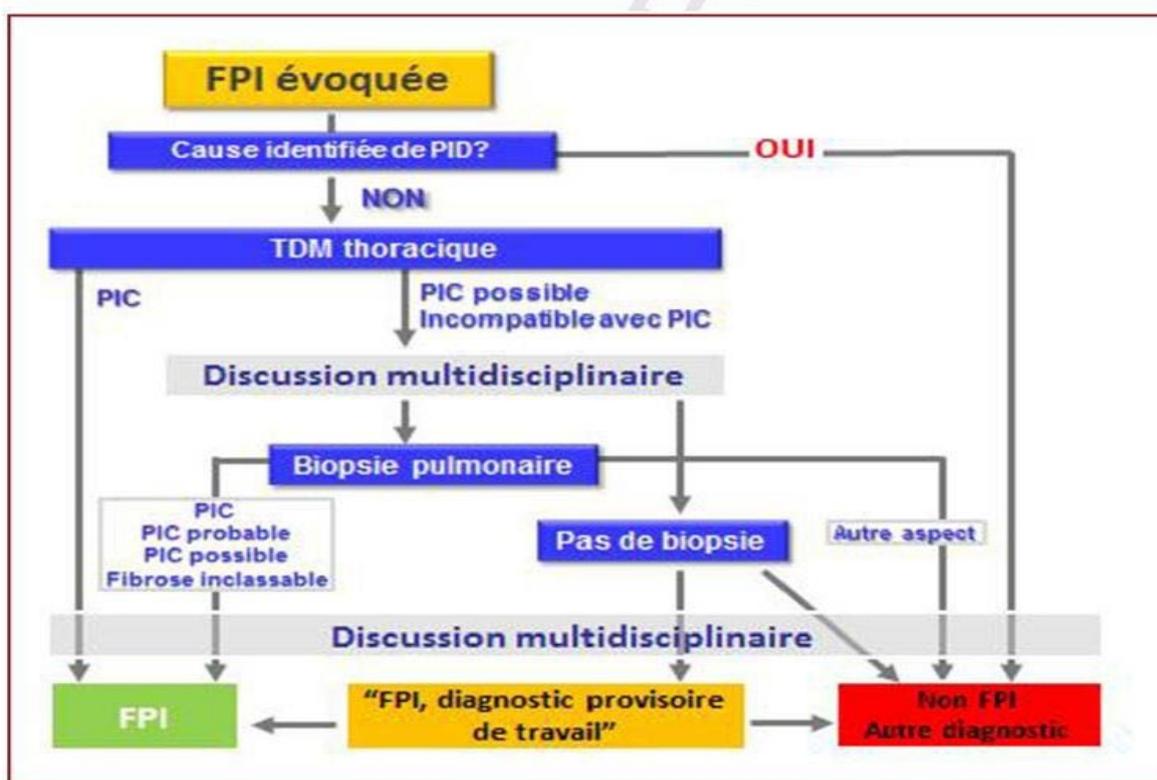


Figure 45 : Algorithme diagnostique de la fibrose pulmonaire idiopathique

Au diagnostic de la FPI	Systématiques	Scanner thoracique de haute résolution Capacité vitale forcée, capacité de transfert du monoxyde de carbone Échographie cardiaque Anticorps anti-nucléaires Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés Facteur rhumatoïde Numération formule sanguine Protéine C-réactive Créatininémie Transaminases, gamma-glutamyltransférase, phosphatases alcalines
	Parfois	Biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale éventuelle Formule cytologique sur lavage broncho-alvéolaire Capacité pulmonaire totale, gazométrie artérielle en air au repos Test de marche de 6 minutes avec mesure de saturation percutanée en oxygène
	Selon le contexte	analyse génétique (télomérase, protéines du surfactant) ANCA Anticorps anti-SSA, anti-SSB, Anticorps anti-centromères, anti-topoisomérase, anti-ARNt-synthétases (JO1, PL7, PL12....) anticorps de myosite (anticorps anti-Mi-2, anti-U3RNP, MDA-5, Ku, NXP-2... Créatine phosphokinase Anticorps anti-thyroïde Précipitines (selon exposition) Recherche d'agents infectieux par LBA Électrophorèse des protéines sanguines, immunoelectrophorèse des protéines, immunofixation urinaire, cryoglobulinémie Recherche d'un reflux gastro-oesophagien Recherche d'un syndrome d'apnées du sommeil
Au cours du suivi	systématique, tous les 3 à 6 mois	Capacité vitale forcée, capacité de transfert du monoxyde de carbone radiographie de thorax
	Tous les ans	Scanner thoracique
	selon contexte	Test de marche de 6 min Scanner thoracique Échographie cardiaque Capacité pulmonaire totale Gazométrie artérielle en air KT droit Cathétérisme cardiaque droit

Tableau 47 : Principaux examens utiles lors du diagnostic et au cours du suivi de la FPI

- La pneumopathie interstitielle non spécifique :

La Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique (PINS) est un type de pneumopathie interstitielle définie anatomopathologiquement et pouvant être observée dans différents contextes cliniques telles que les connectivites, les pneumopathies d'hypersensibilité, les pneumopathies interstitielles familiales ou les pneumopathies iatrogènes. Lorsque le bilan étiologique d'une PINS revient négatif, on parle de PINS idiopathique (PINS-i). La PINS-i est reconnue comme une entité à part depuis 2013 seulement ; elle est classée aux côtés de la Fibrose Pulmonaire Idiopathique (FPI) dans le groupe des « pneumopathies interstitielles diffuses chroniques idiopathiques et fibrosantes » (Travis, 2013).

La prévalence de la PINS-i est inférieure à celle de la FPI, estimée entre 1 et 9/100 000 (Flaherty 2006) , Le profil des patients atteints de PINS est classiquement opposé à celui des patients FPI : femme non tabagique entre 40 et 60 ans.

Le Diagnostic positif de PINS repose sur les manifestations cliniques, la présentation scannographique et l'aspect anatomopathologique peuvent être suggestifs du diagnostic mais sont non spécifiques. Aussi, la démarche diagnostique d'une PINS repose essentiellement sur l'exclusion des autres pneumopathies interstitielles et sur la discussion multidisciplinaire.

La majorité des patients atteints de PINS sont symptomatiques. La dyspnée et la toux sont le plus souvent rapportées (68 à 100% des cas et 33 à 91% des cas respectivement) (Belloli 2016) mais les signes généraux comme la perte pondérale ou la fièvre ne sont pas rares (Travis 2008).

L'aspect scannographique peut être suggestif de PINS mais il ne permet pas d'écarter avec fiabilité son principal diagnostic différentiel, la PIC . L'agrément inter-radiologue pour le diagnostic de PINS est insuffisant (Walsh 2016) et des séries de biopsies pulmonaires chirurgicales montrent qu'un aspect de PINS au scanner correspond en anatomopathologie à de la PIC dans environ 40% des cas (Sumikawa 2014).

En anatomopathologie, une PINS se caractérise d'abord, et à l'opposé de la PIC, par une répartition homogène des lésions. Celles-ci associent à des degrés divers fibrose et inflammation interstitielle. AL Katzenstein a proposé trois types (cellulaire, mixte cellulaire et fibreux, fibreux pur). Cette classification a ensuite été simplifiée en cellulaire ou fibreux (Nicholson 2000). Les formes cellulaires sont de meilleur pronostic mais les formes fibreuses sont plus fréquentes et représenteraient 80% des cas. L'infiltrat inflammatoire est constitué de lymphocytes et de plasmocytes. La fibrose quand elle est présente est uniforme, de même âge dans toute la biopsie. L'architecture alvéolaire est préservée. Le rayon de miel et les foyers fibroblastiques sont discrets ou absents mais des bronchioectasies peuvent s'observer.

Il n'y a pas de recommandations concernant les indications à un prélèvement anatomopathologique en cas de suspicion de PINS mais il est habituel de le considérer comme essentiel si le contexte est idiopathique, et inutile si la PINS est associée à une connectivité (Belloli 2016).

	PINS idiopathique	FPI
Âge de survenue	50 ans	70 ans
Ratio Hommes/Femmes	1/2	1,5/1 à 4/1
Association au tabagisme	non	Oui (60-80% de fumeurs)
Scanner	Verre dépoli et Réticulations Distribution péribronchovasculaire Bronchectasies par traction et Pas/Peu de rayons de miel	Réticulations sous-pleurales Rayons de miel Pas/Peu de verre dépoli
LBA typique	Lymphocytaire et neutrophilique	neutrophilique
Traitement	Corticoïdes et immunosuppresseurs	Pirfenidone, nintedanib

**Tableau 48 : Comparaison schématique entre Fibrose Pulmonaire Idiopathique et
Pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique .**

- Le concept d'IPAF : Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features :

En 2015 un groupe de travail issue de l'ATS et l'ERS a proposé une nouvelle nomenclature et de nouveaux critères définissant les patients présentant une PID associés a des signes auto-immuns, Une IPAF n'est donc pas en réalité une maladie nouvellement inventée, il s'agit d'une classification utile pour identifier un sous-groupe mal connu de patients porteurs de pathologie interstitielle et qui se situent à l'interface entre connectivites et maladie idiopathique. Le concept même d'IPAF est un concept en mouvement, dynamique, destiné à se modifier.

V. Traitement :

1. But :

- Limiter l'inflammation et la fibrose.
- Ralentir la progression des fibroses.
- Améliorer l'espérance de vie, la fonction respiratoire et la qualité de vie.
- Prévenir le risque d'exacerbation aigue.
- Obtenir une stabilisation ou une détérioration moindre de l'atteinte Pulmonaire

2. Moyens :

2.2 Traitements médicaux :

a) Corticoïde :

Il n'y a pas d'étude randomisée contre placebo évaluant l'efficacité des corticoïdes dans les PID fibrosante , La réponse aux corticoïdes était associée à quatre facteurs :

- Un âge plus jeune.
- Une fonction respiratoire plus altérée.
- Un score anatomopathologique de cellularité plus élevé.
- Un score tomodensitométrique d'aspect « en verre dépoli » plus élevé [68].

Dans le cadre de FPI des études (non contrôlées, anciennes et de faible effectif) n'ont pas montré d'amélioration de la survie des patients traités par corticothérapie [68]. Il n'y a donc pas d'indication à une corticothérapie systémique. Dans de rare cas, les corticoïdes peuvent être utilisés en tenant compte des bénéfices/risques pour la prise en charge de la toux, des exacerbations de FPI ou dans le cadre de soins de palliative. Lors des exacerbations de FPI, les corticoïdes en bolus de fortes doses pourraient être efficaces [49].

Des études ayant évalué l'effet de la corticothérapie associée à un traitement immunomodulateur (par exemple, azathioprine ou cyclophosphamide) sur la survie des patients ne permettent pas de recommander cette association dans le traitement de la FPI.

Une corticothérapie orale ne dépassant pas 10mg/j de prednisone est parfois proposée pour son effet sur la toux lorsqu'elle est invalidante [69]. La corticothérapie à posologie élevée est proposée en cas d'exacerbation aiguë.

Dans le cadre de PINS le traitement repose sur la corticothérapie orale et les immunosuppresseurs. Son indication et ses modalités dépendent du contexte étiologique et de la sévérité de la maladie. Il est parfois possible d'opter pour une seule surveillance en cas de forme peu sévère et stable d'autant que les molécules employées exposent à des effets indésirables (Bradley 2008). Des études rétrospectives et des avis d'experts sont les seules données disponibles car à ce jour aucun essai randomisé dédié à la PINS n'est venu valider la stratégie thérapeutique. Le taux de réponse rapporté dans la littérature se situe autour de 30% pour la PINS idiopathique et pourrait être meilleur en cas PINS avec auto-immunité (Nunes 2015).

La posologie et la durée optimales de la corticothérapie systémique ne sont pas connues. Le risque de rechute pourrait être associé à une posologie initiale faible en corticoïdes et une durée de traitement trop brève (Lee 2012). Aussi, il est généralement suggéré une dose initiale de corticoïdes entre 0,5 et 1 mg/kg/j pendant 4 à 6 semaines, suivie d'une décroissance progressive jusqu'à sevrage après 6 à 18 mois de traitement, à adapter à la réponse (Park 2009, Lee 2012). Des bolus intraveineux de 1 g par jour pendant 3 jours sont parfois proposés pour les formes sévères (Flaherty 2001).

Pour la sarcoïdose le traitement fait régresser les lésions granulomateuses et leurs conséquences. Il pourrait réduire ou empêcher la progression vers la fibrose. Il est inefficace sur la fibrose une fois installée, le traitement de choix est la corticothérapie systémique orale

avec une posologie de 0,5–1 mg/kg/j de prednisone. La décroissance se fait par paliers de 6 semaines à 3 mois selon la réponse et la tolérance. La décroissance doit être particulièrement attentive autour de la posologie de 10 mg/j.

Dans la PHS Le traitement repose sur l'éviction ou la réduction de l'exposition antigénique et accessoirement sur la corticothérapie par voie systémique qui est considérée comme le traitement de référence malgré que celle-ci ne semble pas modifier significativement l'évolution de la maladie [70].

A l'heure actuelle, pour la majorité des auteurs, les corticoïdes par voie générale sont indiqués uniquement dans les formes récentes sévères, hypoxémiantes, à une posologie initiale de 40-60 mg/jour. Mais, ils ne sont pas une alternative à l'éviction antigénique.

Concernant les connectivites, le traitement de la polyarthrite rhumatoïde n'a pas bénéficié d'essai randomisé contrôlé, permettant d'émettre des recommandations quant à un traitement spécifique ou encore une stratégie thérapeutique optimale de la PR-PID. Actuellement, une corticothérapie générale associée à un agent immunosuppresseur reste l'un des traitements de référence. un profil de type PINS, plutôt inflammatoire, sera plus susceptible de répondre à une association corticostéroïde – immunosuppresseurs qu'un profil de type PIC qui correspond à un processus fibrotique non réversible et progressif .

La place des corticoïdes reste non codifié dans la sclérodermie-PID, Les fortes doses de corticoïdes sont non recommandées par crainte du développement d'une crise rénale. Il n'est pas recommandé d'administrer des doses de corticoïdes supérieures à 10 mg/j chez les patients présentant une pneumopathie interstitielle fibrosante dans la sclérodermie, sauf cas particulier (hémorragie intra-alvéolaire menaçante par exemple) .

b) Immunosuppresseur :

Les traitements immunosuppresseurs (cyclophosphamide, azathioprine) sont révélés peu efficaces, mais les essais thérapeutiques ont porté sur des effectifs faibles, avec une puissance statistique insuffisante, et n'ont pas reposé sur les critères diagnostiques histopathologiques actuels.

✓ Azathioprine :

Le traitement conventionnel par les corticoïdes éventuellement associés à Azathioprine recommande naguère, est peu ou pas efficace.

- L'étude PANTHER conduite par le NIH (National Institutes of Health) a comparé la triple association corticoïdes, azathioprine et N-acétylcystéine, à la N-acétylcystéine seule, et à un placebo.
- L'étude a été interrompue de façon précoce devant la mise en évidence d'une surmortalité dans le groupe traité par la triple association par rapport au groupe placebo.
- survie. • Ce résultat a conduit à l'arrêt de l'utilisation de la triple association [71].

✓ Cyclophosphamide :

Le traitement immunosuppresseur par cyclophosphamide n'apporte pas de bénéfice de

Dans la FPI Il n'y a pas eu d'étude avec le cyclophosphamide mais il n'est pas recommandé d'utiliser ce médicament sauf peut-être au cours d'exacerbation en prenant en compte le rapport bénéfice/risque[49].

c) Les antifibrosants :

✓ La pirfénidone [49] :

La pirfénidone est un médicament qui a la propriété d'inhiber in vitro la prolifération des fibroblastes et leur production de TGF-1 et de PDGF (deux facteurs pro-fibrosants) mais aussi avec des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes.

La pirfénidone ralentit le déclin de la fonction respiratoire, évalué par la mesure de la capacité vitale forcée, et améliore la survie sans progression.

Les effets indésirables digestifs (nausées, vomissements) et cutanés (photosensibilité, rash) sont fréquents et entraînent rarement l'arrêt du médicament d'autant qu'il est possible de moduler la dose du médicament en fonction de la tolérance

✓ Nintédanib :

Le nintédanib, est un inhibiteur de tyrosine kinase inhibant notamment les récepteurs du PDGF (PDGFR)-alpha et -bêta, du fibroblastgrowth factor (FGFR)-1, -2 and -3, du VEGF (VEGFR)-1, -2 and -3.

L'efficacité antifibrosante du nintédanib dans la FPI a été démontrée dans les études INPULSIS 1 et INPULSIS 2, deux études internationales de phase III comparant le nintédanib 150 mg 2 fois par jour au placebo pendant 52 semaines , Le nintédanib diminuait de 50% environ le déclin annuel de la CVF par rapport au groupe placebo, diminuait la probabilité de survenue d'une exacerbation aigüe dans une des deux études.

	Pirfenidone	Nintedanib
Contre indication	angio-oedème avec la pirféridone	Hypersensibilité au nintédanib, à l'arachide ou au soja
Prudence		MTE, coronarien, Ulcère GD
Modalités de prises	9 gel à 267 mg/j ou 3 cp à 801 mg/j	2 gels à 150 mg ou 100mg/j
Effets secondaires	Photosensibilité (UVA UVB) Nausée/perte d'appétit Fatigue/vertige	Diarrhée
Insuffisance rénale	Clairance > 30 ml/min	Clairance > 30 ml/min
Insuffisance hépatique	Child-Pugh C	Child-Pugh B et C
Interactions médicamenteuses	CYP1A2: inhibiteur: fluvoxamine Ciprofloxacine, amiodarone, Inducteur: Cigarette, oméprazole	P-glycoprotéine: inhibiteur: kétoconazole, l'érythromycine ou la cyclosporine Inducteur: rifampicine

Tableau 49 : Comparaison des principales caractéristiques pratiques de la pirféridone et du nintédanib :

d) Agents limitants l'agression pulmonaire:

✓ Les Anti-oxydants :

La N-acétyl-cystéine (NAC) agent mucolytique et un précurseur du glutathion,(Lgamma- glutamyl-L-cystéinylglycine).

L'essai Panther n'a pas montré de différence significative entre NAC et placebo en termes d'évolution de la CVF à la 60^e semaine de traitement (critère principal) [72].

Il n'est pas recommandé de débiter une monothérapie par N-acétylcystéine chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI [42].

Il n'est pas recommandé d'associer N-acétylcystéine et pirfénidone [42].

✓ Anti RGO :

Les études rétrospectives sur les patients FPI semblent montrer un bénéfice en termes de survie lors de la prise de traitement par IPP ou lors de cure chirurgicale de hernie hiatale. Par contre, les études réalisées à partir des bras placebo des études prospectives (CAPACITY, ASCEND et INPULSIS1 et 2) ne rapportent pas de différence de déclin de la CVF ou de mortalité en fonction du traitement. En revanche, les taux d'hospitalisation et d'infection pulmonaire étaient plus élevés dans le groupe traité par anti-sécrétoire gastrique [49].

✓ Anticoagulants :

Une étude récente de phase 3, a été arrêtée précocement en raison d'une surmortalité dans le bras des patients FPI traités par warfarine par rapport au bras placebo. Il est recommandé de ne pas traiter la fibrose des patients FPI par des anti vitamines K. Par contre, les patients ayant une indication à des AVK pour une cause cardio-vasculaire et présentant une FPI, ne doivent pas l'arrêter. Il n'y a pas de données interprétables avec les nouveaux antithrombotiques oraux ou avec les HBPM [49].

e) **Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline :**

Les études in vitro argumentent pour un rôle néfaste de l'endothéline au cours des processus fibrosants pulmonaires. Cependant les études cliniques randomisées contre placebo n'ont pas montré de bénéfice sur l'évolution de la FPI lorsque les patients recevaient du Bosentan ou du Macitentan voire il existait une surmortalité avec un traitement par Ambrisentan. Il est donc recommandé de ne pas traiter les patients FPI avec de l'Ambrisentan.

2.3 **Traitements non médicaux :**

a) **Transplantation pulmonaire :**

La transplantation pulmonaire est une option de traitement proposée à certains patients selon divers critères incluant l'âge, la sévérité, les comorbidités, les antécédents chirurgicaux, le contexte psycho-social et les dépendances [73].

De nos jours, la greffe est le seul traitement permettant une augmentation significative de la survie des patients atteints de FPI avec une médiane de survie post-transplantation pulmonaire de 4,5 ans (Kistler et al. 2014).

Il n'est pas clair qu'il existe un bénéfice entre la transplantation uni-pulmonaire et bi-pulmonaire. Il semble que les patients FPI transplantés en uni-pulmonaire décèdent plus de cancer broncho-pulmonaire sous médicament anti-rejet que les transplantés bi-pulmonaires [49].

b) **Oxygénothérapie au long cours à domicile (OLD) :**

Il est courant que dans une population de PID fibrosante, le syndrome restrictif associé aux troubles de diffusion des gaz induise une hypoxémie. L'hypoxémie est tout d'abord visible à l'effort lorsque la consommation d'O₂ est augmentée, puis au repos dans les cas plus sévères. L'hypoxémie prolongée peut avoir des répercussions néfastes pour les patients ; elle favorise l'apparition d'une HTP, d'une inflammation systémique et de dysfonctions musculaires (Kent et al. 2011). Pour pallier à ces hypoxémies, une oxygénothérapie de déambulation (ou oxygénothérapie à l'effort) et/ou de longue durée (au repos et à l'effort) peut être prescrite.

La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande la prescription d'une oxygénothérapie de longue durée chez les patients atteints de pneumopathies interstitielles lorsque la PaO₂ au repos est inférieure à 60mmHg (Haute Autorité de Santé 2012a, 2012b).
En cas de

désaturation à l'effort isolé, l'oxygénothérapie de déambulation est recommandée si la PaO₂ est inférieure à 60mmHg et/ou la SpO₂ est inférieure à 90% lors d'un test d'effort.

c) **Réhabilitation respiratoire :**

La réhabilitation respiratoire (RR) est une intervention multidisciplinaire qui comprend du réentraînement à l'effort et de l'éducation thérapeutique visant à réduire les symptômes, améliorer les capacités fonctionnelles et améliorer la qualité de vie des patients, dans le but de les aider à mieux gérer la maladie chronique (Nici et al. 2006).

La prescription d'une RR est recommandée pour la majorité des patients atteints de PID fibrosante et notamment de FPI, présentant une limitation de leur capacité à l'exercice (Cottin et al. 2013; Raghu et al. 2011; Nici et al. 2006; Spruit et al. 2013).

A court terme, la RR permet une diminution de l'essoufflement, une amélioration de la TDM et de la qualité de vie. La faible quantité d'études et la diversité des résultats ne permettent pas encore de statuer sur les bénéfices à long terme de la RR des patients PID (Dowman et al. 2014).

d) **Mesure non spécifique :**

- Arrêt du tabac :
 - Constitue un véritable traitement dans certaines formes (bronchiolite pulmonaire- pneumopathie interstitielle; histiocytose langerhansienne).
 - Sa persistance constitue un facteur de corticorésistance.
- Mesures préventives :
 - Vaccination antigrippale.
 - Vaccination anti pneumococcique.
 - Diminuer l'exposition aux facteurs d'agression respiratoire: nuisances industrielles et environnementales.

2.4 Indications :

Dans notre série, on a noté les résultats suivants :

- 12 patients étaient traités par corticothérapie par voie orale soit 60%.
- Un cas de fibrose pulmonaire idiopathique était traité par corticothérapie et immunosuppresseur.
- 1cas de Lupus était traité par cyclophosphamide et azathioprine .
- 5 % des patients avec PR ont été traités par Methotrexate .
- patients ayant nécessité une oxygénothérapie au long cours sont 10%.

Dans la série de Dia kane [27], on a noté les résultats suivants :

- 45 patients étaient traités par corticothérapie par voie orale soit 62,5 %.
- 8 patients avaient nécessité une oxygénothérapie au long cours à domicile soit 11.43 %.

Dans la série de Hariz [26], on a noté les résultats suivants :

- 25 patients étaient traités par corticothérapie par voie orale soit 53 %.
- 6 cas traités par le traitement immunosuppresseur à base de cyclophosphamide.

VI. Evolution et pronostic :

L'évolution et le pronostic des différents PID fibrosantes diffèrent selon l'étiologie.

La FPI est une maladie évolutive et irréversible dont 40% des patients décèdent d'insuffisance respiratoire mais la vitesse de progression est difficile à prédire.

Des facteurs de mauvais pronostic ont été identifiés :

- l'âge avancé,
- le sexe masculin,
- le tabagisme,
- la dégradation rapide des EFR (diminution de 10% de la valeur absolue ou relative de la CV forcée en 6 mois, de 15% de la DLCO de la valeur absolue ou relative en 6 mois, une désaturation au test de marche de 6 min ou une diminution de 50 m de la distance parcourue),
- la présence de polynucléaires au LBA,
- l'ampleur des loci fibroblastiques.

Il est donc recommandé d'évaluer le pronostic d'un patient FPI lors du diagnostic en fonction de l'importance de la dyspnée, de l'EFR (CVF, DLCO), de la SpO₂ en fin de test de marche de 6 minutes, de l'étendue de l'aspect en rayon de miel sur TDM, de ePAPs, et à l'aide d'un score (type score GAP index associant le sexe, l'âge, la CV et la DLCO), et au cours du suivi, en fonction de l'évolution des symptômes, de la CVF, de la DLCO, et ePAPs ou fibrose sur le TDM [49].

Une exacerbation aigue (EA) de la FPI peut survenir à n'importe phase de la maladie Elles se caractérisent par une aggravation de la fonction respiratoire en quelques jours à quelques semaines aboutissant à une insuffisance respiratoire aigue de pronostic très sombre ; Des critères diagnostiques d'une exacerbation aiguë réunissent les points suivants [74]:

- Diagnostic antérieur ou actuel de FPI,
- Aggravation inexplicée de la dyspnée depuis moins d'un mois,
- Infiltrats pulmonaires de novo sur une TDM thoracique (verre dépoli bilatéral de novo ou consolidations surajoutés à des images préexistantes de réticulations ou de rayon de miel compatible avec un aspect de pneumopathie interstitielle commune (PIC),
- Aggravation non totalement expliquée par une insuffisance cardiaque ou une surcharge hydrosodé.

Elle nécessite une hospitalisation. Le traitement n'est pas codifié mais il est proposé de faire de fortes doses de corticoïdes. Devant la gravité des patients et en absence de preuve contraire, il est possible de faire du cyclophosphamide [49].

Dans notre série l'évolution favorable était marquée par une stabilité chez 8 patients soit 16% (1cas de sarcoïdose,1 cas de sclérodermie ,1 cas de FPI ,5 cas de fibrose indéterminée).

L'évolution défavorable était marquée par une aggravation chez 12 patients soit 60%, dont 2 décès (10%) survenue en milieu hospitalière.

Conclusion :

Diverses entités sont maintenant bien individualisées au sein des PID chroniques fibrosantes. Diagnostiquer avec précision chacune d'entre elles revêt un intérêt pratique important, puisque chacune présente des caractéristiques bien identifiées en ce qui concerne le choix du traitement, la réponse attendue à la thérapeutique, le pronostic, et les contextes étiologiques à rechercher. Dans notre étude nous constatons que la FPI est la principale cause de PID chroniques fibrosantes.

La prise en charge nécessite un interrogatoire et un examen clinique minutieux et méthodiques à la recherche principalement de signes évoquant une maladie de système. À savoir qu'adresser tardivement un patient à un pneumologue est susceptible de retarder le diagnostic et la prise en charge de la PID chronique fibrosante.

Indispensable dans la conduite du diagnostic d'une PID chronique fibrosante, l'analyse du scanner thoracique de haute résolution s'intègre dans une approche multidisciplinaire et dynamique qui implique le clinicien, le radiologue, ainsi que le chirurgien et l'anatomopathologiste lorsqu'une biopsie est pratiquée.

Une IPAF (Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features) n'est pas une maladie nouvellement inventée, il s'agit d'une classification utile pour identifier un sous-groupe mal connu de patients porteurs de pathologie interstitielle et qui se situent à l'interface entre connectivites et maladie idiopathique.

Malgré un bilan exhaustif et une discussion multidisciplinaire, il est fréquent (jusqu'à 20 à 30% des patients) qu'on ne puisse classer une PID fibrosante selon la classification actuelle.

Enfin devant la découverte d'une PID, une enquête étiologique minutieuse s'impose ainsi qu'une prise en charge précoce afin de prévenir l'évolution vers la fibrose pulmonaire et l'insuffisance respiratoire chronique.

ANNEXES

Nom Et prénom	Age	sexe	nbr d'hosp	Déb- ut De la mal adie	adr esse	Pro fess- ion	Ha- bitu- -de De vie	AT- CD s	Cau- ses de fib- rose	Cli- n- iqu- e Rév- - état eur	Fns Crp	Spi- ro Cds	Ttx tdm typ e	Trt De Fon- d	tdm 6 min	Ech- - oco eur et pap- -s

Référence bibliographique

1. Krishna R, Chapman K, Ullah S. Fibrose pulmonaire idiopathique. Mis à jour le 16 août 2020. Dans : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Janvier 2021. Consulté le 15 juin 2021.
2. Fibrose pulmonaire idiopathique. [L'Internet]. Bethesda (MD) : site Web de l'Institut national du cœur, des poumons et du sang. www.nhlbi.nih.gov/health-topics/idiopathic-pulmonaire-fibrosis. Consulté le 15 juin 2021.
3. À propos de la fibrose pulmonaire idiopathique. Fondation de la fibrose pulmonaire idiopathique ; 2018. <https://ipffoundation.org/support-ipf-research-donate-now/>. Consulté le 15 juin 2021.
4. Fibrose pulmonaire idiopathique. Medline Plus. Consulté le 30 avril 2021. <https://medlineplus.gov/genetics/condition/idiopathic-pulmonaire-fibrosis/>.
5. Baucom M. IPF : Des statistiques, des faits et vous. Ligne de santé. www.healthline.com/health/managing-idiopathic-pulmonaire-fibrosis/ipf-facts. Consulté le 1er mai 2021.
6. Sauleda J, Nunez B, Sala E, Soriano JB. Fibrose pulmonaire idiopathique : épidémiologie, histoire naturelle, phénotypes. *Med Sci*. 2018;6(4):110.
7. Fabrellas EF, Sánchez RP, Abad CS, Samper GJ. Pronostic et suivi de la fibrose pulmonaire idiopathique. *Med Sci (Bâle)*. 2018;6(2):51.
8. Association pulmonaire américaine. Types et causes de fibrose pulmonaire. www.lung.org/lung-health-and-diseases/lung-disease-lookup/pneumo-fibrosis/introduction/types-causes-and-risk-factors.html. Consulté le 15 juin 2021.
9. Zaman T, Lee JS. Facteurs de risque pour le développement de la fibrose pulmonaire idiopathique : une revue. *Curr Pulmonol Rep* . 2018;7(4):118-125.
10. Godfrey AMK. Fibrose pulmonaire idiopathique (IPF). L'essentiel de la pratique, le contexte, la physiopathologie. Medscape. Mis à jour le 15 juillet 2019. <https://emedicine.medscape.com/article/301226-overview#a6>. Consulté le 28 avril 2021.
11. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Fibrose pulmonaire idiopathique. *Lancette* . 2017;389(10082):1941-1952.
12. King TE Jr. Manifestations cliniques et diagnostic de la fibrose pulmonaire idiopathique. À jour. Mis à jour le 21 mars 2021. www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-idiopathic-pulmon-fibrosis?search=IPF&source=search_result&selectedTitle=2~56&usage_type=default&display_rank=2#H13566478. Consulté le 28 avril 2021.
13. IPF. Site Web de la Fondation IPF. 2020. <https://ipffoundation.org/>. Consulté le 28 avril 2021.
14. Richeldi L. Fibrose pulmonaire idiopathique : défis actuels et perspectives futures. *Eur Respir Rev* . 2013;22(128):103-105.
15. Rafii R, Juarez MM, Albertson TE, Chan AL. Un examen des thérapies actuelles et nouvelles pour la fibrose pulmonaire idiopathique. *J Thorac Dis* . 2013;5(1):48-73.

16. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. Une déclaration officielle ATS/ERS/JRS/ALAT : fibrose pulmonaire idiopathique : lignes directrices fondées sur des données probantes pour le diagnostic et la prise en charge. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788-824.
17. PulmonaryFibrosisMD.com. Stades de la fibrose pulmonaire idiopathique. <http://pneumofibrosismd.com/stages-of-idiopathic-pulmon-fibrosis/>. Consulté le 1er juin 2021.
18. King TE Jr. Traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique. À jour. Mis à jour en avril 2021. www.uptodate.com/contents/treatment-of-idiopathic-pulmon-fibrosis?search=%20IPF&source=search_result&selectedTitle=1~52&usage_type=default&display_rank=1. Consulté le 1er mai 2021.
19. Vega-Olivo M, Criner GJ. Fibrose pulmonaire idiopathique : un guide pour les infirmières praticiennes. *Infirmière Pratique*. 2018;43(5):48-54.
20. Emmons E. Qu'est-ce que la bronchectasie de traction ? Medscape. Mis à jour le 15 septembre 2020. www.medscape.com/answers/296961-7030/what-is-traction-bronchiectasis. Consulté le 1er juin 2021.
21. Cottin V, Richeldi L. Preuves négligées dans la fibrose pulmonaire idiopathique et l'importance d'un diagnostic et d'un traitement précoces. *Eur Respir Rev*. 2014;23:106-110.
22. Lee J. Fibrose pulmonaire idiopathique. Site Web du Manuel Merck pour les professionnels de la santé. Mis à jour en septembre 2029. www.merckmanuals.com/professional/pulmon-disorders/interstitial-lung-diseases/idiopathic-pulmon-fibrosis. Consulté le 27 avril 2021.
23. Aryal S, Nathan S. Une mise à jour sur les médicaments émergents pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2018;23:2:159-172.
24. Hughes G, Toellner H, Morris H, et al. Expériences réelles : la pirfénidone et le nintédanib sont des traitements efficaces et bien tolérés pour la fibrose pulmonaire idiopathique. *J Clin Med* . 2016;5(9):78.
25. Fujimoto H, Kobayashi T, Azuma A. Fibrose pulmonaire idiopathique : traitement et pronostic. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* . 2015;9(1):179-185.
26. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. Un essai de phase 3 de la pirfénidone chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique. *N Engl J Med* . 2014;370:2083-2092.
27. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacité et sécurité du nintédanib dans la fibrose pulmonaire idiopathique. *N Engl J Med* . 2014;370:2071-2082.
28. Notice Ofev (nintédanib). Ridgefield, Connecticut : Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc ; 2019.
29. Notice Esbriet (pirfénidone). San Francisco, Californie : Genentech Inc ; 2016.
30. Quinn C, Wisse A, Manns ST. Évolution clinique et prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique. *Multidiscip Respir Med* . 2019;14:35.
31. Raghu G, Richeldi L. Approches actuelles de la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique. *Respir Med*. 2017;129:24-30.