

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



جامعة أبي بكر بلقايد
كلية الطب
د.ب.بن زرجب – تلمسان

DEPARTEMENT DE MEDECINE

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Thème :

**Place des Pneumopathies Interstitielles Diffuses
dans le service de Pneumophtisiologie du CHU Tlemcen
de janvier 2018 à décembre 2022.**

Réalisé par :

- ✓ *Haroun NASRI.*
- ✓ *Merouane Ahmed El Hadi ZETTAM.*
- ✓ *Abdelhakim GHEFFARI.*

Encadreur : Dr BENAMMAR S.

Maître Assistant et Chef de service de Pneumophtisiologie.

Année universitaire 2023-2024.

Dédicaces et Remerciements

À nos chères familles Gheffari, Nasri et Zettam,

À nos chers parents,

C'est pour vous.

Vos encouragements infaillibles et votre soutien sans faille ont été la lumière qui a illuminé nos chemins tout au long de cette aventure académique. À vous, on dédie ces réalisations avec gratitude et amour.

On rend grâce à Allah, le Tout-Puissant, pour sa guidance et sa miséricorde qui nous ont accompagné à chaque étape de ce parcours.

Nos plus sincères remerciements vont au Service de pneumophtisiologie du CHU Tlemcen, spécialement au distingué Dr. Benammar, pour son mentorat précieux et son dévouement sans égal envers ses étudiants. Un merci particulier également aux secrétaires ; Zaki, Karima et Khadidja pour leur soutien logistique et leur assistance précieuse.

« À tous ceux qui ont croisé nos chemins et contribué, de près ou de loin, à cette réussite, on vous adresse notre reconnaissance éternelle ».

Sommaire

Dédicaces et Remerciements	I
Sommaire	II
Liste des figures	V
Liste des tableaux et des graphes	VII
PREMIER CHAPITRE : Récapitulation théorique sur les PID	1
I. Introduction sur la pneumopathie interstitielle diffuse	1
II. Définition de la Pneumopathie Interstitielle Diffuse.....	2
II.1. Définition générale de l'interstitium.....	2
II.2. Définition de l'interstitium pulmonaire.....	2
III. Historique de la Pneumopathie Interstitielle Diffuse.....	3
IV. Epidémiologie.....	3
V. Physiopathologie des pneumopathies interstitielles diffuses.....	5
V.1. La fibrose pulmonaire.....	5
V.2. Mécanismes.....	6
VI. Classification des pneumopathies interstitielles diffuses.....	9
VI.1. Les PID associées à des causes connues.....	10
VI.2. Les PID idiopathiques.....	10
VI.2.1. PID aiguës/subaiguës.....	11
VI.2.2. PID chroniques fibrosantes.....	11
VI.2.3. PID liées au tabagisme.....	11
VII. Facteurs déclenchants et Étiologies	11
VII.1. PID de cause connue	12
VII.1.1. Proliférations néoplasiques	12

VII.1.2. Causes infectieuses	14
VII.1.3. Causes hémodynamiques	14
VII.1.4. Exposition environnementale et professionnelle.....	14
VII.1.5. Les pneumopathies médicamenteuses.....	16
VII.1.6. PID au cours des connectivites	16
VII.2. PID de cause inconnue	17
VII.2.1. PID au cours de sarcoïdose.....	17
VII.2.2. PID idiopathiques (PID-i)	18
VII.3. Pneumopathies interstitielles diffuses aiguës	26
VII.3.1. Les Pneumopathies Interstitielles Diffuses Aiguës (PIDA) idiopathiques à éosinophiles.....	28
VII.3.2. Les pneumopathies interstitielles aiguës idiopathiques.....	29
VIII. Démarche diagnostique devant une PID subaiguë ou chronique.....	29
VIII.1. Interrogatoire.....	29
VIII.2. Examen physique.....	30
VIII.3. Regroupements syndromiques	30
VIII.4. Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR).....	30
VIII.5. Biologie	31
VIII.6. La tomodensitométrie (TDM) à haute résolution	32
VIII.7. Apport de l'histologie.....	32
VIII.8. Synthèse diagnostique	34
IX. Diagnostique différentiels des Pneumopathies Interstitielles Diffuses....	35
IX.1. Diagnostics différentiels selon les classes de PID.....	37
IX.1.1 PID de causes inconnues	37
IX.1.2. PID de causes connues	40

IX.1.3. Diagnostics différentiels des PID aiguës et subaiguës.....	41
X. Les Complications des Pneumopathies Interstitielles Diffuses	42
XI. Pronostic des Pneumopathies Interstitielles Diffuses	46
XII. Prise en charge et traitement des PID	47
XII.1. Traitement médicamenteux	48
XII.2. Mesures non médicamenteuses	49
XII.3. Discussion et perspectives	50
DEUXIÈME CHAPITRE : Étude statistique rétrospective des PID au niveau de CHU Tlemcen	51
I. Objectifs.....	51
II. Matériels et méthode	51
III. Résultats	52
IV. Discussion	58
V. Conclusion	60
RÉFÉRENCES	61

Liste des figures

Figure 1. Échange gazeux au niveau alvéolaire.....	1
Figure 2. L'interstitium pulmonaire.....	2
Figure 3. Classification des pneumopathies interstitielles diffuses.....	9
Figure 4. Aperçu des maladies pulmonaires interstitielles (parenchyme diffus) et de leurs voisins	11
Figure 5. Scanner thoracique montre un distorsion et déplacement de fissures Δ , et une irrégularité bronchique avec de bronchiectasie $\bigcirc$	18
Figure 6. TDM : Présence d'anomalies réticulaires (petites flèches blanches pleines en (A), nid d'abeille (longues flèches noires) dans la distribution basale sous-pleurale ainsi que des bronchectasies de traction (petites flèches noires) sur les clichés axiaux (A à C), sagittaux (D) et coronaux (C).....	20
Figure 7. TDM : NSIP-fibrotique et modèles mixtes chez différents patients. (A) L'image HRCT chez un patient atteint de sclérose systémique montre des lésions réticulaires sans prédominance sous-pleurale définie - NSIP fibrotique. (B) l'image HRCT axiale d'un autre patient montre des anomalies réticulaires, avec image en vers dépolie et des bronchectasies de traction dans la distribution péri-bronchovasculaire et sous-pleurale, indiquant une NSIP mixte ; (C) Image HRCT axiale chez un patient présentant un modèle de NSIP qui a présenté une détérioration clinique, montre qu'en plus des lésions réticulaires et des bronchectasies de traction, il y a des lésions réticulaires et des bronchectasies de traction. Il y a une consolidation péri-bronchovasculaire avec épargne sous-pleurale immédiate (modèle cellulaire et fibrotique mixte).....	22
Figure 8. (A) L'image CT axiale montre une opacité en vers dépolie prédominante dans les lobes moyens et inférieurs droits ; (B) L'image Axiale HRCT montre une réticulation associée dans le lobe inférieur ; (C) L'image Axiale HRCT montre de subtiles anomalies GGO, anomalies réticulaires et des petites modifications kystiques dans les lobes moyen et inférieur.....	23
Figure 9. (A) L'image HRCT axiale montre des nodules centro-lobulaires mal définis dans le poumon droit. (B) L'image HRCT axiale montre Des observations concomitantes telles que des bulles sous-pleurales et un emphysème centro-lobulaire. (C) L'image HRCT axiale montre des zones de piégeage de l'air (astérisques) ; (D) L'image Axiale HRCT montre un épaississement de la paroi bronchique. (E) L'image Axiale HRCT	

zoomée montre des nodules mal définis en vers dépoli et centro-lobulaires sans aucune fibrose.....	24
Figure 10. A) image tomodensitométrique axiale pulmonaire montre des zones parcellaires d'opacité en vers dépoli dans les régions péri-bronchovasculaires et sous-pleurales ; (B) l'image Axiale HRCT d'un autre patient montre une consolidation péri-bronchovasculaire et une opacité en vers dépoli. On observe également un épanchement pleural droit ; (C) L'image Axiale HRCT chez un autre patient montre une consolidation au niveau de la plèvre avec un opacité en vers dépoli central (signe de l'atoll).....	25
Figure 11. A) L'image Axiale HRCT montre des nodules mal définis de distribution péri-bronchovasculaire ; (B) Quelques kystes bien définis à paroi mince sont également observés dans une distribution similaire sur les coupes inférieures.....	26
Figure 12. Biopsies d'éperons de divisions bronchiques, en endoscopie.....	32
Figure 13. Biopsies transbronchiques (BTB) à la pince en endoscopie	33
Figure 14. Ponction d'adénopathies médiastinales transmuraux à l'aiguille échoguidée sous bronchoscopie.....	33
Figure 15. Diagramme explicatif de la synthèse diagnostique.....	34
Figure 16. Représentation schématique du diagnostic différentiel du type histologique : usual interstitial pneumonia (UIP).....	36
Figure 17. Pneumopathies interstitielles (PI) ayant un risque élevé (rouge) ou faible (vert) d'évoluer sous forme de PI fibrosante progressive.....	43
Figure 18. TDM thoracique chez une patiente atteinte de pneumopathie interstitielle fibrosante progressive dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde. Séries de clichés axiaux apicaux (A, C, E) et basaux (B, D, F) lors de la pose du diagnostic (A, B), après 3 ans (C, D) et après 5 ans (E, F). Ils révèlent une fibrose pulmonaire avec réticulations croissantes, bronchectasies par traction et lésions en rayon de miel.....	45
Figure 19. Place du traitement immunosuppresseur et antifibrotique dans la prise en charge des pneumopathies interstitielles (PI).....	49

Liste des tableaux et des graphs

Chapitre 1.

Tableau 1. Illustration des classes majeures des PID et leurs manifestations cliniques.....	19
Tableau 2. Bilans sanguins demandé selon les maladies suspectées.....	31
Tableau 3. Nomenclature des pneumopathies interstitielles diffuse idiopathiques et leur correspondances histopathologiques.....	35
Tableau 4. Types histopathologiques et leurs diagnostics différentiels cliniques	37
Tableau 5. Résumé des diagnostics différentiels des FEPP.....	38

Chapitre 2.

Graph 1. Répartition des patients selon l'âge en pourcentage.....	53
Graph 2. Répartition des patients selon le sexe en pourcentage.....	53
Graph 3. Un graph représentant le pourcentage de tabagisme dans la série.....	54
Graph 4. Un graph représentant les différents antécédents chez les patients.....	54
Graph 5. Notion d'atteinte de tuberculose chez les patients.....	55
Graph 6. Notion d'atteinte de covid19 chez les patients.....	55
Graph 7. Représentation des différents modes de révélation en plus de dyspnée chez les patients.....	56
Graph 8. Représentation des signes auscultatoire pulmonaire chez les patients.....	56
Graph 9. Représentation différentes images radiologiques observées chez les patients.....	57
Graph 10. Représentation graphique des patients ayant développés une fibrose pulmonaire.....	57
Graph 11. Taux de survie dans la série étudiée.....	58

PREMIER CHAPITRE : Récapitulation théorique sur les PID

I. Introduction sur la pneumopathie interstitielle diffuse.

La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) représente un groupe complexe de maladies pulmonaires caractérisées par une inflammation et une fibrose étendue dans le tissu interstitiel des poumons, la région située entre les alvéoles pulmonaires où se trouvent les vaisseaux sanguins et les bronchioles. Ces affections, souvent d'origine idiopathique, englobent un ensemble hétérogène de pathologies, telles que la fibrose pulmonaire idiopathique, la pneumonie interstitielle non spécifique, la pneumonie interstitielle lymphoïde, la sarcoïdose pulmonaire, la pneumopathie d'hypersensibilité, et d'autres formes moins courantes. Chacune de ces entités présente des caractéristiques distinctes en termes de présentation clinique, de progression de la maladie et de réponse au traitement.

Au fil des décennies, la compréhension de la PID a considérablement évolué, passant d'une reconnaissance initiale basée sur des syndromes cliniques à une caractérisation plus approfondie au niveau histologique et moléculaire. Les avancées dans les techniques d'imagerie pulmonaire, comme la tomodensitométrie haute résolution, ont permis une visualisation plus précise des lésions interstitielles, contribuant ainsi à un diagnostic plus précoce et plus précis. Sur le plan moléculaire, la recherche a identifié des biomarqueurs spécifiques et des voies pathologiques sous-jacentes, ouvrant des perspectives prometteuses pour des traitements ciblés et personnalisés.

Cependant, malgré ces progrès, de nombreux aspects de la PID restent encore mal compris. Les mécanismes précis déclenchant l'inflammation et la fibrose, ainsi que les facteurs qui déterminent la variabilité de la réponse au traitement, nécessitent une exploration continue. La collaboration entre cliniciens, chercheurs et scientifiques permettra de dégager de nouvelles perspectives pour améliorer les options diagnostiques, thérapeutiques et préventives dans la prise en charge de la PID.

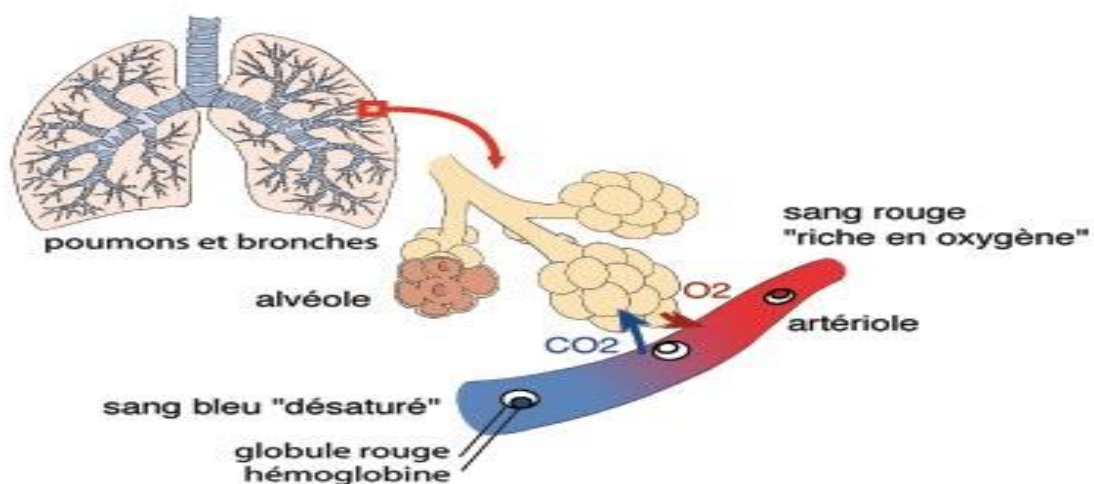


Figure 1.

II. Définition de la Pneumopathie Interstitielle Diffuse

La pneumopathie interstitielle diffuse se manifeste par une atteinte diffuse du tissu pulmonaire situé entre les alvéoles et les vaisseaux sanguins. Contrairement à d'autres affections pulmonaires plus spécifiques, la PID est caractérisée par une inflammation et une fibrose qui touchent l'ensemble du poumon, altérant ainsi la capacité d'oxygénation du sang. Les patients atteints de PID présentent souvent des symptômes tels que la dyspnée progressive, la toux sèche et persistante, et une diminution de la capacité pulmonaire. La diversité des sous-types de PID rend le diagnostic et la prise en charge clinique particulièrement complexes.

II.1. Définition générale de l'interstitium

L'interstitium désigne, de manière générale, le tissu conjonctif qui remplit les espaces entre les cellules et les organes d'un organisme. Il constitue une structure de support qui maintient l'intégrité architecturale des tissus et facilite les échanges de substances entre les cellules et les vaisseaux sanguins. L'interstitium est présent dans divers organes du corps humain, formant un réseau tridimensionnel de fibres, de protéoglycanes et de cellules.

II.2. Définition de l'interstitium pulmonaire

L'interstitium pulmonaire spécifiquement se réfère au tissu conjonctif qui compose la structure de support des poumons, entourant les petites voies respiratoires, les capillaires sanguins et les alvéoles pulmonaires. Il est crucial pour maintenir l'élasticité pulmonaire et faciliter les échanges gazeux essentiels à la respiration.

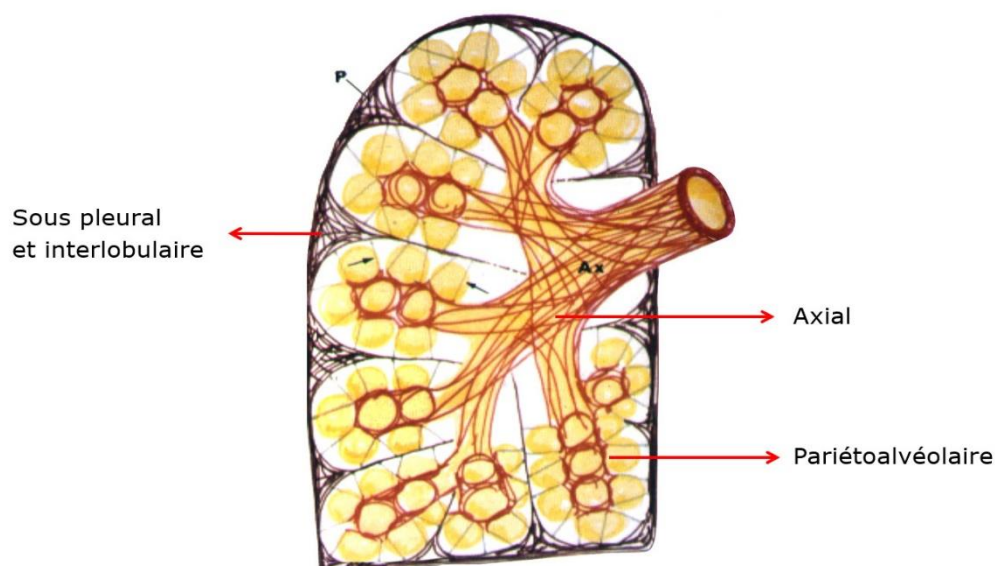


Figure 2.

III. Historique de la Pneumopathie Interstitielle Diffuse

L'histoire de la pneumopathie interstitielle diffuse (PID) trouve ses racines dans la première moitié du XXe siècle, une période où des médecins et des chercheurs ont commencé à observer des patterns cliniques distincts associés à des troubles pulmonaires diffus. Toutefois, c'est au cours des dernières décennies que des progrès significatifs ont été réalisés dans la caractérisation et la compréhension de ces affections complexes.

En 1944, le pathologiste américain Abraham Liebow a joué un rôle crucial en introduisant le terme "pneumopathie interstitielle diffuse" pour décrire un ensemble de maladies pulmonaires partageant des caractéristiques communes au niveau du tissu interstitiel. Cette classification a marqué un jalon important en fournissant un cadre conceptuel pour comprendre ces affections diverses sous un terme générique.

Depuis lors, la recherche s'est intensifiée, conduisant à l'identification de sous-types spécifiques de PID, à l'établissement de critères diagnostiques plus précis et à l'exploration approfondie des mécanismes moléculaires sous-jacents.

Au fil des décennies, les progrès dans le domaine de l'imagerie pulmonaire avancée, de la biopsie pulmonaire et des études génétiques ont considérablement contribué à une meilleure compréhension de la physiopathologie de la PID. Les techniques d'imagerie, telles que la tomodensitométrie haute résolution, ont permis une visualisation détaillée des lésions interstitielles, facilitant ainsi le diagnostic précoce et précis. Les biopsies pulmonaires ont fourni des informations cruciales sur les altérations histologiques spécifiques associées à chaque sous-type de PID.

Parallèlement, les études génétiques ont identifié des facteurs de risque et des mutations génétiques liés à certaines formes de PID, ouvrant la voie à des approches thérapeutiques plus ciblées.

Ces avancées significatives ont eu un impact considérable sur la prise en charge clinique de la PID. Les traitements, autrefois limités, se sont diversifiés grâce à une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents, permettant ainsi d'offrir des options thérapeutiques plus personnalisées. En fin de compte, ces avancées ont contribué à améliorer la qualité de vie des patients atteints de PID et ont jeté les bases d'une recherche continue visant à affiner nos connaissances et à développer de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques.

IV. Épidémiologie

L'épidémiologie des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) présente une complexité intrinsèque en raison de la diversité des maladies regroupées dans cette catégorie. Les données épidémiologiques associées à ces affections peuvent varier considérablement en fonction de plusieurs facteurs, tels que la population étudiée, les critères diagnostiques utilisés et les différences géographiques.

Les PID sont des affections relativement rares, ce qui rend la collecte de données épidémiologiques précises et complètes particulièrement délicate. Les études épidémiologiques ont souvent été limitées par la nécessité de regrouper des maladies aux caractéristiques variées sous le terme générique de PID. Cependant, il est généralement reconnu que la prévalence de ces affections tend à augmenter avec l'âge, avec une incidence plus élevée chez les individus plus âgés. Les différences dans la prévalence et l'incidence des PID peuvent également être observées selon les régions géographiques. Certains sous-types de PID, tels que la fibrose pulmonaire idiopathique, ont montré des variations dans leur distribution géographique, suggérant l'influence potentielle de facteurs environnementaux ou génétiques spécifiques à certaines zones.

Les critères diagnostiques utilisés pour identifier les PID peuvent également avoir un impact significatif sur les données épidémiologiques. Les progrès dans la caractérisation des sous-types de PID et l'établissement de critères diagnostiques plus précis ont contribué à une meilleure identification de ces affections, mais la variabilité persiste en raison de la complexité clinique et histologique de ces maladies.

La prévalence des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) est intrinsèquement liée à la diversité des maladies regroupées sous cette catégorie. Un exemple marquant de PID est l'idiopathique fibrose pulmonaire (IFP), une affection dont la prévalence augmente significativement avec l'âge. On observe que cette maladie touche plus fréquemment les individus plus âgés, suggérant une corrélation entre l'âge et le risque de développer une IFP. D'autres formes de PID, telles que la pneumopathie d'hypersensibilité liée à l'environnement, peuvent présenter des variations de prévalence en fonction des populations exposées à des agents environnementaux spécifiques, comme les poussières ou les moisissures.

L'incidence des PID est également sujette à des variations complexes, influencées par divers facteurs de risque et expositions environnementales. Certains sous-types de PID, notamment ceux associés à des maladies auto-immunes, peuvent présenter une incidence plus élevée dans ces populations spécifiques. Les liens étroits entre les PID et les maladies auto-immunes ajoutent une dimension complexe à la compréhension de l'épidémiologie de ces affections.

Les caractéristiques démographiques, telles que le sexe et l'âge, jouent un rôle dans la distribution des PID. Par exemple, l'IFP semble affecter légèrement plus souvent les hommes que les femmes, ce qui peut avoir des implications pour la compréhension des facteurs de risque et des mécanismes sous-jacents. De plus, l'âge moyen de diagnostic varie selon les sous-types de PID, reflétant une diversité clinique importante au sein de cette catégorie d'affections respiratoires.

Les facteurs de risque des PID incluent souvent des expositions environnementales spécifiques, tels que la poussière, les moisissures, les fibres minérales, et des antécédents de tabagisme. Ces éléments environnementaux peuvent contribuer au déclenchement et à l'aggravation des PID, soulignant l'importance d'une

évaluation approfondie de l'environnement et des antécédents personnels dans le diagnostic et la prise en charge de ces affections respiratoires.

Il est crucial de souligner que l'épidémiologie des PID est un domaine en constante évolution. Les avancées scientifiques, notamment dans le domaine de la génétique et de la biologie moléculaire, continuent d'apporter de nouvelles perspectives sur les mécanismes sous-jacents et les facteurs de risque des PID. Des mises à jour régulières basées sur les dernières découvertes sont essentielles pour maintenir une compréhension précise et actualisée de l'épidémiologie complexe de ces affections pulmonaires.

En résumé, l'épidémiologie des PID est une discipline complexe qui nécessite une approche attentive et nuancée. Les données disponibles jusqu'à ma dernière mise à jour en janvier 2022 soulignent la nécessité continue de recherches approfondies pour affiner notre compréhension de la prévalence, de l'incidence et des facteurs de risque associés à ces affections respiratoires, contribuant ainsi à une prise en charge clinique plus éclairée et à des stratégies préventives plus efficaces.

V. Physiopathologie des pneumopathies interstitielles diffuses

V.1. La fibrose pulmonaire

La fibrose est parfois décrite comme un processus de réparation tissulaire dépassant son objectif initial. La réparation tissulaire est cruciale pour le remplacement des tissus endommagés, essentielle à la survie. Elle implique une phase d'organisation où des cellules appelées myofibroblastes s'accumulent, organisent la matrice extracellulaire, puis disparaissent, laissant une cicatrice. Dans certains cas, ce processus de réparation peut devenir incontrôlé, entraînant un remodelage tissulaire pouvant endommager l'organe. La fibrose peut résulter soit de l'ampleur de la lésion initiale, soit de sa chronicité, cette dernière étant plus courante.

La fibrogénèse pulmonaire n'est pas simplement due à l'inflammation, mais elle est également contemporaine à celle-ci. Les fibroses pulmonaires diffèrent des accumulations réversibles de fibroblastes observées lors de réparations de lésions alvéolaires aiguës, qu'on appelle pneumopathie organisée.

Elle peut accompagner une inflammation chronique des structures pulmonaires, comme dans la sarcoïdose, les pneumoconioses, les pneumopathies d'hypersensibilité chroniques et la pneumopathie interstitielle non spécifique. Dans d'autres cas, l'inflammation semble jouer un rôle secondaire, comme dans la fibrose pulmonaire idiopathique, les fibroses post-radiques ou celles induites par certains médicaments.

Nos connaissances sur les mécanismes de la fibrogénèse pulmonaire sont limitées, en partie en raison de la complexité du poumon et du manque de modèles animaux reflétant précisément les fibroses humaines. Le modèle le plus étudié est la

fibrose induite par la bléomycine chez le rongeur, bien que ses résultats doivent être interprétés avec prudence. De nombreuses molécules qui inhibent la fibrose pulmonaire chez l'animal ne sont pas efficaces chez l'homme.

Les études menées sur des modèles animaux de fibrose pulmonaire ont révélé que les myofibroblastes sont les principaux acteurs impliqués dans l'accumulation anormale de matrice extracellulaire. Ces fibroblastes subissent une activation et expriment certains marqueurs de différenciation musculaire lisse, notamment l'alpha-actine du muscle lisse. La présence de myofibroblastes est normale dans le processus de réparation tissulaire, mais leur persistance devient anormale. Ces fibroblastes ont une résistance relativement élevée à l'apoptose, probablement en raison de concentrations anormalement élevées de TGF β dans les tissus.

Dans la fibrose pulmonaire idiopathique, les myofibroblastes s'accumulent au sein de structures appelées foyers fibroblastiques. Ces foyers, constitués d'une matrice extracellulaire peu dense dans laquelle les myofibroblastes sont agencés en faisceaux, sont reliés entre eux pour former un réseau organisé à la base pleurale, progressant de manière centripète de la plèvre vers le centre du poumon. Ces fibroblastes sont polyclonaux. Des expériences ont montré que l'injection intraveineuse de fibroblastes provenant de patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique peut induire la maladie chez la souris SCID, tandis que les fibroblastes de poumons normaux n'ont pas cet effet, ce qui souligne les propriétés spécifiques de ces fibroblastes.

V.2. Mécanisme

Les mécanismes responsables de l'accumulation pathologique des fibroblastes dans les poumons impliquent trois processus identifiés, bien que leur contribution relative reste à déterminer :

1. Activation et prolifération d'un pool local de fibroblastes, le mécanisme le plus anciennement identifié.
2. Recrutement de précurseurs circulants, également appelés fibrocytes, qui représentent une petite fraction des leucocytes circulants. Ces cellules mésenchymateuses dérivant de la moelle osseuse possèdent des caractéristiques de cellules souches hématopoïétiques et de leucocytes, produisent des protéines de la matrice extracellulaire et se différencient en fibroblastes et myofibroblastes. Les fibrocytes recrutés dans les foyers de fibrose pulmonaire ont un rôle important dans la fibrogénèse, notamment en activant la production de collagène et en favorisant l'angiogénèse.
3. Les chimiokines CCR2 et CXCL12, ainsi que leurs récepteurs, jouent un rôle crucial dans le recrutement des fibrocytes.
4. Les récepteurs CCR7 et CXCR4 sont exprimés dans les poumons au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique. De plus, les niveaux de CXCL12, à la fois dans les tissus pulmonaires et dans le plasma, ainsi que le nombre de fibrocytes circulants,

sont significativement augmentés chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique ou de pneumopathie interstitielle non spécifique fibrosante, particulièrement lors des phases aiguës de la maladie. Des fibrocytes ont été observés dans les poumons au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique.

5. Un autre mécanisme impliqué dans l'accumulation de fibroblastes est la transdifférentiation des cellules épithéliales en fibroblastes, également appelée transition épithélio-mésenchymateuse (TEM). Ce processus implique la perte de caractéristiques épithéliales des cellules, une diminution de leur adhésion et une augmentation de leur capacité de migration, tout en acquérant certaines propriétés des fibroblastes.

6. En culture in vitro, les cellules épithéliales alvéolaires subissent une transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) lorsqu'elles sont exposées au TGF β ou à l'endothéline -1. Dans le contexte in vivo, on observe effectivement la présence de cellules exprimant à la fois des marqueurs épithéliaux et des marqueurs de fibroblastes dans les poumons lors de la fibrose pulmonaire idiopathique. Récemment, il a été décrit l'existence d'une transition endothélio-mésenchymateuse et d'une transition mésothélio-mésenchymateuse, qui pourraient également contribuer à l'accumulation de fibroblastes dans les tissus pulmonaires.

7. Dans les maladies inflammatoires chroniques, l'activation des cellules inflammatoires semble être responsable du recrutement et de l'activation des fibroblastes pulmonaires via la sécrétion de divers médiateurs tels que le TGF β , le PDGF et les chimiokines. Ce processus est observé dans des conditions telles que la sarcoïdose ou les pneumopathies d'hypersensibilité. Dans le cas de la fibrose pulmonaire idiopathique, l'apoptose des cellules épithéliales alvéolaires semble être un événement central précoce de la maladie. Chez les patients, on observe une apoptose excessive des cellules épithéliales alvéolaires, en particulier des pneumocytes de type 2, dans les zones non fibrotiques du poumon ainsi qu'à proximité des foyers fibroblastiques.

8. Les mécanismes responsables de cette apoptose excessive des cellules épithéliales au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique restent encore inconnus. Bien que certains indices aient suggéré une infection virale à tropisme épithélial comme possible cause, ces hypothèses n'ont pas été pleinement confirmées. Certains cas familiaux de fibrose pulmonaire sont associés à des anomalies dans le renouvellement des cellules épithéliales, impliquant divers mécanismes tels que la cytotoxicité induite par une accumulation anormale de phospholipides du surfactant ou des anomalies de l'apoptoprotéine C.

9. En culture in vitro, les cellules épithéliales alvéolaires subissent une transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) lorsqu'elles sont exposées au TGF β ou à l'endothéline.

10. Dans le contexte in vivo, on observe effectivement la présence de cellules exprimant à la fois des marqueurs épithéliaux et des marqueurs de fibroblastes dans

les poumons lors de la fibrose pulmonaire idiopathique. Récemment, il a été décrit l'existence d'une transition endothélio-mésenchymateuse et d'une transition mésothélio-mésenchymateuse, qui pourraient également contribuer à l'accumulation de fibroblastes dans les tissus pulmonaires.

11. Dans les maladies inflammatoires chroniques, l'activation des cellules inflammatoires semble être responsable du recrutement et de l'activation des fibroblastes pulmonaires via la sécrétion de divers médiateurs tels que le TGF β , le PDGF et les chimiokines. Ce processus est observé dans des conditions telles que la sarcoïdose ou les pneumopathies d'hypersensibilité. Dans le cas de la fibrose pulmonaire idiopathique, l'apoptose des cellules épithéliales alvéolaires semble être un événement central précoce de la maladie. Chez les patients, on observe une apoptose excessive des cellules épithéliales alvéolaires, en particulier des pneumocytes de type 2, dans les zones non fibrotiques du poumon ainsi qu'à proximité des foyers fibroblastiques.

12. Les mécanismes responsables de cette apoptose excessive des cellules épithéliales au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique restent encore inconnus. Bien que certains indices aient suggéré une infection virale à tropisme épithélial comme possible cause, ces hypothèses n'ont pas été pleinement confirmées. Certains cas familiaux de fibrose pulmonaire sont associés à des anomalies dans le renouvellement des cellules épithéliales, impliquant divers mécanismes tels que la cytotoxicité induite par une accumulation anormale de phospholipides du surfactant ou des anomalies de l'apoprotéine C.

13. Les formes familiales de fibrose pulmonaire peuvent être associées à des anomalies génétiques telles qu'un défaut dans le système de la télomérase conduisant à des télomères courts et à une prolifération cellulaire altérée, ou à un dysfonctionnement de l'expression de petites protéines régulatrices de l'activité GTPase cellulaire, impliquées dans le contrôle de l'apoptose et de la prolifération cellulaire. Cependant, ces anomalies génétiques sont rarement détectées dans les formes sporadiques de fibrose pulmonaire idiopathique. Des agressions répétées des alvéoles, telles que l'inhalation de fumée de tabac ou le reflux gastro-œsophagien, pourraient également induire des lésions épithéliales alvéolaires.

14. Dans les phases précoces de la fibrose pulmonaire idiopathique, l'inflammation est généralement peu prononcée. Cependant, dans les formes avancées de la maladie, on observe une infiltration pulmonaire par des lymphocytes T, B et des cellules dendritiques, avec la formation de structures lymphoïdes arrondies. Ces lymphocytes T activés, présents dans ces structures lymphoïdes, semblent relativement insensibles aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs. Cette néolymphogénèse pourrait contribuer au développement d'une réponse immune dirigée contre des antigènes pulmonaires, ce qui pourrait alimenter un cercle vicieux inflammatoire.

15. De nombreux médiateurs ont été impliqués dans la fibrogénèse pulmonaire et semblent jouer un rôle à différents stades de la maladie. Certains de ces médiateurs,

tels que les dérivés réactifs de l'oxygène, pourraient constituer des cibles thérapeutiques potentielles. Par exemple, il existe un excès d'oxydants et un déficit d'antioxydants dans les poumons des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique, ce qui conduit à la mort des cellules épithéliales alvéolaires par le biais de formes réactives de l'oxygène. La NADPH-oxydase membranaire exprimée par les fibroblastes pulmonaires serait responsable de la production d'H₂O₂ et pourrait représenter une cible thérapeutique intéressante. Des approches thérapeutiques visant à renforcer les défenses antioxydantes pulmonaires ont déjà été expérimentées avec succès dans la fibrose pulmonaire idiopathique, en complément des traitements conventionnels tels que les corticoïdes et l'azathioprine.

VI. Classification des pneumopathies interstitielles diffuses

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) constituent un groupe hétérogène d'affections pulmonaires, consistant en une inflammation et/ou une fibrose du parenchyme pulmonaire. Classées ensemble en raison de certaines manifestations cliniques, radiographiques, physiologiques ou pathologiques similaires. Le diagnostic différentiel comprend un large éventail de maladies, et les choix thérapeutiques et le pronostic varient considérablement entre les différentes causes et les différents types des PID, d'où l'importance d'établir le bon diagnostic.

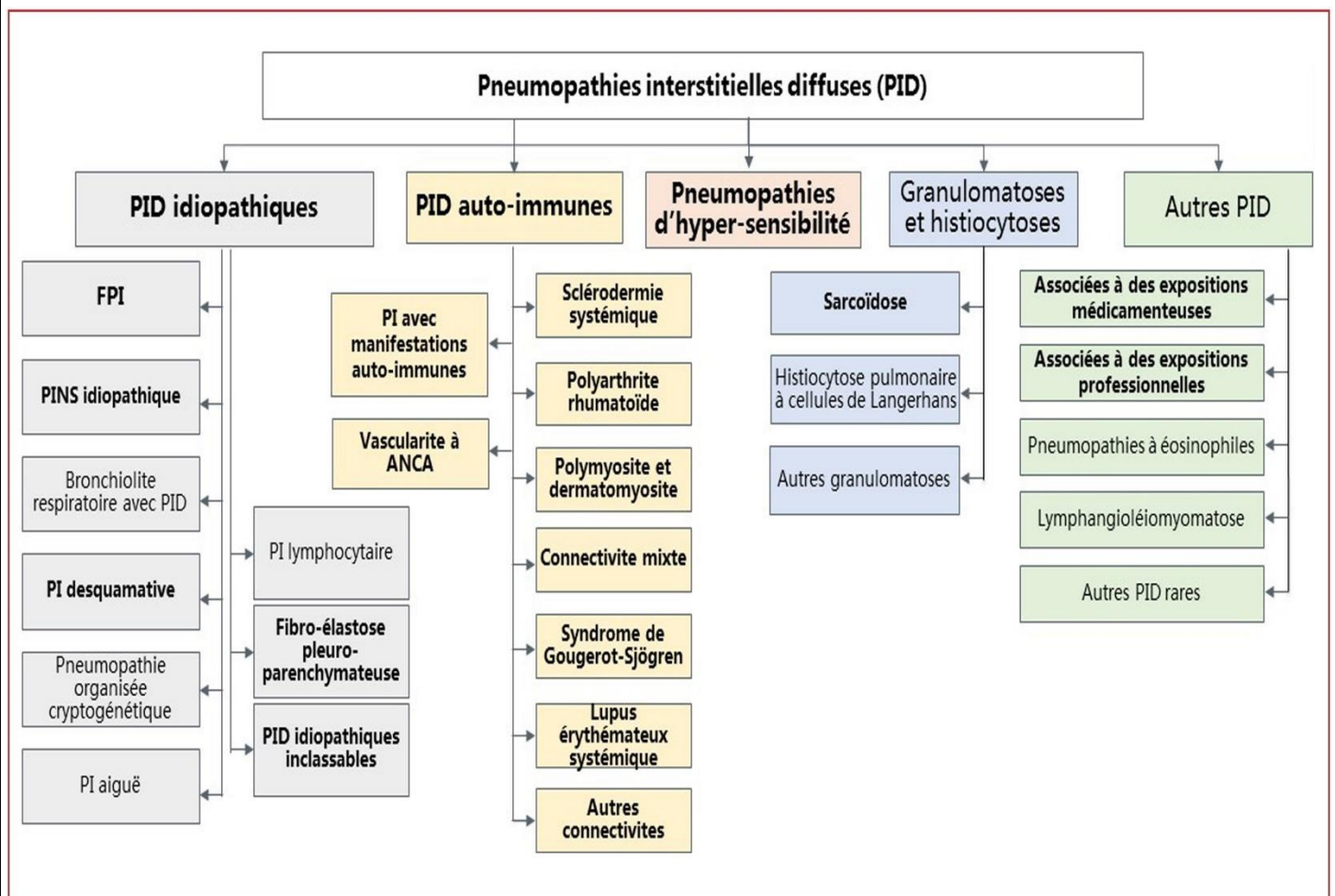


Figure 3.

VI.1. Les PID associées à des causes connues (~35 % de tous les patients atteints de pathologies pulmonaires diffuses) :

- PID associées à des proliférations néoplasiques.
- PID associées à des maladies du tissu conjonctif.
- Maladies pulmonaires induites par les médicaments.
- Pneumoconiose associée à la poussière.
- Fibrose pulmonaire familiale.
- Pneumopathie d'hypersensibilité (PHS).

VI.2. Les PID idiopathiques (~65 % de tous les patients atteints de DLD « Diffuse Lung Disease ») peuvent être classées en fonction de leur incidence :

*Les pneumopathies interstitielles idiopathiques majeures :

- Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI).
- Pneumopathie interstitielle idiopathique non spécifique (PINS).
- Bronchiolite respiratoire-pneumopathie interstitielle (RB-ILD).
- Pneumopathie interstitielle desquamative (DIP).
- Pneumopathie organisatrice cryptogénique (COP).
- Pneumopathie interstitielle aiguë (PIA).

*Pneumopathies interstitielles idiopathiques rares :

- Pneumopathie interstitielle lymphoïde idiopathique (PIL).
- Fibroélastose pleuro-parenchymateuse idiopathique (PPFE).

*Pneumonies interstitielles idiopathiques non classées :

Les causes des pneumopathies interstitielles idiopathiques non classées comprennent soit des données cliniques, radiologiques ou pathologiques insuffisantes, soit une discordance entre les données cliniques, radiologiques ou pathologiques qui peuvent survenir chez des patients déjà traités ou de nouvelles entités pathologiques ou variantes inhabituelles d'entités reconnues.

Les DLD idiopathiques peuvent également être classées en fonction leur mode d'installation ou de leur présentation clinique :

VI.2.1. PID aiguës/subaiguës

- Pneumonie organisatrice cryptogénique (COP).
- Pneumonie interstitielle aiguë (PIA).

VI.2.2. PID chroniques fibrosantes

- Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI).
- Pneumonie interstitielle non spécifique idiopathique (PINS).

VI.2.3. PID liées au tabagisme

- Bronchiolite respiratoire-pneumopathie interstitielle (RB-ILD).

VII. Facteurs déclenchants et Étiologies

La pneumopathie interstitielle peut être déclenchée par des nombreux facteurs et différents troubles, y compris les troubles exclusivement pulmonaires (parenchyme natif), les troubles liés aux maladies systémiques, les troubles liés à l'exposition et les troubles vasculaires. Cependant dans la plupart des cas, les causes sont inconnues.

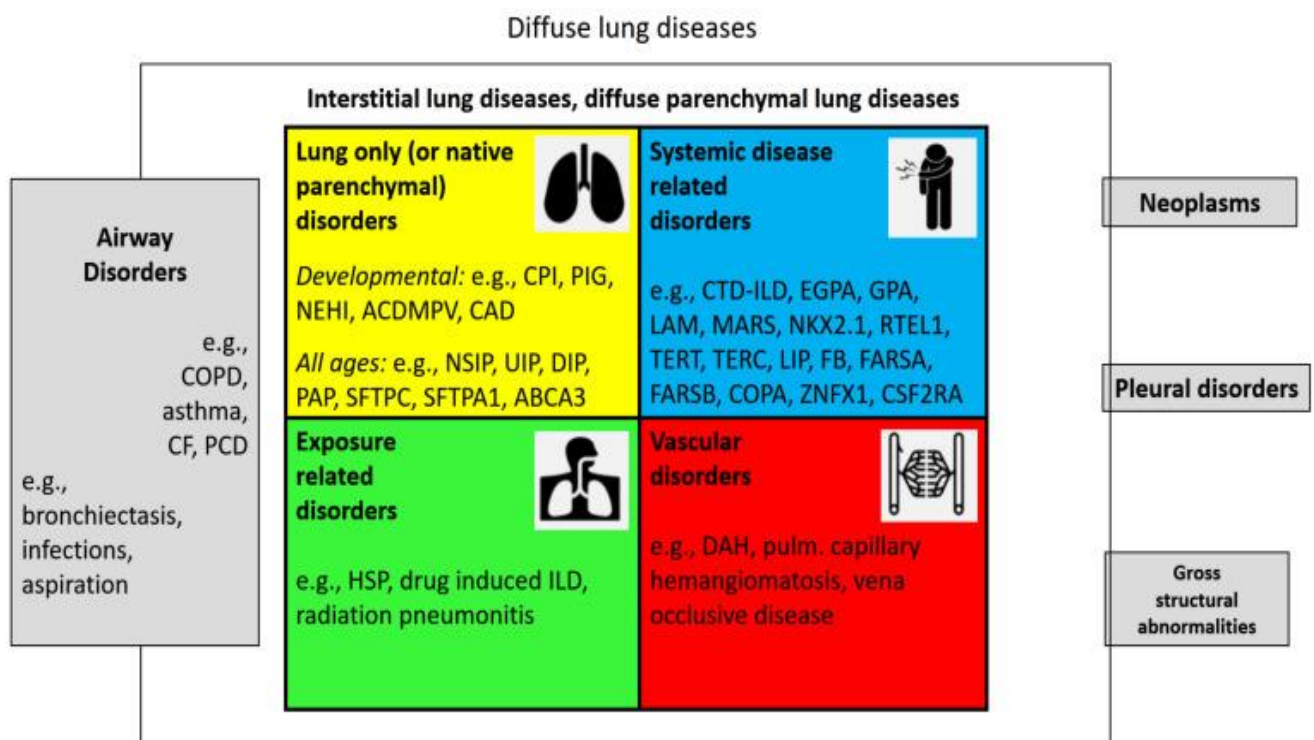


Figure 4.

Vue d'ensemble des maladies pulmonaires interstitielles (parenchymateuses diffuses) et de leurs voisins. Les maladies pulmonaires diffuses touchent l'ensemble des poumons, c'est-à-dire de la base au sommet, de la périphérie au centre et de l'avant à l'arrière. De nombreux troubles des voies respiratoires, notamment la BPCO, l'asthme et la mucoviscidose, peuvent être diffus, tandis que d'autres restent plus localisés ; peu de maladies pleurales, d'anomalies structurelles flagrantes telles que la malformation pulmonaire congénitale de type 0, ou de troubles pleuraux sont diffus. Les maladies pulmonaires interstitielles (parenchymateuses diffuses) constituent le groupe numériquement le plus important de maladies pulmonaires diffuses. Elles se composent de quatre grandes catégories étiologiques de maladies affectant l'interstitium ou le parenchyme pulmonaire :

- (1) les affections purement pulmonaires (parenchyme natif).
- (2) les affections liées aux maladies systémiques.
- (3) les affections liées à l'exposition.
- (4) les affections vasculaires. Les ILD de toutes les tranches d'âge sont incluses.

VII.1. PID de cause connue

VII.1.1. Proliférations néoplasiques

a) Lymphangite carcinomateuse pulmonaire ;

Il s'agit des métastases interstitielles pulmonaires endo-lymphatiques et péri-lymphatiques, provenant le plus souvent d'un carcinome du sein, d'un carcinome bronchique primitif, ou d'une tumeur maligne de l'estomac ou du pancréas.

La lymphangite carcinomateuse entraîne un épaississement diffus de l'espace interstitiel pulmonaire qui est dû à l'intrication de plusieurs causes. La présence d'amas carcinomateux dans la lumière lymphatique crée un engorgement et une distension des canaux lymphatiques. L'extension tumorale péri-lymphatique infiltre l'espace interstitiel. Un œdème interstitiel et une réaction inflammatoire dans le tissu interstitiel se développent secondairement. L'importance de l'atteinte interstitielle explique que la plupart des malades ayant une lymphangite carcinomateuse pulmonaire ont une altération marquée des fonctions respiratoires.

Les images radiologiques : opacités réticulées et réticulo-nodulaires, lignes de Kerley, sont caractéristiques d'une lésion interstitielle. Elles sont souvent diffuses et bilatérales, parfois localisées à un seul poumon ou à un lobe, ce qui s'observe fréquemment au cours des carcinomes bronchiques primitifs ; mais les anomalies radiographiques sont inconstantes et une image pulmonaire normale ne permet pas d'écarter le diagnostic de lymphangite carcinomateuse. Des adénopathies pédiculaires

et/ou médiastinales s'observent dans 25 % des cas. Les épanchements pleuraux, uni- ou bilatéraux, sont fréquents.

La fibroscopie bronchique est l'examen-clé avec biopsies systématiques des éperons, biopsies trans-bronchiques et lavage broncho-alvéolaire.

b) Carcinome bronchiolo-alvéolaire ;

Affection maligne liée à une prolifération cellulaire anormale développée aux confins des bronchioles et des alvéoles.

C'est un sous-type rare (3% des cancers broncho-pulmonaires dans sa forme pure) des adénocarcinomes broncho-pulmonaires primitifs dans la classification O.M.S.de 1999, mais il existe un continuum anatomoclinique avec les adénocarcinomes mixtes comportant une composante bronchiolo-alvéolaire, beaucoup plus fréquents. Il est défini comme une prolifération tumorale de cellules mucineuses ou non mucineuses (pneumocytes de type II ou cellules de Clara) se développant à la surface des alvéoles, sans réaction stromale ni infiltration des parois inter-alvéolaires. Il touche plus souvent la femme non fumeuse. L'expression radiologique la plus fréquente est celle d'un nodule périphérique unique en verre dépoli. Plus rarement, sont observées des formes pneumoniques ou des nodules multiples.

Il s'agit d'une tumeur a priori de bon pronostic, puisque sans pouvoir métastasiant. Les formes de type mucineux peuvent toutefois diffuser par voie alvéolaire et sont souvent multifocales. Leur chimiorésistance classique est remise en cause et elles pourraient bénéficier des inhibiteurs de la tyrosine-kinase de l'EGFR ("Epidermal Growth Factor Receptor").

c) Lymphome pulmonaire primitif ;

Maladie néoplasique rare définie comme une prolifération lymphoïde clonale affectant un ou les deux poumons (parenchyme et/ou bronches) chez un patient sans atteinte extrapulmonaire détectable au moment du diagnostic ou au cours des trois mois suivants. La maladie comprend les formes à cellules B de bas grade/indolentes, la forme la plus fréquente représentée par le lymphome marginal à cellules B du tissu lymphoïde associé à la muqueuse (lymphome MALT) et d'autres lymphomes de bas grade non-MALT ; et plus rarement l'entité à cellules B de haut grade (y compris le lymphome diffus à grandes cellules B) et la granulomatose lymphomatoïde (LYG).

Le diagnostic de la LPP repose sur des résultats cliniques et radiographiques non spécifiques, notamment un nodule solitaire, de multiples nodules mal définis, une masse consolidée avec bronchogrammes aériens, des épanchements pleuraux, une

atélectasie et des cavités. L'examen histologique permet de diagnostiquer le type de tumeur. L'analyse immunohistochimique révèle la présence de cellules CD19-CD20+.

Le pronostic pour la LPP de bas grade est bon, le taux de survie étant équivalent à celui de la population générale. Cependant, le taux de survie dans les cas de LPP de haut grade et de LYG peut être plus faible.

VII.1.2. Causes infectieuses

Même si les PID de cause infectieuse ont le plus souvent une présentation clinique aiguë ou subaiguë, parfois, une pneumocystose ou une tuberculose miliaire pulmonaire peuvent être responsables d'une pneumopathie infiltrant chronique.

Le diagnostic microbiologique est obtenu par un lavage broncho-alvéolaire ; dans le cas de pneumocystis, une coloration spécifique est nécessaire, et le diagnostic n'est obtenu que s'il est recherché spécifiquement.

VII.1.3. Causes hémodynamiques

L'œdème pulmonaire : C'est l'un des causes fréquentes d'opacités pulmonaires infiltrantes chroniques, il est la conséquence d'insuffisance ventriculaire gauche mais aussi de tout ce qui cause une augmentation de la pression dans les veines pulmonaire ou l'oreillette gauche (insuffisance mitrale par exemple).

Il est aussi important de rechercher une insuffisance rénale chronique (au cours de laquelle interviennent l'hypovolémie, l'hypoprotéinémie et les troubles de la perméabilité capillaire).

VII.1.4. Exposition environnementale et professionnelle

L'exposition à long terme à des agents professionnels ou environnementaux peut avoir un effet toxique sur les poumons. Les agents les plus courants sont les poussières minérales, les poussières organiques et les gaz toxiques. De nombreux types de poussières minérales sont associés à la maladie, mais les plus fréquemment cités sont la silice, l'amiante, la poussière des mines de charbon, le béryllium et les métaux durs. Les poussières organiques comprennent les spores de moisissures et les fientes d'oiseaux en aérosol. Les gaz toxiques inhalés (méthane, cyanure) affectent les voies respiratoires soit par des lésions directes, soit par l'intermédiaire de molécules d'oxygène réactives.

D'un point de vue épidémiologique, l'ampleur des lésions liées à l'exposition est difficile à mesurer. Elle est probablement plus fréquente qu'on ne l'estime. C'est pourquoi il est très important d'examiner minutieusement l'ensemble des antécédents professionnels et le domicile d'un patient afin de rechercher toute preuve d'une relation potentielle entre un agent et une maladie.

a) Les pneumoconioses

- **Asbestose** : L'exposition à l'amiante est la cause de l'asbestose et l'une des maladies infectieuses les plus courantes liées aux expositions professionnelles. La présentation est proche de celle de la fibrose pulmonaire idiopathique. C'est parfois l'existence des plaques pleurales associés qui oriente le diagnostic.
- **Silicose** : La silicose est une maladie pulmonaire résultant de l'inhalation et de l'accumulation de poussière de silice inorganique dans les poumons. Le risque de maladie est lié à l'exposition cumulée tout au long de la vie et à la quantité de silice cristalline inhalée.
- **La byssinose** : est une maladie respiratoire chronique observée chez les travailleurs exposés aux poussières de coton, de lin et de chanvre. La transformation du coton emploie de nombreux travailleurs dans le monde entier et comporte le risque maximal de byssinose parmi ceux qui participent aux processus initiaux de fabrication du fil.
- **La béryllose** : il est causé par l'exposition chronique au béryllium (extraction du minerai, industrie aérospace, nucléaire, mécanique, horlogerie, etc). Il réalise une PID chronique et fibrosante, avec alvéolite lymphocytaire au LBA et granulome de type sarcoidosique à l'histologie.

b) Pneumopathies d'hypersensibilité (alvéolites allergiques extrinsèques)

Elles sont dues à des antigènes organiques inhalés, ou plus rarement à des substances chimiques (isocyanates, anhydride phtalique ou mellitique) ou des médicaments.

Les antigènes inhalés les plus fréquemment en cause sont les actinomycètes thermophiles présents dans le foin moisi responsables de la maladie du poumon de fermier, et les déjections d'oiseaux (pigeons, tourterelles, perruches) responsables de la maladie des éleveurs d'oiseaux.

Après un tableau aigu pseudo-grippal d'apparition semi-retardée (4 à 10 h) après l'exposition, avec dyspnée, toux, et râles crépitants, les symptômes rétrocedent en 24-48 heures, et récidivent en cas de réexposition. Le diagnostic peut également être évoqué devant une toux et une dyspnée accompagnée d'une altération de l'état général (forme subaiguë), d'une insuffisance respiratoire chronique par PID fibrosante ou bronchopneumopathie chronique obstructive (forme chronique), ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë (forme suraiguë). Les opacités infiltrantes associent un verre dépoli et des micronodules flous diffus. En phase aiguë. L'exploration fonctionnelle respiratoire révèle un trouble ventilatoire restrictif ou mixte, pouvant se corriger rapidement après arrêt de l'exposition. Dans les formes chroniques, la fonction respiratoire est celle d'une PID ou d'un broncho-emphysème.

VII.1.5. Les pneumopathies médicamenteuses

Les poumons sont une cible pour une variété de substances toxiques possibles en raison de leur grande surface de contact. Ils peuvent également servir de site de métabolisation pour certaines substances. Les médicaments peuvent induire des réactions respiratoires spécifiques où les poumons peuvent être affectés dans le cadre d'une réponse généralisée.

Plus de 380 médicaments sont connus pour provoquer des maladies respiratoires d'origine médicamenteuse, mais leur fréquence réelle est inconnue. Le nombre de médicaments provoquant des maladies pulmonaires continuera sans aucun doute à augmenter à mesure que de nouveaux agents seront mis au point.

Il est toutefois difficile de reconnaître une maladie pulmonaire induite par un médicament, car les résultats cliniques, radiologiques et histologiques ne sont pas spécifiques. Le lien avec l'utilisation de médicaments et le développement de lésions inflammatoires ou de toxicités idiosyncrasiques est difficile à reconnaître et à objectiver, en particulier dans les cas d'utilisation de plusieurs médicaments.

Avec l'augmentation du nombre de médicaments thérapeutiques disponibles, la liste des médicaments responsables de maladies pulmonaires graves s'allonge également.

Le polymorphisme génétique des enzymes métabolisant les médicaments, en particulier de la superfamille des enzymes du cytochrome P450, influence l'efficacité et la sécurité individuelles des médicaments en modifiant leur pharmacocinétique et leur disposition. À l'avenir, le génotypage devrait être envisagé pour identifier les patients qui présentent un risque élevé de réactions toxiques graves, afin d'orienter la posologie individuelle appropriée. La stratification des risques cliniques et génétiques pourrait conduire à une prévention plus précise de la DILD à l'avenir.

VII.1.6. PID au cours des connectivites

Les connectivites ou collagénoses regroupent un ensemble de maladies qui ont en commun une atteinte diffuse, inflammatoire et chronique du tissu conjonctif et du collagène qui se retrouvent dans l'espace intercellulaire. Le parenchyme pulmonaire peut être affecté et se manifeste par une pneumopathie interstitielle diffuse et cela peut considérablement aggraver le pronostic.

a) Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un des rhumatismes inflammatoires le plus fréquent. Elle se caractérise par des arthrites chroniques destructrices et déformantes. Quand les manifestations respiratoires apparaissent dans le cadre d'un PR connue, une pathologie infectieuse doit systématiquement être recherchée du fait

des thérapeutiques immunosuppressives utilisées. Dans de rares cas, les manifestations respiratoires peuvent précéder de plusieurs années l'expression articulaire de la maladie.

b) Sclérodermie systémique

La sclérodermie systémique est caractérisée par une dysfonction endothéliale, une prolifération anormale de fibroblastes avec production excessive de collagène. L'atteinte pulmonaire est une cause principale de morbi-mortalité [14]. La PID et l'HTAP sont les deux manifestations pulmonaires les plus fréquemment décrites et les plus graves au cours de l'évolution de ce collagénose. Une PID doit systématiquement être évoquée en cas de râles crépitants à l'auscultation pulmonaire. Elle est plus fréquemment associée à une forme diffuse de sclérodermie systémique avec anticorps anti-SCL-70 ; mais toutes les formes de sclérodermie peuvent être associées à une atteinte pulmonaire.

c) Myopathies inflammatoires idiopathiques

Il s'agit d'un groupe de maladies auto-immunes affectant le système musculosquelettique responsable d'un déficit musculaire. Les critères cliniques associent un déficit musculaire proximal symétrique, une élévation du taux sérique des enzymes musculaires, un tracé EMG et une biopsie musculaire compatibles. Il existe plusieurs entités mais quatre d'entre elles peuvent s'accompagner d'une PID : la polymyosite, la dermatomyosite, la dermatomyosite amyopathique et le syndrome des antisynthétases. La détresse respiratoire aiguë liée à une faiblesse musculaire respiratoire est extrêmement rare et d'autres étiologies doivent avant tout être recherchées telles que la pneumonie d'inhalation favorisée par les dysfonctionnements musculaires du pharynx et du tiers supérieur de l'œsophage. La présence d'une PID aggrave le pronostic de la maladie. Elle peut être asymptomatique [25 %]. Son apparition peut précéder les manifestations musculaires [19 %], mais elle est le plus souvent diagnostiquée concomitamment aux atteintes musculaire et cutanée (42 %).

VII.2. PID de cause inconnue

VII.2.1. PID au cours de sarcoïdose

La sarcoïdose est une maladie systémique d'étiologie incertaine, souvent associée à des manifestations pulmonaires fréquentes. La maladie pulmonaire est généralement légère, accompagnée de degrés variables d'essoufflement, de douleurs thoraciques et de toux. Jusqu'à deux tiers des patients peuvent être asymptomatiques. La sarcoïdose touche principalement les jeunes adultes mais a été décrite chez des patients de tous âges. Elle peut se présenter de manière aiguë, subaiguë ou chronique dans les poumons.

Chez les patients symptomatiques, des défauts restrictifs et une capacité de diffusion réduite sont couramment observés. Les niveaux sériques de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) sont élevés chez 30% à 80% des patients. L'ECA a également été détectée dans les granulomes, le liquide de lavage bronchique et alvéolaire, les larmes, même dans le liquide céphalo-rachidien de ces patients.

Malheureusement, les taux d'ECA peuvent être élevés lors d'autres désordres, maladies infectieuses granulomateuses, le lymphome, l'hépatite et le diabète.

Le test de Kveim est relativement spécifique de la sarcoïdose, car il utilise un extrait antigénique injecté dérivé de granulomes sarcoïdaux humains, mais ce test n'est pas très utilisé aujourd'hui, étant donné l'adoption généralisée de la biopsie bronchoscopique pour confirmer le diagnostic chez les patients suspectés d'être atteints de la maladie sur des bases cliniques et radiologiques.

Les images radiologiques :

- Opacités linéaires déformées d'épaisseur irrégulière, principalement en périphérie du hile (25 %) qui étirent ce dernier avec déplacement des bronches principales et supérieures (aspect de tiraillement).
- Distorsion et déplacement des fissures qui indiquent une perte de volume des lobes supérieurs.
- Irrégularité bronchique avec bronchectasies de traction.

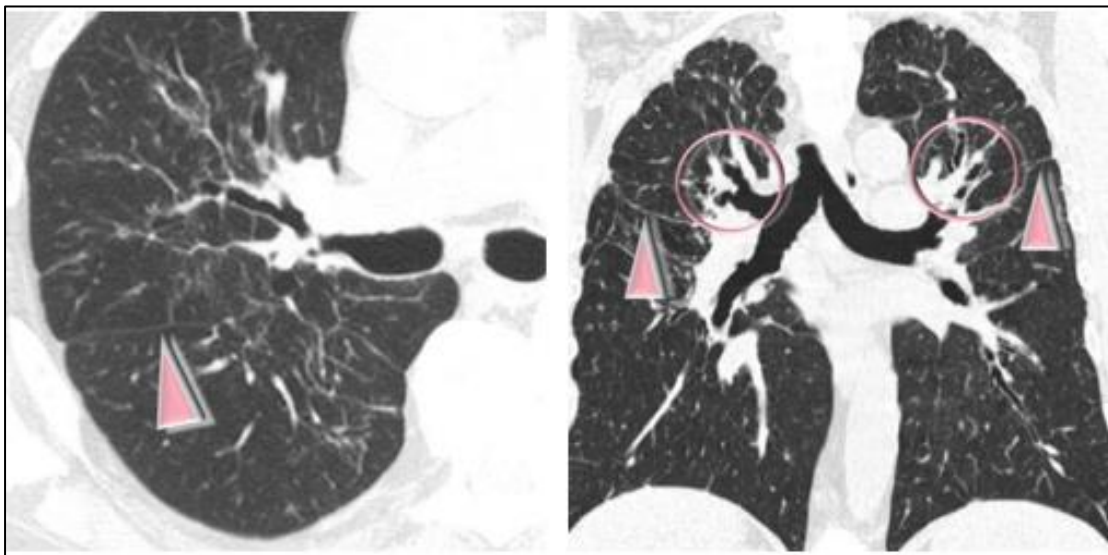


Figure 5.

VII.2.2. PID idiopathiques (PID-i)

Les pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques (PID) sont un groupe de maladies pulmonaires caractérisées par une inflammation et une fibrose diffuse des poumons, sans cause connue. L'une des PID les plus courantes est la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), une maladie pulmonaire progressive et

potentiellement grave. Les PID sont souvent regroupées sous le terme générique de pneumopathie interstitielle diffuse idiopathique en raison de leurs caractéristiques similaires, mais la FPI est la forme la plus fréquemment rencontrée dans ce contexte.

Ces affections affectent les tissus qui soutiennent les sacs aériens des poumons, entraînant des cicatrices et une diminution de la fonction pulmonaire. Les PID sont dites idiopathiques car leur cause exacte n'est pas connue. Les symptômes incluent généralement une toux sèche persistante, un essoufflement et une fatigue. Le diagnostic et la gestion des PID sont souvent complexes et nécessitent une évaluation médicale approfondie.

Les pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques (PID) peuvent être classées en différentes sous-catégories en fonction de leurs caractéristiques cliniques, radiologiques et histopathologiques. La classification exacte peut varier en fonction des systèmes de classification utilisés par les professionnels de la santé et des avancées continues dans la compréhension de ces maladies. Un diagnostic précis nécessite souvent une évaluation complète, y compris des données cliniques, des tests de fonction pulmonaire, des imageries et parfois une biopsie pulmonaire.

Histopathologic Pattern	Clinical-Radiologic-Pathologic Diagnosis
Major Idiopathic Interstitial Pneumonias	
Usual interstitial pneumonia	Idiopathic pulmonary fibrosis
Nonspecific interstitial pneumonia	Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia
Respiratory bronchiolitis	Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease
Desquamative interstitial pneumonia	Desquamative interstitial pneumonia
Organizing pneumonia	Cryptogenic organizing pneumonia
Diffuse alveolar damage	Acute interstitial pneumonia
Rare Idiopathic Interstitial Pneumonias	
Lymphoid interstitial pneumonia	Idiopathic lymphoid interstitial pneumonia
Pleuroparenchymal fibroelastosis	Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis
Unclassifiable Idiopathic Interstitial Pneumonias	

Tableau 1.

a) Pneumopathie interstitielle commune (usuelle)

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie pulmonaire chronique caractérisée par une cicatrisation progressive et irréversible des tissus pulmonaires. "Idiopathique" signifie que la cause exacte de la maladie est inconnue. La FPI est une forme spécifique de pneumopathie interstitielle diffuse idiopathique (PID).

La caractéristique principale de la FPI est la formation de cicatrices (fibrose) dans les tissus interstitiels des poumons. Ces cicatrices rendent les poumons plus raides et entraînent une diminution de la capacité pulmonaire.

La maladie progresse lentement au fil du temps. Les symptômes peuvent s'aggraver progressivement, entraînant une difficulté croissante à respirer.

La FPI a un pronostic généralement sombre, avec une survie moyenne de 3 à 5 ans après le diagnostic. Cependant, cela peut varier en fonction de divers facteurs, y compris la rapidité de la progression de la maladie.

Cliniquement : L'incidence de la pneumonie interstitielle habituelle (UIP) est plus élevée chez les hommes, atteignant potentiellement 43 pour 100 000 aux États-Unis. Les symptômes, tels qu'une toux non productive, une dyspnée progressive et des crépitements thoraciques, émergent insidieusement, surtout chez les patients de plus de 60 ans. La présence de clubbing digital chez 25 à 50% des patients et des élévations significatives de la vitesse de sédimentation érythrocytaire suggèrent d'autres diagnostics, tandis que des consultations d'experts sont recommandées, en particulier chez les patients de moins de 50 ans.

Radiologiquement :

- La réticulation fibreuse est la constatation radiographique la plus fréquente dans l'IPF, décrite chez environ 70 à 90 % des patients ayant une IPF confirmée par biopsie. Elle se manifeste par un épaissement interstitiel intralobulaire fin avec une distorsion architecturale des zones concernées.
- Interfaces irrégulières entre le poumon et les vaisseaux pulmonaires, les bronches et les surfaces pleurales ressemblant à la lame d'une scie ou aux épines d'une rose.
- Bronchiectasies et bronchiolectasies par traction.
- Perte de volume avec une angulation et un déplacement vers le bas de la fissure qui prend un parcours festonné.
- Répartition patchy avec une localisation basale et périphérique prédominante ; distribution en "lame de hélice" de caudal à cranial (principalement de l'arrière vers l'avant). La distribution peut être asymétrique dans jusqu'à 25 % des cas.

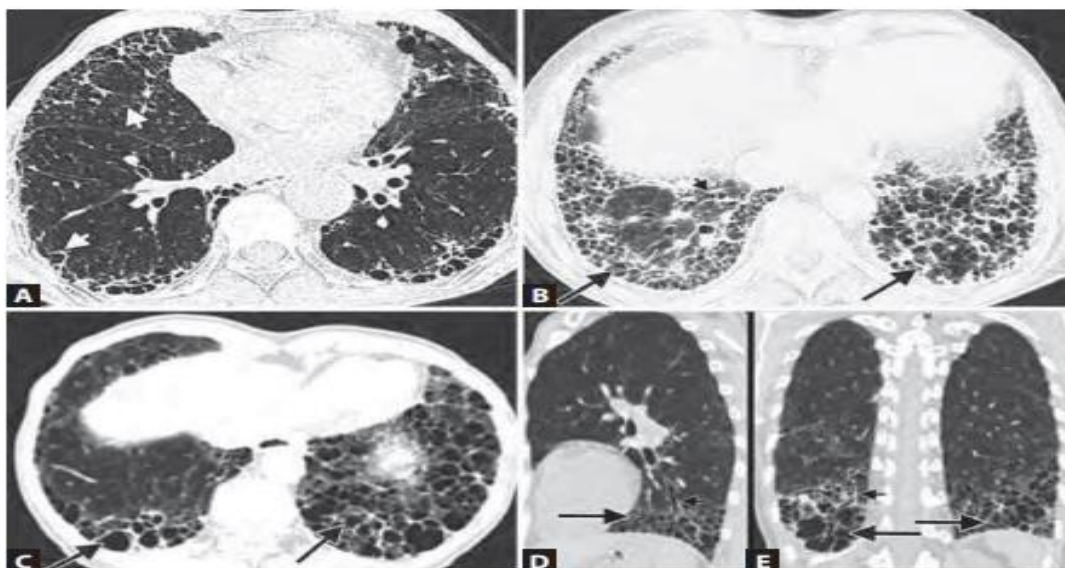


Figure 6.

b) Pneumopathies interstitielles non spécifiques (PINS)

La pneumopathie interstitielle non spécifique (NSIP) est une maladie pulmonaire interstitielle chronique. Elle se subdivise en deux catégories : cellulaires et fibrosantes. La NSIP peut être idiopathique et constitue l'une des principales pneumonies interstitielles idiopathiques (PII).

L'âge médian d'apparition des symptômes est de 40 à 50 ans, soit plus de 10 ans plus jeune que les patients atteints de FPI. Bien que le pronostic de la NSIP idiopathique soit hétérogène, il est globalement (rapporté comme) meilleur que celui de la FPI.

La NSIP est plus souvent non idiopathique, se présentant comme un modèle de maladie vasculaire du collagène (MCV), d'une pneumopathie d'hypersensibilité (HP) ou d'une maladie pulmonaire induite par des médicaments. Cette forme est appelée "NSIP secondaire".

Cliniquement : Certaines déclarations générales peuvent être faites concernant la présentation clinique de la NSIP. Sachant que la plupart des données disponibles proviennent d'études dans lesquelles un groupe hétérogène de troubles était représenté. Les patients présentant une histopathologie NSIP dans les biopsies pulmonaires (c'est-à-dire un schéma NSIP) ont tendance à être plus jeunes que les patients atteints de FPI ; le schéma NSIP peut également apparaître chez les enfants. Comme pour de nombreuses maladies pulmonaires chroniques diffuses, les symptômes se développent progressivement.

L'essoufflement, la toux, la fatigue et la perte de poids sont les symptômes les plus fréquents, La fièvre et l'hippocratisme digital ont été rapportés mais sont peu fréquents.

Radiologiquement : Les caractéristiques tomодensitométriques de la NSIP idiopathique peuvent varier en fonction de la proportion sous-jacente de l'inflammation (composante cellulaire) et de la fibrose :

- Des zones étendues avec des opacités en verre dépoli sont les principales caractéristiques tomодensitométriques de la NSIP, principalement chez les patients atteints de NSIP cellulaire ; des bronchiolectasies de traction minimales peuvent coexister.
- De fines réticulations et interfaces sont souvent visibles (80-90 %), principalement chez les patients atteints de NSIP fibrosant.
- Des bronchectasies de traction ou des bronchiolectasies (80-100 %), presque universelles chez les patients atteints de NSIP fibrosant sont visibles.

- Perte de volume (70 %) chez les patients atteints de NSIP fibrosantes (déplacement vers le bas des fissures et encombrement des bronches du lobe inférieur).



Figure 7.

c) Pneumopathies interstitielles desquamatives

La pneumonie interstitielle desquamative (PID) est une maladie pulmonaire interstitielle rare, classée parmi les pneumonies interstitielles idiopathiques (PII). Sur le plan pathologique, elle se caractérise par un envahissement généralisé des alvéoles par des macrophages.

Bien que la DIP survienne chez les non-fumeurs, elle est fortement associée au tabagisme (60-90 %). La DIP peut également survenir en association avec une exposition passive à la fumée de cigarette, une forte consommation de marijuana, d'une exposition professionnelle à la poussière, d'une réaction médicamenteuse, d'une maladie vasculaire du collagène, d'une leucémie et d'une infection.

La DIP peut être observée chez les non-fumeurs, comme une continuation de la maladie infantile, particulièrement en raison de mutations du gène du surfactant.

Le DIP survient le plus souvent chez des patients âgés de 35 à 55 ans.

Cliniquement : la présentation clinique est dominée par l'apparition insidieuse d'une dyspnée et d'une toux sèche sur plusieurs semaines ou mois. L'hippocratisme digital est présente chez 50 % des patients atteints de DIP. Les symptômes du DIP sont généralement plus prononcés et plus graves que ceux du RBILD, confirmés par les tests de la fonction pulmonaire montrant une légère restriction et une réduction modérée de la capacité de diffusion.

Radiologiquement :

-L'opacité en vers dépolie est le signe dominant et est toujours présent . La majorité des cas prédominant la zone inférieure, avec une distribution sous-pleurale dans la moitié des cas et aléatoire dans un quart des cas. Le quart restant présente une

distribution diffuse uniforme. De nombreux espaces aériens kystiques peuvent être observés dans les zones et se distinguent des nids d'abeille.

-Une réticulation basale et des opacités linéaires irrégulières l'accompagnent généralement.

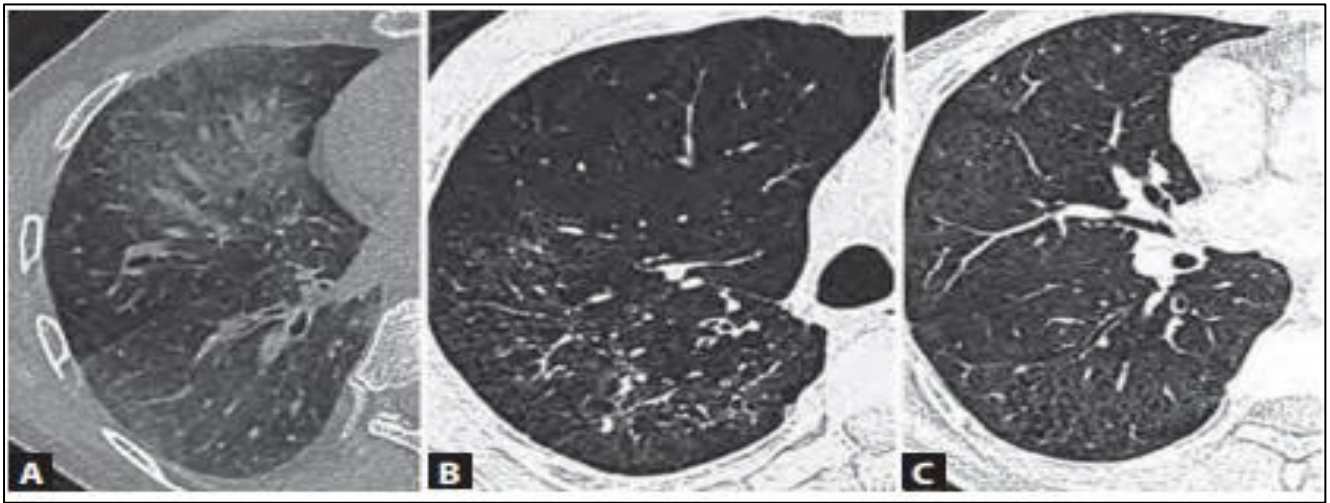


Figure 8.

d) Pneumopathies interstitielles associées au bronchiolite respiratoire

La bronchiolite respiratoire (BR) est une maladie pulmonaire liée au tabagisme, généralement asymptomatique, qui concerne théoriquement tous les fumeurs. L'association avec des symptômes définit le sous-type appelé bronchiolite respiratoire interstitielle (RB). La RB et la RB-ILD sont toutes deux caractérisées par le dépôt de macrophages pigmentés dans la lumière des bronchioles respiratoires de premier et deuxième ordre. L'image HRCT est identique entre la RB et la RB-ILD, cette dernière présentant une atteinte pulmonaire plus importante.

La RB-ILD liée au tabagisme est une maladie pulmonaire obstructive par inhalation caractérisée par des nodules centro-lobulaires sous-solides et des nodules fugaces et des zones de verre dépoli qui reflètent le dépôt de macrophages pigmentés dans les bronches terminales.

Cliniquement : Un léger essoufflement et une toux sont les plaintes initiales les plus courantes. L'apparition d'hippocratisme digitale est inhabituelle dans la RBILD. Les anomalies de la fonction pulmonaire vont de pair avec les symptômes cliniques légers et peuvent montrer des signes d'obstruction et de restriction, avec une légère réduction de la capacité de diffusion.

Radiologiquement :

- Des petits nodules centro-lobulaires.
- Petites zones d'atténuation en verre (dépoli nodules de neige) avec une distribution inégale.

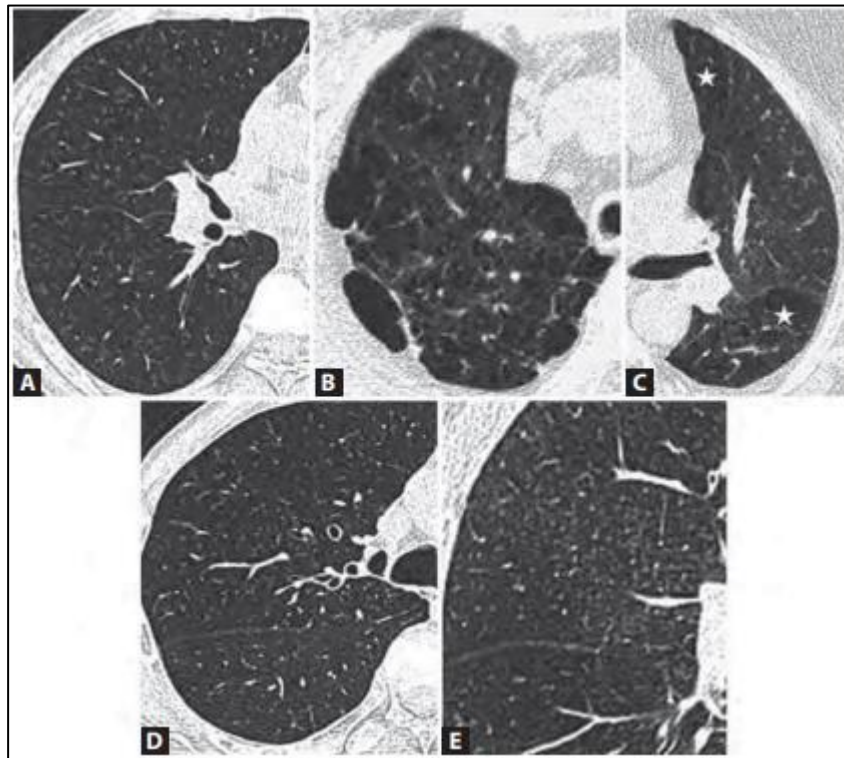


Figure 9.

e) La pneumopathie organisatrice cryptogénique (COP)

La pneumonie organisatrice cryptogénique (COP) est la forme idiopathique de la pneumopathie organisatrice. La PO est un modèle histopathologique bien connu caractérisé par des bouchons lâches de fibroblastes et de myofibroblastes en prolifération dans les canaux alvéolaires et les espaces aériens, accompagnés de divers degrés d'atteinte bronchiolaire.

La COP est classée parmi les pneumonies interstitielles idiopathiques (PII). Les patients atteints de PCO se présentent généralement.

Cliniquement : une toux non productive, une fièvre légère, un malaise et un essoufflement depuis 2 à 4 mois. L'âge moyen de présentation est de 50 à 60 ans, une fonction pulmonaire restrictive légère à modérée est identifiée chez la majorité des patients.

Radiologiquement :

- Consolidations parcellaires multifocales (80-90 %) avec bronchogramme aérien changeant de localisation en l'espace de quelques semaines.
- Opacité en verre dépoli (60 %), généralement associée à des zones de consolidation.

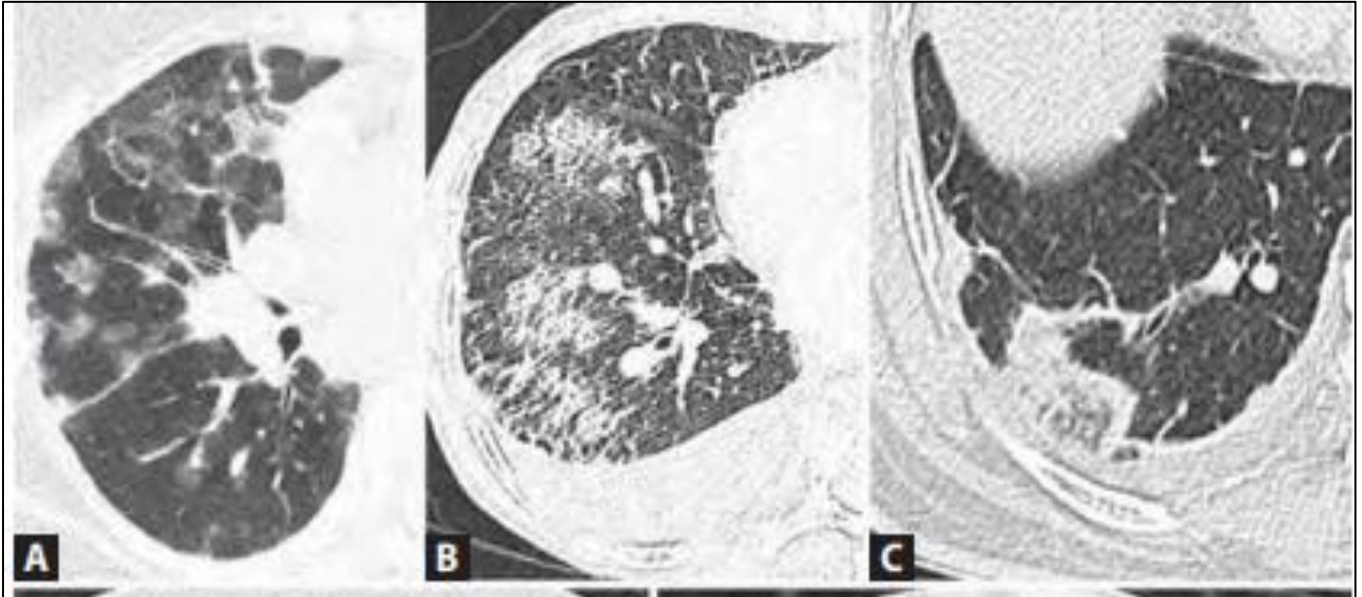


Figure 10.

f) Pneumopathie interstitielle lymphocytaire

Est une pneumopathie interstitielle idiopathique rare, qu'il s'agit d'un trouble lymphoprolifératif bénin caractérisé par une infiltration interstitielle diffuse par des composants lymphocytaires et plasmocytaires. La PIL est généralement rencontrée en association avec des maladies du tissu conjonctif, en particulier le syndrome de Sjögren et la polyarthrite rhumatoïde, ou peut résulter d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou d'autres syndromes d'immunodéficience.

Elle est plus fréquente chez les femmes et se manifeste entre la quatrième et la septième décennie.

Cliniquement : La présentation clinique de la PIL n'est pas spécifique et comprend la dyspnée, la toux, la fièvre et la perte de poids chez la majorité des patients.

D'autres caractéristiques cliniques peuvent être liées à la maladie systémique sous-jacente.

Radiologiquement : La tomodensitométrie montre un GGO, des nodules de taille variable, un épaississement du septum interlobulaire et de l'interstitium péribronchovasculaire avec une atteinte prédominante du lobe inférieur.

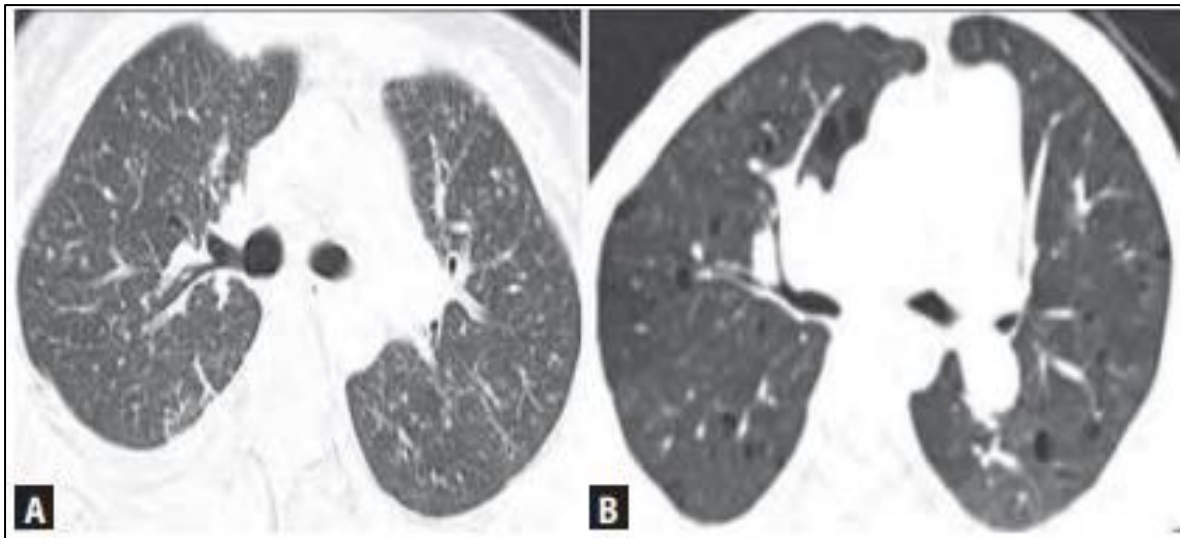


Figure 11.

g) La Fibroélastose pleuroparenchymateuse idiopathique (FEPP)

La fibroélastose pleuroparenchymateuse est une pathologie rare récemment décrite et répertoriée parmi les pneumopathies interstitielles idiopathiques.

Il s'agit d'une entité caractérisée par une fibrose élastotique circonscrite de la plèvre et du parenchyme pulmonaire sous-jacent. La plupart des cas sont considérés comme idiopathiques, bien que diverses pathologies associées aient été décrites, notamment des carcinomes traités par chimiothérapie et/ou radiothérapie, des hémopathies malignes traitées par chimiothérapie et greffe de moelle osseuse, des maladies auto-immunes, des expositions inhalatrices, des infections, des maladies de reflux gastro-intestinales, après une transplantation pulmonaire, et en coexistence avec la fibrose pulmonaire idiopathique.

La progression de la maladie survient chez 60 % des patients et le décès survient chez 40 % d'entre eux.

VII.3. Pneumopathies interstitielles diffuses aiguës

Les pneumopathies infiltrantes aiguës (PIA) englobent des troubles respiratoires caractérisés par une altération variable de l'interstitium pulmonaire et des voies aériennes distales (bronchioles et alvéoles). Les symptômes respiratoires se manifestent rapidement, généralement en moins de deux semaines. Bien qu'elles surviennent le plus souvent de manière spontanée, elles peuvent également représenter une exacerbation aiguë d'une pneumopathie infiltrante diffuse chronique (PID).

La présentation clinique est peu spécifique, inclut une dyspnée progressant rapidement, éventuellement accompagnée de toux, de fièvre, de myalgies et d'asthénie, l'hypoxémie peut conduire à un état de détresse respiratoire aiguë. La radiographie thoracique révèle des opacités parenchymateuses diffuses.

Les étiologies des pneumopathies interstitielles diffuses aiguës (PIDA) sont variées et dépendent souvent de l'état immunitaire de l'individu. Elles peuvent résulter de divers facteurs, tels que des infections virales ou bactériennes, des réactions médicamenteuses, des expositions environnementales (comme l'inhalation de substances toxiques) ou être associées à des maladies auto-immunes. La diversité des causes rend essentielle une évaluation approfondie pour déterminer l'origine spécifique de la PIDA chez chaque patient.

- **Infections Respiratoires**

- Virales : Des virus tels que le virus respiratoire syncytial (VRS) ou le virus de la grippe peuvent déclencher des PIDA.

- Bactériennes : Certaines bactéries, comme *Mycoplasma pneumoniae*, peuvent provoquer des infections pulmonaires aiguës.

- Fongiques : en particulier par *Aspergillus*, peuvent être associées à des PIDA chez les personnes immunodéprimées.

- **Réactions Médicamenteuses**

Certains médicaments peuvent induire des réactions pulmonaires, entraînant des PIDA. Cela peut inclure des antibiotiques (Amoxicilline-Clavulanate), des anti-inflammatoires non stéroïdiens (Ibuprofène), ou des médicaments cytotoxiques (méthotrexate).

Il est important de souligner que la réponse individuelle aux médicaments et les agents infectieux peuvent varier, et le développement de PIDA est souvent complexe et multifactoriel.

- **Expositions Environnementales**

L'inhalation de substances toxiques telles que l'amiante, la poussière de silice ou d'autres agents environnementaux peut causer des dommages pulmonaires aigus.

- **Hypersensibilité**

Des réponses immunitaires exagérées à certaines substances, telles que les moisissures ou les antigènes d'oiseaux, peuvent déclencher des PIDA.

- **Autres Causes**

Traumatismes pulmonaires directs, complications post-chirurgicales, ou réactions à des transfusions sanguines peuvent également contribuer aux PIDA.

***Œdème Pulmonaire**

L'œdème pulmonaire peut résulter de diverses causes, telles qu'une insuffisance cardiaque congestive, une inhalation de substances toxiques, ou une réaction sévère aux médicaments. Bien que l'œdème pulmonaire puisse contribuer aux symptômes respiratoires aigus, il n'est pas en soi une PIDA.

***Hémorragies Alvéolaires**

Les hémorragies alvéolaires peuvent être associées à des maladies auto-immunes, des infections pulmonaires graves ou des troubles de la coagulation. Elles peuvent entraîner une détresse respiratoire aiguë, mais de nouveau, elles ne sont pas la cause principale des PIDA.

L'œdème pulmonaire et les hémorragies alvéolaires ne sont généralement pas des causes primaires des pneumopathies interstitielles diffuses aiguës (PIDA), mais plutôt des manifestations ou des complications associées à d'autres conditions.

Donc, Il est crucial de rechercher la cause sous-jacente de l'œdème pulmonaire ou des hémorragies alvéolaires pour déterminer si elles sont liées à une PIDA ou à d'autres conditions médicales.

Le diagnostic des PIA vise à définir le cadre nosologique et à identifier l'étiologie, reposant sur une évaluation clinique approfondie, des examens biologiques ciblés, ainsi qu'une analyse essentielle des anomalies observées par le scanner thoracique et le lavage bronchoalvéolaire.

La prise en charge thérapeutique inclut des mesures symptomatiques, une antibiothérapie à large spectre adaptée au contexte clinique, et fréquemment une corticothérapie systémique.

Cependant, il est possible que certaines causes des PID aigues restent inconnues. C'est à cause que certaines conditions pulmonaires peuvent être complexes, multifactorielles, ou liées à des facteurs étiologiques non encore identifiées :

VII.3.1. Les Pneumopathies Interstitielles Diffuses Aiguës (PIDA) idiopathiques à éosinophiles

Sont un sous-type de PIDA caractérisé par une infiltration importante d'éosinophiles dans les tissus pulmonaires sans qu'une cause évidente ne puisse être identifiée. Les éosinophiles sont un type de globules blancs impliqués dans les réponses immunitaires, et leur présence accrue dans les poumons peut être associée à des processus inflammatoires spécifiques. La clinique peut inclure une dyspnée aiguë, une toux, des infiltrats pulmonaires diffus et parfois une hypoxémie sévère.

Radiologiquement, Les images peuvent montrer des opacités pulmonaires diffuses, parfois associées à un modèle en verre dépoli.

Le diagnostic repose sur l'élimination d'autres causes possibles et sur des critères spécifiques, tels que la présence significative d'éosinophiles dans les tissus pulmonaires.

La prise en charge peut inclure des corticostéroïdes systémiques pour réduire l'inflammation. Cependant, la réponse au traitement peut varier d'un individu à l'autre.

VII.3.2. Les pneumopathies interstitielles aiguës idiopathiques

La pneumonie interstitielle aiguë est un terme utilisé pour désigner une forme idiopathique de lésion pulmonaire aiguë caractérisée cliniquement par une insuffisance respiratoire aiguë avec des infiltrats pulmonaires bilatéraux et histologiquement par des lésions alvéolaires diffuses (LAD).

La phase aiguë, exsudative, présente des œdèmes, des membranes hyalines et une inflammation interstitielle aiguë. Dans la phase subaiguë, proliférative (organisatrice), la prolifération des fibroblastes devient prédominante. Dans la phase chronique, fibrosant, deux semaines ou plus après la lésion, on observe une fibrose progressive.

La présentation aiguë et les caractéristiques histologiques sont identiques à celles de la LAD, c'est pourquoi la PIA a également désignée sous le nom de LAD idiopathique.

L'âge moyen au moment de la présentation est de 50 à 60 ans. Il n'y a pas de prédominance de sexe ni d'association avec le tabagisme. Elle est classée parmi les pneumopathies interstitielles idiopathiques.

VIII. Démarche diagnostique devant une PID subaiguë ou chronique

VIII.1. Interrogatoire (+++)

*Terrain :(âge, sexe) constitue un élément d'orientation essentiel.

*Tabagisme : certaines PID s'observent presque exclusivement chez les fumeurs.

*Toxicomanie : quelle que soit la voie d'administration, les drogues ou leurs produits de coupe peuvent induire des PID aiguës ou chroniques.

*Médicaments/radiothérapie : (l'histoire détaillée des prises médicamenteuses est indispensable). Les médicaments dont la prise est ancienne peuvent aussi être incriminés.

*Expositions environnementales professionnelles et domestiques :

Aux principaux agents responsables de pneumoconioses amiante, silice À des antigènes organiques susceptibles d'entraîner une PHS d'origine :

- Animale (ex. éleveurs d'oiseaux par exemple).
- Bactérienne (ex. actinomycètes du foin humide dans le poumon de fermier).
- Fongique (moisissures domestiques...).

*Signes fonctionnel évocateurs de connectivité : Arthralgies, myalgies, syndrome sec, syndrome de Raynaud ...

VIII.2. Examen physique

*Signes généraux, non spécifiques et observés dans de nombreuses PID.

*Signes de connectivités déformations articulaires, éruptions cutanées, sclérodactylie, télangiectasies, faiblesse musculaire, mains de mécanicien, bandelette urinaire (protéinurie / hématurie notamment).

*Signes extra-thoraciques évocateurs de sarcoïdose.

VIII.3. Regroupement syndromiques, définition de profils scanographiques

Le scanner est la pierre angulaire de l'orientation étiologique.

L'analyse des lésions présentes au scanner, la caractérisation des lésions prédominantes, la topographie des lésions et la présence de lésions associées permettent de décrire des profils radiologiques (aspects) qui ont une valeur d'orientation étiologique essentielle.

La présence d'anomalies extra-parenchymateuses peut orienter le diagnostic (ex : adénopathies hilaires bilatérales, pleurésie).

VIII.4. Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR)

Le trouble ventilatoire restrictif et l'hypoxémie n'ont aucune valeur d'orientation étiologique.

VIII.5. Biologie

VIII.5.1. Biologie sanguine

Examens biologiques	Signes ou maladies recherchés
NFS, CRP	Syndrome inflammatoire biologique
Formule sanguine	Hyperéosinophilie, lymphopénie
Brain natriuretic peptide (BNP)	Insuffisance cardiaque
Créatininémie	Insuffisance rénale
Dosage des précipitines sériques	Pneumopathies d'hypersensibilité
Calcémie, calciurie	Sarcoïdose
Facteur rhumatoïde, Ac anti-CCP, Ac anti-nucléaires (Ac dirigés contre des antigènes spécifiques de certaines connectivites), Ac anti-ADN, selon l'orientation dot myosites ou dot sclérodermie	Connectivites
ANCA	Vascularites

Tableau 2.

VIII.5.2. Lavage Broncho-alvéolaire LBA

-Réalisé au cours d'une bronchoscopie souple.

-Fournit des éléments d'orientation étiologique en fonction de la formule cytologique.

-Le LBA du sujet sain est composé principalement de macrophages alvéolaires (85-95%) et de lymphocytes (5-15%). Quand le nombre de cellules/mi augmente on parle d'alvéolite. En cas de tabagisme, le nombre et le pourcentage de macrophages augmentent (alvéolite macrophagique).

-Peut donner une certitude diagnostique si :

*Cellules malignes.

*Agents infectieux pathogènes.

*Présence de sidérophages (en faveur d'une hémorragie alvéolaire).

VIII.6. La tomodensitométrie (TDM) à haute résolution

La TDM-HR est une modalité d'imagerie essentielle et fondamentale dans le diagnostic positif et étiologique des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) chronique. Cette technique permet une visualisation détaillée des poumons, facilitant la détection des anomalies caractéristiques telles que les opacités en verre dépoli et les lignes septales épaissies. De plus, la TDM à haute résolution permet d'évaluer l'étendue des lésions, de suivre l'évolution de la maladie au fil du temps et de guider les biopsies pulmonaires en cas de besoin, contribuant ainsi à une meilleure prise en charge clinique des patients atteints de PID. En résumé, la TDM à haute résolution joue un rôle central dans le diagnostic et la gestion des PID en offrant une évaluation précise des lésions pulmonaires, une surveillance de l'évolution de la maladie et une guidance pour les interventions invasives. Son utilisation permet d'améliorer la précision du diagnostic, de faciliter la planification du traitement et d'optimiser les résultats cliniques des patients.

VIII.7. Apport de l'histologie La démarche diagnostique fait appel à l'histologie dans moins de 15% des PID.

VIII.7.1. Biopsies d'éperons de divisions bronchiques, en endoscopie

Diagnostic des processus lymphophiles diffus atteignant la muqueuse bronchique.

Lymphangite carcinomateuse.

Sarcoïdose.

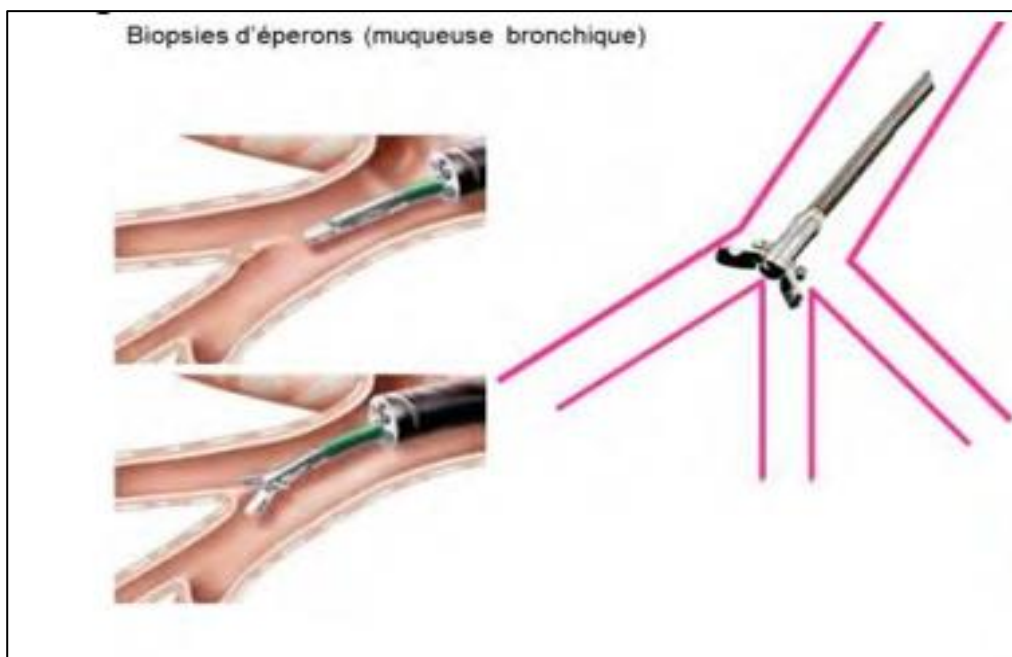


Figure 12.

VIII.7.2. Biopsies transbronchiques (BTB) à la pince en endoscopie

Il s'agit d'une biopsie à l'aveugle ou sous contrôle scopique, permettant une analyse des tissus bronchiolaires et alvéolaires en distalité. A ne pas confondre avec la biopsie transbronchique écho-guidée qui elle est plus proximale dans l'arbre bronchique. Permet le diagnostic de certitude de certains processus infiltrants diffus :

- Sarcoïdose (stades 2, 3 et 4).
- Pneumopathie organisée.
- Lymphangite carcinomateuse miliaire tuberculeuse.

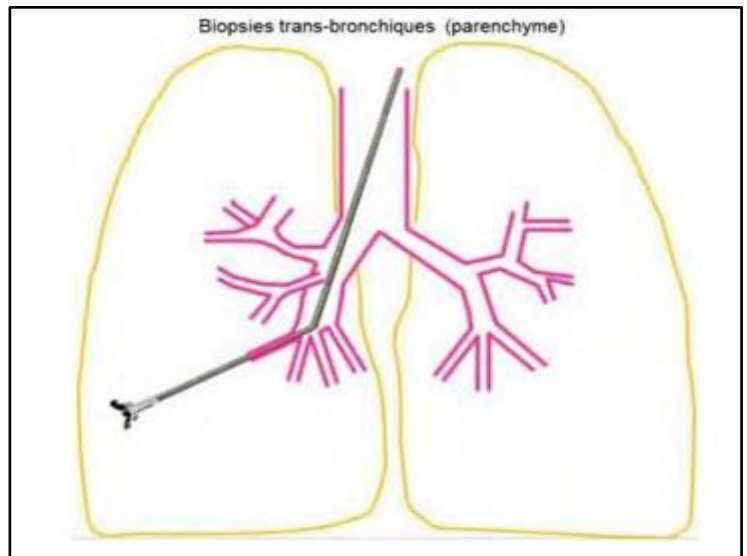


Figure 13.

Permettent l'étude d'un faible volume de parenchyme pulmonaire Non contributives et potentiellement dangereuses dans les autres PID (complication à type de pneumothorax ou d'hémoptysie notamment).

VIII.7.3. Ponction écho-guidée par voie endoscopique des adénopathies médiastinales et péri-hilaires (EBUS endobronchial ultrasound bronchoscopy)

Biopsie à travers la paroi des bronches permettant la documentation des adénopathies médiastinales et hilaires. Indiquée pour :

- Sarcoïdose.
- Lymphangite carcinomateuse.
- Tuberculose ganglionnaire lymphome.

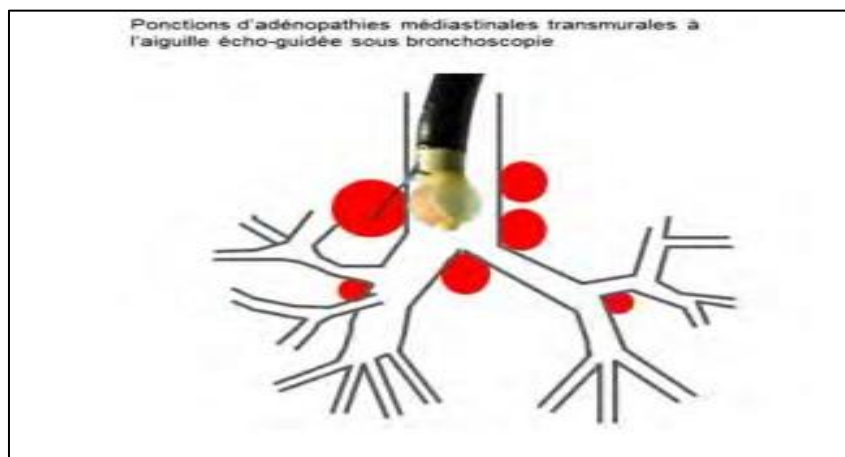


Figure 14.

VIII.7.4. Biopsies pulmonaires chirurgicales (par vidéo-thoroscopie ou par cryobiopsie transbronchique)

- Après discussion multidisciplinaire +++
- Pour la caractérisation des lésions histopathologiques au cours de PID non typiques.
- Si impact attendu sur la prise en charge, et en l'absence de contre-indication.
- Comme pour l'imagerie il existe des profils histologiques qui ont valeur d'orientation.

VIII.7.5. Prélèvements histologiques extra-thoraciques

- Biopsies de lésions extra-thoraciques en cas d'affection systémique (sarcoïdose, myopathies inflammatoires, vascularite).
- Biopsies de glandes salivaires accessoires utiles au diagnostic de sarcoïdose, de syndrome de Gougerot-Sjögren.

VIII.8. Synthèse diagnostique

La démarche diagnostique doit être méthodique et graduelle, en évoquant en premier lieu les PID les plus fréquentes ou tout au moins celles qui nécessitent des mesures rapides (œdème pulmonaire, infections, prolifération tumorale, pneumopathie médicamenteuse, certaines connectivites, sarcoïdose).

La complexité du raisonnement face à une PID justifie que la très grande majorité des cas fasse l'objet d'une discussion multidisciplinaire (DMD).

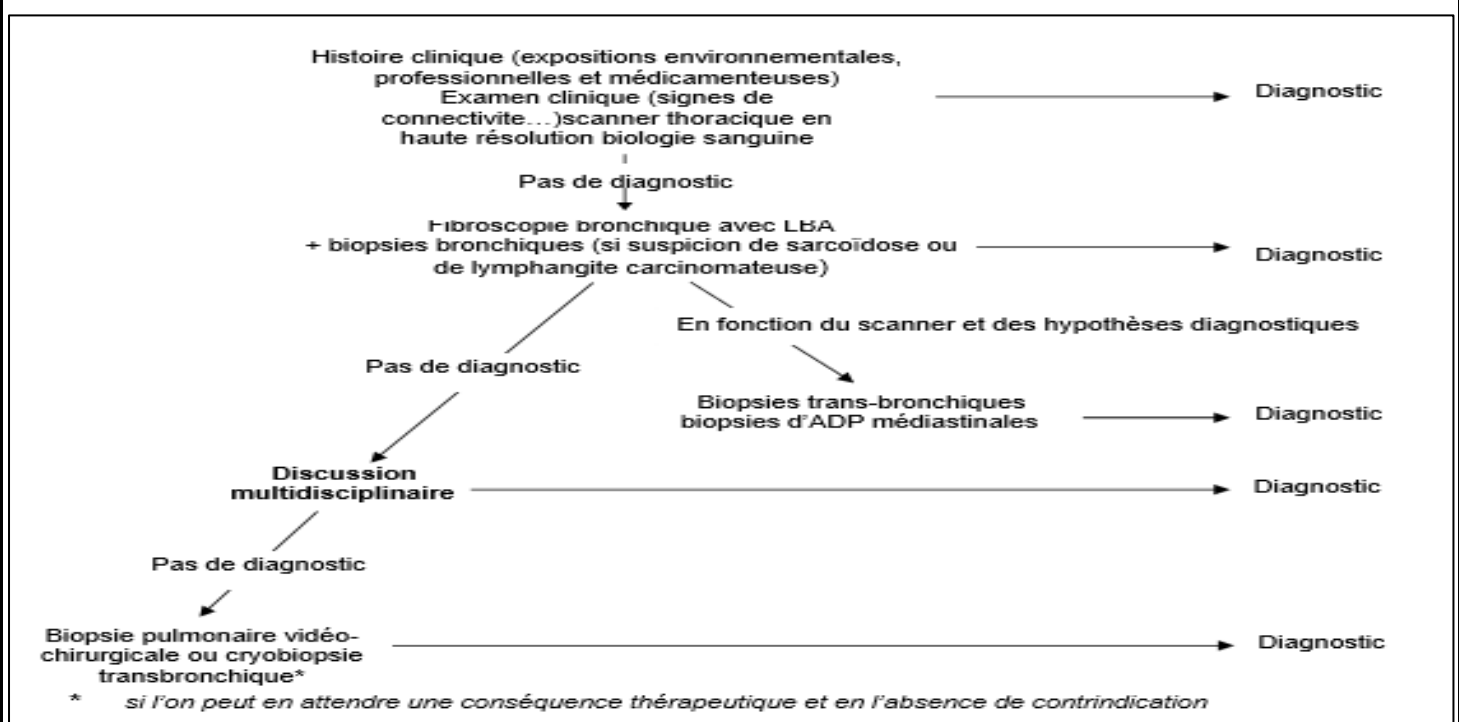


Figure 15.

IX. Diagnostique différentiels des Pneumopathies Interstitielles Diffuses

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) sont un ensemble complexe de maladies pulmonaires, souvent d'origine non infectieuse, qui nécessitent une évaluation approfondie pour un diagnostic précis. Cette évaluation comprend des examens tels que le CT-scan thoracique à haute résolution, les tests fonctionnels respiratoires, l'analyse du liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA), la recherche d'auto-anticorps dans le sérum et la possibilité d'une biopsie pulmonaire.

La classification des PID permet de distinguer les maladies d'origine exogène (comme les pneumoconioses et les pneumopathies médicamenteuses) ou liées à des maladies systémiques (telles que les collagénoses, la sarcoïdose et l'histiocytose de Langerhans) des PID considérées comme idiopathiques, c'est-à-dire sans cause externe ou maladie sous-jacente clairement identifiée.

Les sociétés savantes, telles que l'American Thoracic Society (ATS) et l'European Respiratory Society (ERS), ont établi en 2002 un consensus définissant sept types de PID idiopathiques, chacun ayant des caractéristiques cliniques et histopathologiques spécifiques. La complexité des PID réside dans le fait que certains types histopathologiques peuvent être observés non seulement dans les PID idiopathiques, mais aussi dans les PID secondaires ou associées à des collagénoses.

Par exemple, l'histologie de type UIP (usual interstitial pneumonia) caractéristique de la fibrose idiopathique peut également être présente dans diverses formes de collagénose, l'asbestose, des pneumopathies médicamenteuses, ou dans le stade avancé d'une alvéolite allergique. Cette diversité de présentations rend le diagnostic différentiel complexe et souligne l'importance d'une approche multidisciplinaire pour la prise en charge des PID.

Entité clinique (Terminologie française/abréviations anglaises)	Histopathologie (Terminologie et abréviations anglaises)
Fibrose idiopathique (IPF)	Usual interstitial pneumonia (UIP)
Pneumopathie interstitielle non spécifique (NSIP)	Non-specific interstitial pneumonia (NSIP)
Pneumopathie interstitielle aiguë (AIP)	Diffuse alveolar damage (DAD)
Pneumopathie organisée cryptogénique (COP)	Organizing pneumonia (OP)
Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle (RB-ILD)	Respiratory-bronchiolitis-associated interstitial lung disease (RB-ILD)
Pneumopathie interstitielle desquamative (DIP)	Desquamative interstitial pneumonia (DIP)
Pneumopathie interstitielle lymphocytaire (LIP)	Lymphoid interstitial pneumonia (LIP)

Tableau 3.

La complexité des pneumopathies interstitielles découle en partie de la diversité des types histopathologiques qui peuvent être observés, lesquels ne se limitent pas aux formes idiopathiques, mais peuvent également être présents dans les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) secondaires ou associées à des collagénoses. Par exemple, une histologie de type UIP (usual interstitial pneumonia) n'est pas spécifique à la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) ; elle peut également être observée dans diverses maladies telles que les collagénoses, l'asbestose, les pneumopathies d'origine médicamenteuse, ou encore dans le stade terminal d'une alvéolite allergique, comme l'illustre la figure 2. Le tableau 2 répertorie les différentes affections pouvant correspondre à un même type histopathologique.

Pour développer davantage ce point, il est important de souligner que la similarité histopathologique entre différentes maladies peut parfois rendre le diagnostic différentiel difficile. Par exemple, la présence d'une histologie de type UIP peut nécessiter une évaluation approfondie pour distinguer entre la FPI idiopathique et d'autres conditions, telles que la sclérodémie systémique ou la polyarthrite rhumatoïde, qui peuvent également présenter une fibrose pulmonaire avec un motif histopathologique similaire.

Des études ont montré que la reconnaissance de ces différents types histopathologiques et leur association avec des maladies spécifiques sont essentielles pour orienter le traitement et prédire le pronostic chez les patients atteints de PID. Par exemple, les patients présentant une FPI idiopathique peuvent bénéficier de thérapies antifibrotiques telles que le nintedanib ou le pirfénidone, tandis que ceux atteints de PID associées à des collagénoses peuvent nécessiter des approches thérapeutiques différentes, telles que des immunosuppresseurs ou des traitements spécifiques pour la maladie sous-jacente.

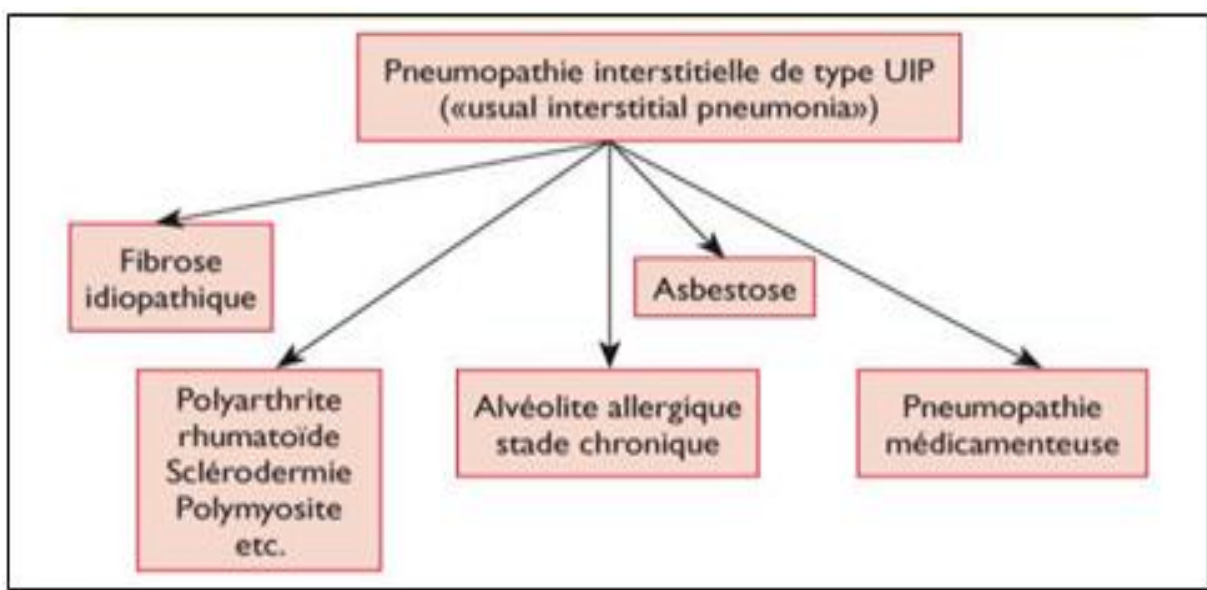


Figure 16.

UIP • Fibrose idiopathique • Collagénoses: polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, etc. • Asbestose • Alvéolite allergique chronique • Pneumopathie médicamenteuse
NSIP • NSIP idiopathique • Collagénoses: sclérodermie, polymyosite, polyarthrite rhumatoïde, etc. • Alvéolite allergique • Pneumopathie médicamenteuse
OP • Pneumopathie organisée cryptogénique (COP) • Collagénoses: polyarthrite rhumatoïde, polymyosite, sclérodermie, etc. • Alvéolite allergique • Pneumopathie médicamenteuse • Pneumopathie actinique (cancer du sein) • Phase d'organisation de la pneumopathie interstitielle aiguë idiopathique
DAD • Pneumopathie interstitielle aiguë idiopathique (AIP) • Acute lung injury (ALI), syndrome de détresse respiratoire aigu (ARDS) • Syndrome de pneumonie idiopathique après greffe de moelle
LIP • Pneumopathie interstitielle lymphocytaire (LIP) idiopathique • Collagénoses: syndrome de Sjögren, etc. • Immunodéficience: VIH, immunodéficience commune variable
RB-ILD • Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle (RB-ILD)
DIP • Pneumopathie interstitielle desquamative (DIP)

Tableau 4.

IX.1. Diagnostics différentiels selon les classes de PID

IX.1.1 PID de causes inconnues

a) Principaux diagnostics différentiels de la Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)

*Pneumopathie interstitielle non spécifique fibrosante (PINS).

*PID fibrosante de connectivite.

*Pneumopathie d'hypersensibilité fibreuse (PHS).

*Asbestose.

*PID fibrosante du fumeur.

*PID fibrosante inclassable.

*PID médicamenteuse.

b) Fibroélastose pleuroparenchymateuse (FEPP)

Diagnostic différentiel de FEPP devant une fibrose des sommets.

Les principaux diagnostics différentiels à évoquer devant une fibrose prédominant aux lobes supérieurs sont résumés dans le tableau suivant (Tableau 4) :

Diagnostic différentiel	Éléments sémiologiques discriminants
Coiffe apicale simple.	*Pas d'atteinte pleurale. *Souvent symétrique avec épaisseur < 10 mm Hypertrophie de la graisse extrapleurale. *En reconstruction coronale, aspect en accent circonflexe posé au sommet des poumons. *Pas de perte de volume significative.
Séquelles post-tuberculose.	*Calcifications parenchymateuses, pleurales, ganglionnaires. *Caverne apicale. *Perte de volume possible avec bronchectasies et emphysème para cicatriciel.
Sarcoïdose.	*Pas d'atteinte pleurale. *Micronodules de distribution péri lymphatique. *Distorsion architecturale souvent marquée. *Masses de fibrose centrales parfois calcifiées. *Ganglions volontiers calcifiés.
Pneumonie d'hypersensibilité chronique.	*Pas d'atteinte pleurale (sauf FEPP associée). *Lésions de fibrose pouvant toucher les régions moyennes et basales. *Mosaïque, piégeage, ou aspect en « trois densités ».
Pneumoconioses.	*Pas d'atteinte pleurale. *Micronodules péri lymphatiques. *Masses de fibrose centrales ou apicales souvent calcifiées. *Atteinte postérieure des lobes supérieurs dans la silicose.
Spondylarthrite ankylosante.	*Pas d'atteinte pleurale. *Ankylose vertébrale, costo-vertébrale, costo-sternale souvent présente et marquée au stade de fibrose apicale. *Fibrose souvent kystique voire bulleuse.
Séquelles post-radiques.	*Fibrose souvent para-médiastinale (territoire d'irradiation). *Condensations rétractiles avec bronchogramme aérien, non multifocales.

Tableau 5.

c) Pneumopathies interstitielles non spécifiques (PINS)

Le diagnostic différentiel de la PINS comprend les autres PID idiopathiques et certaines PID chroniques où le verre dépoli est au premier plan.

***Pneumonie interstitielle commune (PIC)**

La distinction PIC-PINS est un problème fréquent en scanner, essentiellement parce que la prédominance basale des lésions est commune aux deux patterns. La plupart des PINS histologiques ont un pattern de PINS en scanner, mais un faible pourcentage de PIC histologiques peut également se présenter sous un pattern TDM de PINS. La présence de rayon de miel suggère une « PIC certaine », bien qu'un discret rayon de miel puisse être présent dans les formes évoluées de PINS fibrosante. En l'absence de rayon de miel, des réticulations sous-pleurales prédominantes par rapport au verre dépoli, ainsi que des bronchiolectasies périphériques orientent vers un pattern « PIC probable » plus que vers une PINS.

***Pneumonie organisée (PO)**

La présence de condensations associées au verre dépoli n'élimine pas formellement le diagnostic de PINS, mais doit faire envisager une association PINS-PO, classique notamment dans les myosites auto-immunes. La présence de bronchectasies, mais surtout de bronchiolectasies par traction, rares dans la PO, est en faveur d'une PINS. Le signe du halo inversé est quant à lui évocateur de PO, mais non pathognomonique.

***Pneumopathie d'hypersensibilité (PHS)**

Comme dans la PINS, le verre dépoli est la lésion élémentaire prédominante des PHS. La présence de micronodules centro-lobulaires ou de lobules clairs est un élément important en faveur d'une PHS. De même, une prédominance supérieure des lésions suggère une PHS plutôt qu'une PINS.

***Pneumonie interstitielle desquamative (DIP)**

C'est un diagnostic différentiel difficile, car le verre dépoli est au premier plan et prédomine également dans les régions basales. Le contexte est alors une aide précieuse, la pneumonie interstitielle desquamative (DIP) étant le plus souvent liée à un tabagisme intense. Les kystes pulmonaires sont par ailleurs fréquents dans la DIP alors qu'ils sont rares (mais néanmoins possibles) dans la PINS.

***Pneumonie interstitielle lymphoïde (PIL)**

Des kystes sont fréquemment associés au verre dépoli dans la PIL et les signes de fibrose sont absents ou modérés.

IX.1.2. PID de causes connues

Pneumopathie d'hypersensibilité ; Principales PID à évoquer en fonction des présentations TDM :

- PID avec signes d'atteinte des petites voies aériennes ;
 - PHS.
 - Sarcoïdose.
 - PID de connectivite (polyarthrite rhumatoïde, Gougerot-Sjögren).
 - PID du fumeur.
- PID comportant un verre dépoli diffus ou *patchy* ;
 - PHS.
 - PID du fumeur (RB-ILD, DIP).
 - PINS.
 - Hémorragie intra-alvéolaire.
 - Infection aiguë (pneumocystose, germes atypiques, etc.).
- PID fibrosantes à prédominance supérieure ou moyenne ;
 - PHS fibrosante.
 - Sarcoïdose.
 - Silicose.
 - Fibroélastose pleuroparenchymateuse.
 - Spondylarthropathie ankylosante.
- PID fibrosante ;
 - PHS fibrosante.
 - Sarcoïdose.
 - PINS fibreuse.
 - FPI ou PIC secondaire.

IX.1.3. Diagnostics différentiels des PID aiguës et subaiguës

a) Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)

Le SDRA est défini par les critères cliniques de Berlin associant : un début aigu, des infiltrats pulmonaires sur la radiographie thoracique, un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg et l'absence d'argument pour une insuffisance cardiaque congestive. Les similitudes sont donc importantes avec la PIA, mais il existe deux différences essentielles :

- d'une part, le SDRA est défini uniquement par des critères cliniques, alors que le diagnostic de PIA nécessite des critères cliniques et pathologiques, rendant ainsi obligatoire l'examen histologique du poumon pour un diagnostic de certitude ;
- d'autre part, la définition de la PIA exige qu'il n'y ait aucune cause sous-jacente identifiable alors que le SDRA peut être primitif ou secondaire. La PIA possède donc une définition beaucoup plus restrictive que le SDRA, et en constitue un sous-ensemble spécifique. Les causes de SDRA sont représentées potentiellement par toutes les maladies pulmonaires aiguës existantes (infections, pneumonie organisée, pneumonie aiguë à éosinophiles, hémorragie alvéolaire, etc.), mais il existe aussi des SDRA d'origine extrapulmonaire.

PIA $\neq$ SDRA

PIA = critères cliniques (IRA) + critères histologiques (DAD) + absence de cause.

SDRA = critères cliniques uniquement (IRA)

b) Exacerbation aiguë de FPI

Certains patients atteints de PID chronique fibrosante, établie ou occulte, vont développer des lésions pulmonaires aiguës qui viennent se superposer aux lésions de fibrose chronique. L'exemple le plus classique est celui des patients atteints de FPI qui développent sur cette fibrose des lésions de DAD sans que l'on en comprenne bien la cause. Bien que cette exacerbation soit histologiquement similaire à la PIA, la différence réside dans la présence d'une fibrose chronique sous-jacente, ce qui conduit à cette distinction sémantique.

c) DAD de cause connue

Le DAD est le substrat anatomopathologique de la PIA. La PIA est par définition idiopathique, mais il existe des causes identifiées de DAD qui doivent être exclues avant de pouvoir étiqueter la maladie de PIA.

d) Insuffisance cardiaque congestive

Cliniquement et même radiologiquement, le SDRA et la PIA peuvent parfois être difficiles à distinguer de l'œdème pulmonaire cardiogénique. Le diagnostic d'insuffisance cardiaque gauche est néanmoins facilité par l'écho-cardiographie et le dosage du BNP (*B-type natriuretic peptide*).

e) Hémorragie intra-alvéolaire

Les épisodes d'hémorragie pulmonaire in situ sont non rares, souvent sévères, favorisés par un certain nombre de conditions pathologiques ou iatrogènes : thrombopénie, lyse blastique, coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), allogreffe de CSH, infection, etc. En TDM, l'hémorragie intra-alvéolaire se manifeste par des plages de verre dépoli bilatérales diffuses tendant à épargner la périphérie, des condensations et/ou des nodules centro-lobulaires mal limités. Des épaississements septaux peuvent apparaître lors de la phase de résorption de l'hémorragie, avec aspect de crazy paving.

f) Pneumonie aiguë à éosinophiles

C'est un diagnostic difficile qui doit être évoqué sur les données cliniques et scanographiques, car l'hyperéosinophilie sanguine peut être absente. Il s'agit en général d'adultes jeunes avec une nette prédominance masculine. Bien qu'appartenant aux pneumonies idiopathiques, on retrouve fréquemment un facteur déclenchant : une inhalation aiguë de fumées ou de poussières, parfois une prise médicamenteuse, plus rarement une parasitose. Sur le plan clinique, il s'agit d'un syndrome respiratoire aigu souvent sévère, associant toux, dyspnée et fièvre. L'hypoxémie est quasi constante. L'hyperéosinophilie sanguine est inconstante ou retardée. L'atteinte radiologique est en général bilatérale diffuse associant verre dépoli, lignes septales lisses et régulières, épanchements pleuraux. Une présentation TDM de type « **OAP à coeur normal** », a fortiori chez un adulte jeune, est très évocatrice et doit conduire à la réalisation d'un LBA. Plus rarement, il peut s'agir de nodules ou condensations.

X. Les Complications des Pneumopathies Interstitielles Diffuses

Un examen approfondi et une distinction entre les différents types de pneumopathies interstitielles (PI) sont cruciaux, car le traitement et le pronostic peuvent varier considérablement selon les sous-types. Tous les sous-types de PI partagent une caractéristique commune : une progression vers une fibrose pulmonaire. Les patients affectés présentent généralement une dyspnée et une intolérance à l'effort croissantes, ainsi qu'une augmentation du risque de décès.

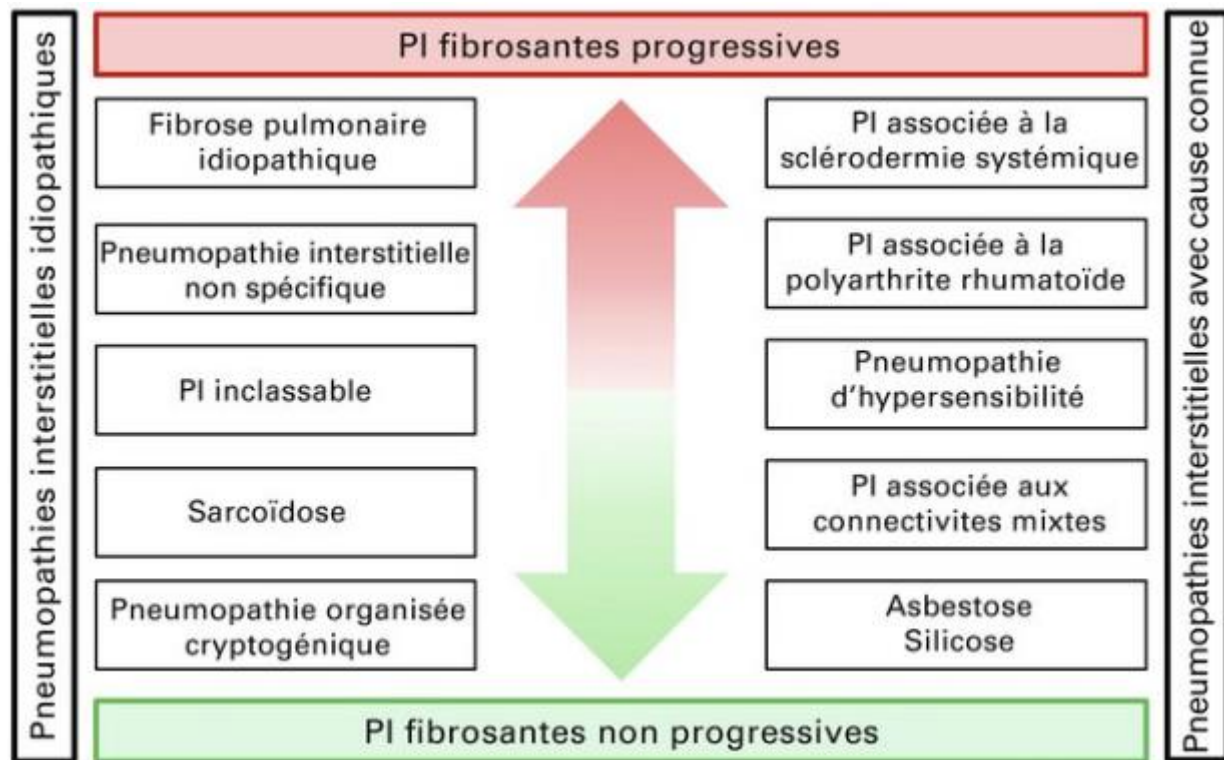


Figure 17.

Parmi les sous-types de PI qui se manifestent fréquemment sous forme de fibrose progressive, on trouve les PI associées aux maladies du tissu conjonctif, la pneumopathie fibrosante liée à l'hypersensibilité, la sarcoïdose et la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Cette dernière est la forme la plus courante et la plus grave des PI idiopathiques, caractérisée généralement par une progression rapide. Chez environ 12% des patients, malgré des investigations diagnostiques approfondies, il est impossible de classer la PI dans un sous-type spécifique. Bien que le pronostic de ces cas soit légèrement meilleur que celui de la FPI, environ 30% des patients atteints d'une PI non classifiable présentent néanmoins une progression de la maladie. Pour les PI dont l'étiologie reste indéterminée, une classification basée sur l'évolution de la maladie peut s'avérer utile pour établir un pronostic et déterminer le traitement adéquat.

X.1. Pathogenèse et définition des PI fibrosantes progressives

Certains sous-types de PI peuvent présenter un tableau clinique et des mécanismes biologiques sous-jacents qui se chevauchent et en partie afficher une progression similairement rapide. C'est sur la base de ce constat que le concept de « PI fibrosantes progressives » s'est établi au cours des dernières années. Il désigne les patients atteints de diverses PI sous-jacentes avec un phénotype progressif rapide. La définition des *PI fibrosantes progressives* peut être appliquée à de nombreux sous-types de PI, et les résultats d'études les plus récents soutiennent l'intérêt de ce concept.

Sur le plan physiopathologique, il se produit une fibrose progressive du parenchyme pulmonaire, qui est déclenchée par des lésions répétitives des cellules épithéliales alvéolaires et des cellules endothéliales vasculaires. L'activation et la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes provoquent une production accrue et une accumulation de matrice extracellulaire. La rigidification du tissu pulmonaire stimule encore davantage les fibroblastes, et les mécanismes de réparation incontrôlés sont auto-entretenus. La raison pour laquelle la fibrose progresse rapidement chez certains patients n'est pas définitivement clarifiée. Des facteurs génétiques sont probablement à l'origine d'une susceptibilité vis-à-vis d'influences environnementales, qui activent la cascade fibrotique.

En principe, la progression est évaluée individuellement au moyen de l'examen clinique, de l'exploration fonctionnelle respiratoire et de l'imagerie. Il n'existe à ce jour pas de définition uniforme universellement reconnue des PI fibrosantes progressives, mais les études cliniques utilisent la définition suivante : il existe une progression pertinente de la fibrose lorsqu'un des critères suivants est rempli en l'espace d'1-2 ans sous traitement médicamenteux ou non médicamenteux déjà établi :

1. diminution de la capacité vitale forcée (CVF) de $\geq 10\%$;
2. diminution de la CVF de $\geq 5\%$ avec symptômes croissants ;
3. Diminution de la CVF de $\geq 5\%$ avec augmentation de la fibrose à la tomodensitométrie (TDM) ;
4. symptômes croissants avec augmentation de la fibrose à la TDM.

En tant que paramètre de la fonction pulmonaire supplémentaire, une diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) de $\geq 15\%$ en l'espace d'1-2 ans est considérée comme significative. Dans ce cas, il convient de songer à une hypertension pulmonaire dans le cadre du diagnostic différentiel. Outre les critères mentionnés, des facteurs supplémentaires sont également pris en compte au cas par cas. En font partie les performances physiques, l'oxygénation et les exacerbations respiratoires.

X.1.1. Examens

Seule l'évolution clinique permet de déterminer si une PI fibrosante progressive est présente chez un patient individuel, et lors de la première présentation, il est avant tout essentiel de réaliser un bilan étiologique minutieux de la PI. Celui-ci s'avère complexe et, compte tenu des symptômes non spécifiques, il est malheureusement fréquent qu'il ne soit que réalisé tardivement dans l'évolution de la maladie. Les patients atteints de PI se présentent typiquement avec une dyspnée, tout d'abord uniquement durant l'effort, puis également au repos, ainsi qu'avec une toux chronique

souvent sèche. Une anamnèse détaillée est essentielle dans le cadre du bilan diagnostique et elle peut livrer des renseignements importants quant à l'étiologie et au sous-type de la PI. Outre le statut tabagique, il convient également d'interroger le patient quant à la prise de médicaments pneumotoxiques, à des radiothérapies préalables et à des expositions professionnelles (par ex. amiante). Une évaluation systématique des expositions à des antigènes pouvant déclencher une pneumopathie d'hypersensibilité s'avère également essentielle. A l'auscultation pulmonaire, des râles crépitants fins sont souvent perçus. De plus, des anomalies non spécifiques, telles qu'un hippocratisme digital, et des manifestations extra-pulmonaires, comme une sclérodactylie dans le cadre d'une sclérodermie systémique, peuvent être présentes.

L'exploration fonctionnelle respiratoire révèle le plus souvent un trouble ventilatoire restrictif, ainsi qu'une limitation de la capacité de diffusion. La spirométrie peut montrer des signes de restriction, mais une confirmation par pléthysmographie corporelle est néanmoins nécessaire. Des mesures en série, notamment de la CVF, s'avèrent cruciales pour l'évaluation de la progression de la maladie.

Dépendant du contexte clinique, le diagnostic sérologique peut aider à détecter une maladie systémique sous-jacente jusqu'alors non diagnostiquée, telle qu'une connectivite ou une vascularite. L'imagerie joue un rôle central dans le diagnostic de la fibrose pulmonaire. La radiographie conventionnelle du thorax peut montrer un volume pulmonaire réduit et des opacités réticulaires. Les anomalies ne sont toutefois pas spécifiques et ne permettent pas de poser un diagnostic. De même, l'absence d'anomalies à la radiographie conventionnelle n'exclut pas la présence d'une PI. La TDM haute résolution (TDM-HR) permet de préciser le type de PI et sa sévérité.

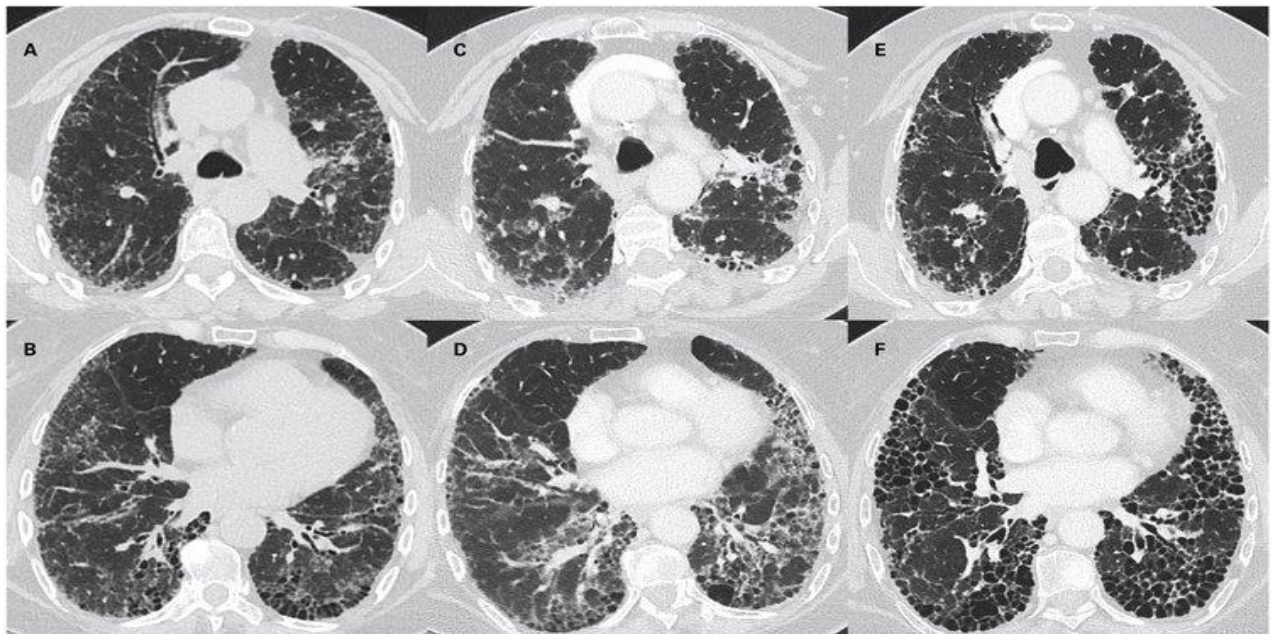


Figure 18.

Une bronchoscopie avec lavage broncho-alvéolaire est indiquée dans de nombreux cas. Elle sert à exclure des infections et à rechercher une origine maligne ; par ailleurs, la répartition cellulaire peut livrer des indices précieux quant à la PI sous-jacente. Les biopsies transbronchiques continuent à jouer un rôle important avant tout en cas de suspicion de sarcoïdose. La cryobiopsie transbronchique bronchoscopique et la biopsie pulmonaire chirurgicale permettent de prélever des échantillons tissulaires de taille nettement plus importante, qui permettent souvent de classer la PI. En revanche, le bénéfice diagnostique doit être mis en balance avec le risque péri-interventionnel (entre autres exacerbation de la maladie de base).

La discussion multidisciplinaire du cas («IDL board»), avec l'implication de la pneumologie, de la radiologie, de la pathologie et parfois de la rhumatologie, s'est établie en tant qu'approche de référence dans le diagnostic de la PI au cours des dernières années.

X.1.2. Evolution et pronostic

Au moment de la pose du diagnostic, l'évolution ultérieure de la maladie est souvent difficile à prédire. Parmi les facteurs de risque de progression de la fibrose pulmonaire figurent entre autres l'âge avancé, le sexe masculin, la présence d'une fibrose radiologique déjà sévère au moment du diagnostic, ainsi qu'une mauvaise fonction pulmonaire. Dans le cadre de diverses PI, une diminution de la fonction pulmonaire est en particulier associée à un pronostic défavorable.

Globalement, les patients atteints de PI fibrosantes progressives ont un plus mauvais pronostic et une mortalité plus élevée que ceux sans progression. La FPI, en tant que prototype de PI fibrosante progressive, présente l'évolution la plus rapide et est associée au pronostic le plus défavorable, avec une survie moyenne de 2-5 ans. L'évolution de la maladie est variable. Tandis que certains patients présentent une diminution continue de la fonction pulmonaire, d'autres présentent une évolution par poussées ou des exacerbations récidivantes. L'exacerbation aiguë représente la forme la plus impressionnante de progression de la PI et elle est associée à une mortalité d'environ 50%. Elle se manifeste par une détérioration soudaine des symptômes respiratoires et par l'apparition nouvelle d'opacités pulmonaires bilatérales à l'imagerie.

XI. Pronostic des Pneumopathies Interstitielles Diffuses

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) constituent un ensemble complexe de pathologies pulmonaires caractérisées par une inflammation et une fibrose au niveau des tissus interstitiels des poumons. Ces affections englobent un large spectre de maladies, notamment la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), la pneumonie interstitielle non spécifique (NSIP), la pneumonie interstitielle aiguë

(AIP), entre autres. Le pronostic des PID est intrinsèquement lié à la diversité des maladies qui les composent.

Des études épidémiologiques et cliniques ont démontré que le pronostic des PID varie considérablement en fonction de plusieurs facteurs. La FPI, par exemple, est souvent associée à un pronostic défavorable, avec une progression inexorable de la fibrose pulmonaire conduisant fréquemment à une insuffisance respiratoire et à une mortalité accrue. Les données montrent que le taux de survie médian après le diagnostic de FPI est d'environ trois à cinq ans, bien que des variations importantes existent en fonction de l'âge, du sexe, et de la présence de comorbidités telles que l'hypertension pulmonaire et la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).

D'autre part, certaines PID, telles que la NSIP, ont tendance à avoir un pronostic plus favorable, avec une progression plus lente de la maladie et une meilleure réponse au traitement. Les études ont rapporté des taux de survie plus élevés chez les patients atteints de NSIP par rapport à ceux atteints de FPI. Néanmoins, il est important de noter que la NSIP est également une maladie hétérogène, et que le pronostic peut varier en fonction de la présentation clinique, de la sévérité de la maladie et de la réponse au traitement.

Le pronostic des PID est également influencé par la disponibilité de traitements efficaces. Les avancées récentes dans le domaine des thérapies antifibrotiques, telles que le nintedanib et le pirfénidone, ont montré des bénéfices significatifs dans la stabilisation de la fonction pulmonaire et la réduction de la progression de la fibrose chez les patients atteints de FPI. De même, les traitements immunosuppresseurs et les corticostéroïdes peuvent être efficaces dans certains sous-types de PID, mais leur efficacité peut être variable et doit être évaluée au cas par cas.

En conclusion, le pronostic des pneumopathies interstitielles diffuses est hautement variable et dépend de plusieurs facteurs, y compris le type spécifique de PID, la sévérité de la maladie, la présence de comorbidités et la réponse au traitement. Une approche individualisée et multidisciplinaire, impliquant des spécialistes en pneumologie, en radiologie thoracique, et en pathologie pulmonaire, est essentielle pour une gestion optimale de ces affections complexes.

XII. Prise en charge et traitement des Pneumopathies Interstitielles Diffuses

Actuellement, en dehors de la transplantation pulmonaire, il n'existe toujours pas de traitement qui puisse guérir la pneumopathie interstitielle (PI). Par conséquent, l'approche thérapeutique vise principalement à stabiliser la maladie, à gérer les symptômes de manière optimale et à préserver autant que possible la fonction

pulmonaire pour maintenir la qualité de vie. Les options de traitement comprennent à la fois des interventions médicamenteuses et des mesures non médicamenteuses.

La décision d'initier un traitement médicamenteux doit être prise avec soin, en évaluant attentivement chaque cas individuel. Cela implique d'évaluer la gravité de la PI, de prédire son évolution future, et de peser les bénéfices attendus du traitement par rapport aux risques potentiels, en tenant compte de facteurs tels que l'âge du patient, les maladies associées et les préférences personnelles. Dans les cas où l'initiation d'un traitement n'est pas recommandée ou n'est pas souhaitée par le patient au moment du diagnostic, il est essentiel de réaliser des suivis réguliers de l'état clinique et de la fonction pulmonaire à des intervalles rapprochés (tous les 3 à 6 mois) afin de détecter toute progression de la maladie.

XII.1. Traitement médicamenteux

Jusqu'à récemment, le traitement des pneumopathies interstitielles (PI) impliquait l'utilisation de médicaments anti-fibrotiques principalement pour les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), tandis que les PI d'autres origines étaient généralement traitées avec des immunosuppresseurs. La distinction entre la FPI et les autres formes de PI revêt une importance particulière dans la stratégie thérapeutique, car des études ont révélé que l'usage à long terme d'immunosuppresseurs chez les patients atteints de FPI était préjudiciable, tandis qu'il pouvait être bénéfique pour d'autres types de PI. Par exemple, des recherches ont démontré qu'un traitement par cyclophosphamide pendant un an améliorait la capacité vitale forcée (CVF) de 2,5% chez les patients atteints de PI associée à la sclérodermie systémique, et ce bénéfice pouvait également être obtenu avec le mycophénolate mofétil, un médicament moins toxique. De même, les patients souffrant de pneumopathie d'hypersensibilité fibrosante et de sarcoïdose peuvent bénéficier d'une immunosuppression, généralement en combinaison avec des corticostéroïdes à faible dose. Il est important de noter que ces traitements immunosuppresseurs sont généralement utilisés hors indication dans le contexte des pneumopathies interstitielles.

Des études récentes ont également montré des effets similaires des antifibrotiques dans les PI non-FPI. Par exemple, une étude portant sur 576 patients atteints de PI associée à la sclérodermie systémique a révélé un ralentissement relatif de la diminution de la CVF d'environ 44% sous nintédanib, bien que cela n'ait pas entraîné de changement significatif de la qualité de vie. De plus, des études récentes ont montré que tant le nintédanib que la pirfénidone réduisaient la diminution de la fonction pulmonaire d'environ 50% chez les patients présentant d'autres sous-types de PI et un phénotype progressif. Cependant, leur impact sur la qualité de vie ou la mortalité n'est pas encore clair.

Ces résultats soulignent l'importance clinique du concept de PI fibrosantes progressives, englobant divers sous-types de PI, et soulignent son rôle croissant dans les décisions thérapeutiques. Il reste à déterminer si le ralentissement de la perte de fonction pulmonaire observé avec les antifibrotiques a un impact sur la survie à long terme, mais des données antérieures suggèrent que la diminution rapide de la CVF est associée à une augmentation de la mortalité.

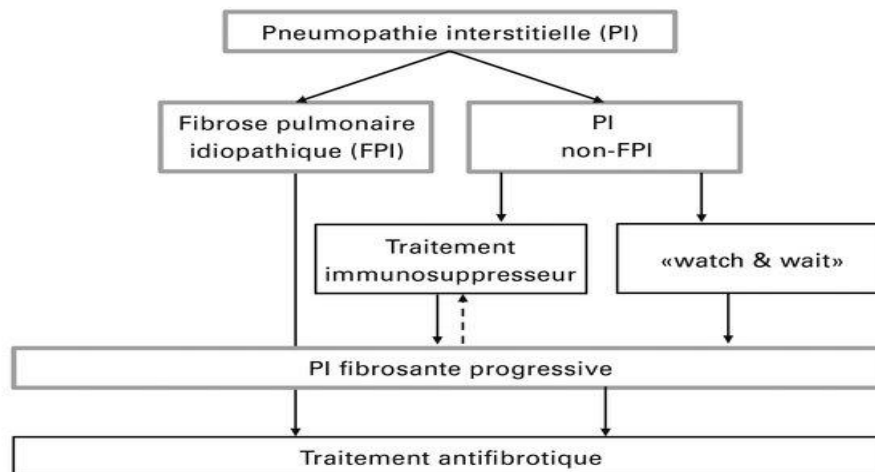


Figure 19.

De nombreuses questions relatives à l'usage optimal des antifibrotiques dans le cadre des PI fibrosantes progressives restent encore ouvertes. Actuellement, on ne sait pas si et dans quelles situations un traitement antifibrotique doit être préféré à un traitement immunosuppresseur, quand un traitement immunosuppresseur déjà établi doit être remplacé par un traitement antifibrotique ou quand il doit être combiné avec un traitement antifibrotique. Précisément en raison de ces incertitudes, il est pertinent d'orienter précocement les patients vers un centre hospitalier afin qu'ils y bénéficient d'une évaluation thérapeutique individuelle et puissent être inclus dans des études.

XII.2. Mesures non médicamenteuses

Les stratégies non médicamenteuses sont essentielles, quel que soit le type de pathologie pulmonaire sous-jacente. Elles incluent tout d'abord l'arrêt du tabagisme et la minimisation de l'exposition à d'autres facteurs déclenchants potentiels chez chaque patient. La réadaptation pulmonaire s'avère être un élément crucial dans l'amélioration de la dyspnée et de la qualité de vie pour de nombreux individus touchés. De plus, certains patients bénéficient de l'oxygénothérapie à domicile, aussi bien au repos qu'au cours de l'activité physique.

La vaccination antipneumococcique et la vaccination annuelle contre la grippe sont recommandées pour quasiment tous les patients souffrant de pathologies pulmonaires. Lorsqu'un patient répond aux critères pour une éventuelle transplantation pulmonaire, il est important d'entamer le processus d'évaluation et de prise de décision le plus tôt possible.

Enfin, un soutien en soins palliatifs est souvent nécessaire et bénéfique, non seulement pour les patients mais également pour leurs proches, afin de les accompagner tout au long de leur parcours médical et de garantir une qualité de vie optimale.

XII.3. Discussion et perspectives

Les nouvelles connaissances issues d'études observationnelles et d'études médicamenteuses randomisées et contrôlées amènent de plus en plus les cliniciens et les chercheurs à se concentrer sur le comportement des PI fibrosantes et en particulier sur le phénotype des PI fibrosantes progressives. Ce nouveau développement ouvre de nouvelles options thérapeutiques pour les patients atteints de PI non-FPI, en particulier pour ceux avec PI inclassable. Toutefois, certaines questions restent actuellement encore ouvertes concernant le diagnostic et le traitement. Un positionnement international concernant la définition des PI fibrosantes progressives fait encore défaut, tout comme des lignes directrices précisant comment le nouveau concept peut être intégré de manière optimale dans la prise en charge clinique. Actuellement, à la fois les médicaments immunosuppresseurs et les médicaments antifibrotiques sont le plus souvent administrés en off-label dans le cadre des PI non-FPI, et des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer dans quelles situations il convient de préférer le traitement immunosuppresseur au traitement antifibrotique, et vice-versa. La sécurité et l'efficacité des traitements combinés doivent elles aussi encore être davantage évaluées.

Bien que le concept de PI fibrosantes progressives gagne en importance dans la pratique clinique quotidienne, il ne remplace en aucun cas la classification étiologique établie des PI. Le typage des PI sur la base de leur cause reste la principale étape en vue d'un traitement optimal. Dans ce contexte, la concertation multidisciplinaire (interstitial lung disease board) constitue l'approche de référence pour la prise des décisions diagnostiques et thérapeutiques, dès lors, ces patients complexes sont de préférence évalués dans un centre spécialisé dans les PI.

Les patients présentant une fibrose pulmonaire souffrent beaucoup de l'altération de leur qualité de vie. Les connaissances les plus récentes permettent d'être optimiste quant à la possibilité de pouvoir leur proposer dans un avenir proche de nouvelles options thérapeutiques, même si la route vers un traitement curatif est encore longue.

DEUXIÈME CHAPITRE : Étude statistique rétrospective des PID au niveau de CHU Tlemcen

I. Objectifs

I.1. Objectif principal

L'objectif de cette étude rétrospective est de déterminer la prévalence des pneumopathies interstitielles diffuses au service de pneumo-phtisiologie CHU TLEMEN et d'évaluer le pronostic des cas au niveau de service afin d'améliorer la gestion clinique de cette pathologie.

I.2. Objectif secondaire

C'est de décrire la pathologie y a compris les éléments épidémiologiques et cliniques, mais aussi d'étudier le taux de survie.

II. Matériels et méthode

1) Type, lieu et durée d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective, faite pendant notre stage d'internat, sur des dossiers de 30 patients hospitalisés pour pneumopathies interstitielles diffuses au niveau de service de pneumo-phtisiologie CHU Tlemcen sur une période de 05 ans (de janvier 2018 à décembre 2022).

2) Population cible

L'étude concerne les patients diagnostiqués et prise en charge pour une pneumopathie interstitielle diffuse, possédant un dossier complet et documenté au niveau des archives du service, et demeurant dans la wilaya de Tlemcen.

Alors le recrutement des données cliniques et radiologiques était à partir des dossiers médicaux de service de pneumo-phtisiologie de CHU Tlemcen.

3) Critères d'inclusion

Sujets hospitalisés pour un diagnostic de PID au niveau de service de pneumo-phtisiologie de CHU Tlemcen.

4) Critères de non inclusion

- Dossiers médicaux non disponibles au niveau des archives.
- Dossiers médicaux incomplets et/ou pas assez documentés.

5) Recueil des données

Méthodologie :

La collecte des données s'est faite d'une manière passive à partir des dossiers des patients sur une fiche d'exploration.

Pour cela, une fiche de recueil de données a été établie pour chaque patient, elle précise :

- Nom et prénom.
- La date (l'année).
- Âge.
- Sexe.
- Le nombre d'hospitalisations.
- Antécédent personnel et familiale.
- Terrain d'atopie.
- Notion de tabagisme.
- Le motif.
- La clinique (l'auscultation).
- L'imagerie.
- Les complications.
- La notion de décès.

6) Analyses des données

L'analyse statistique est réalisée par le logiciel Microsoft Office Excel 2016 et les graphes sont aussi tracés par le logiciel Microsoft Office Excel 2016. Les variables sont représentées en termes d'effectif et/ou pourcentage.

III. Résultats

III.1. Taille de l'échantillon globale

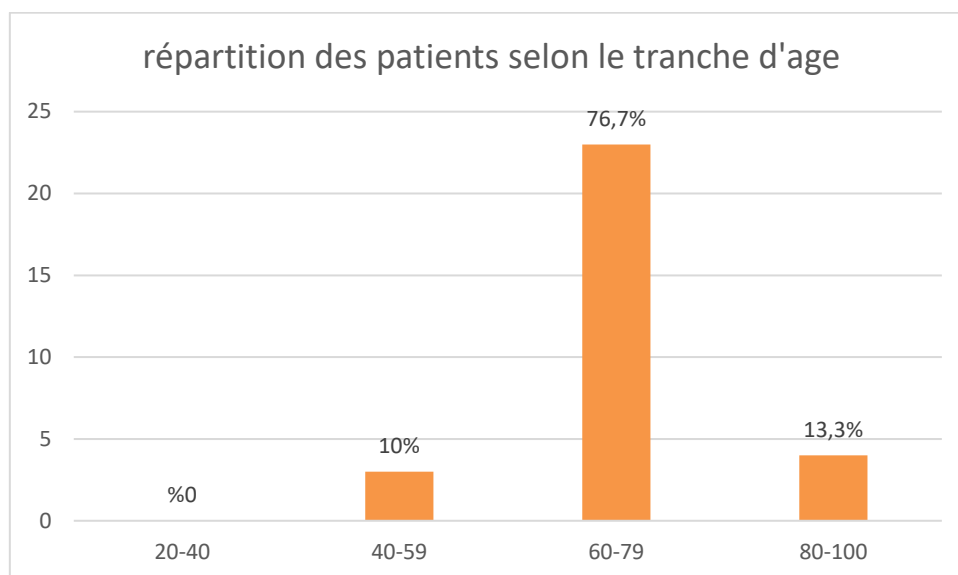
Notre étude était réalisée sur 30 cas dont 14 femmes et 16 hommes.

III.2. Épidémiologie

III.2.1. Répartition des patients par tranche d'âge

L'âge de nos patients varie de 58 ans à 96 ans avec un âge moyen de 67 ans.

On note une prédominance des patients qui ont plus de 60 ans représentés par 90%.



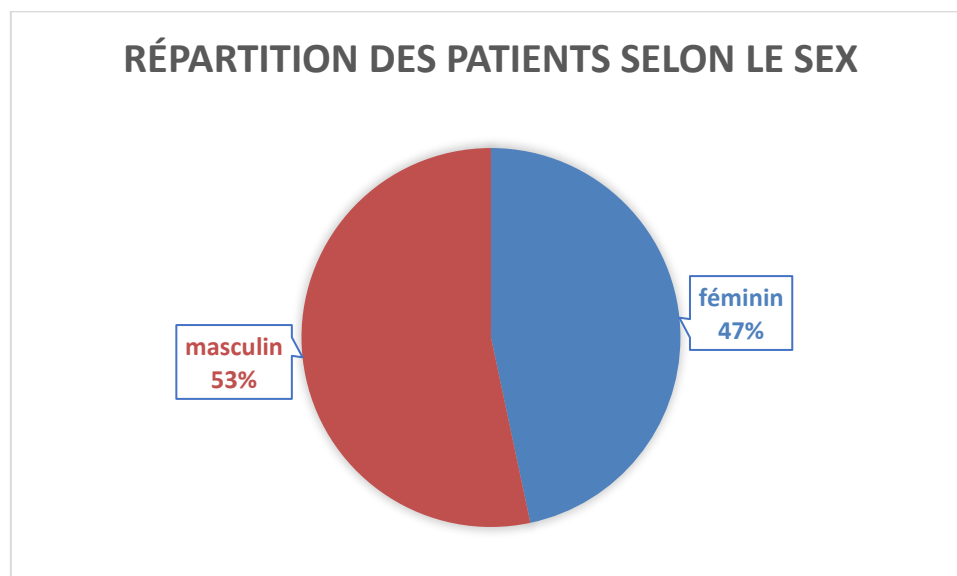
Graph 1.

III.2.2. Répartition de la population selon le sexe

Nos patients se répartissent en : - 14 femmes soit un pourcentage de 47%.

- 16 hommes soit un pourcentage de 53%.

On note une légère prédominance masculine dans notre étude.

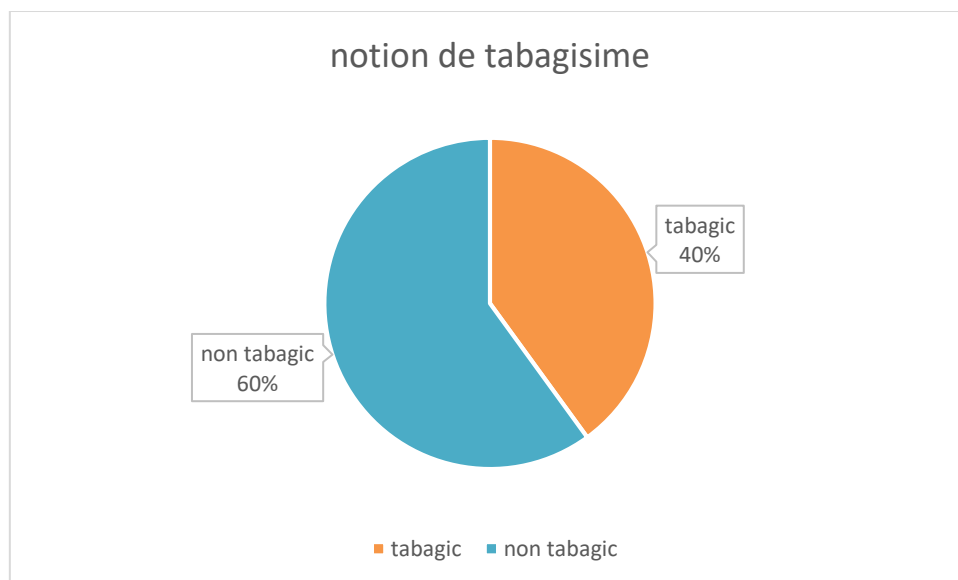


Graph 2.

III.3. Étude clinique

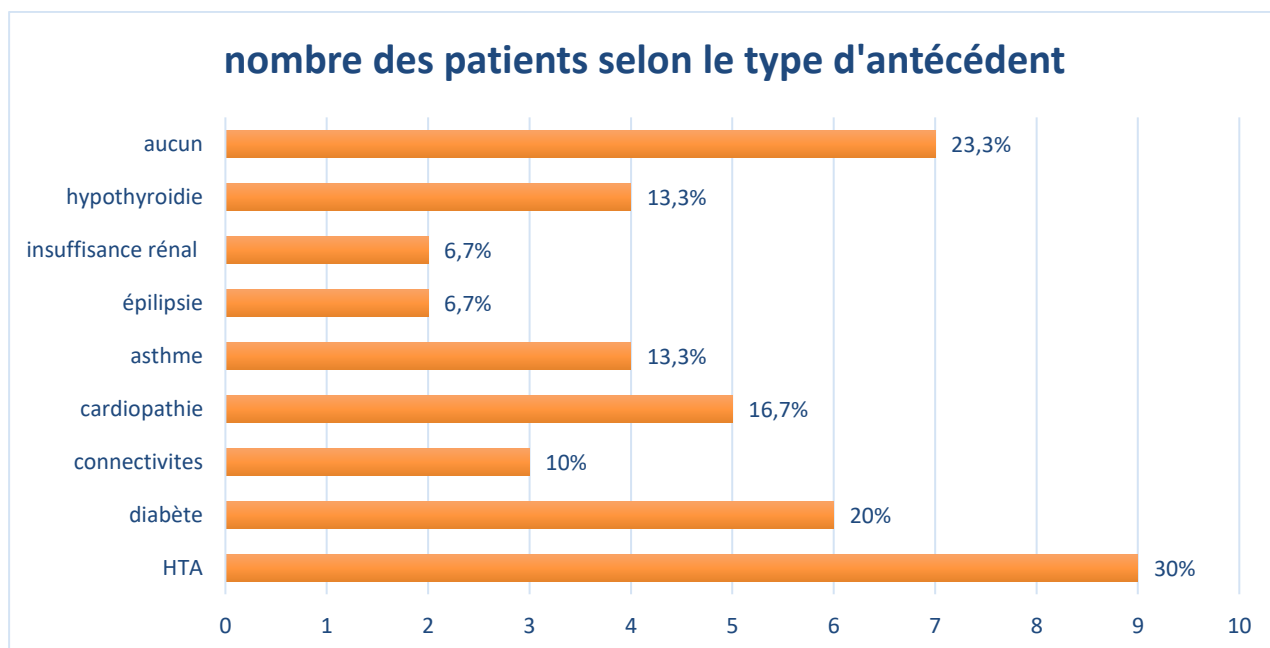
III.3.1. Étude des antécédents

a) Notion de tabagisme : la plupart de nos patients ne sont pas tabagiques soit un pourcentage de 60%, alors que celles qui sont tabagiques représentent 40% des cas.



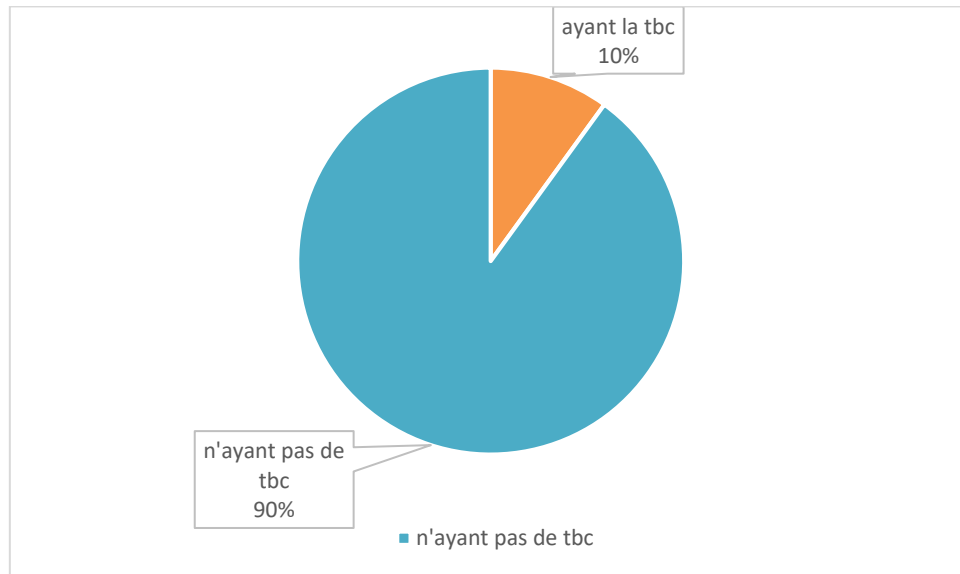
Graph 3.

b) Antécédents médicaux : 76,7% de nos patients présentent des antécédents dont : la majorité ont un HTA aussi que le diabète et des cardiopathies.



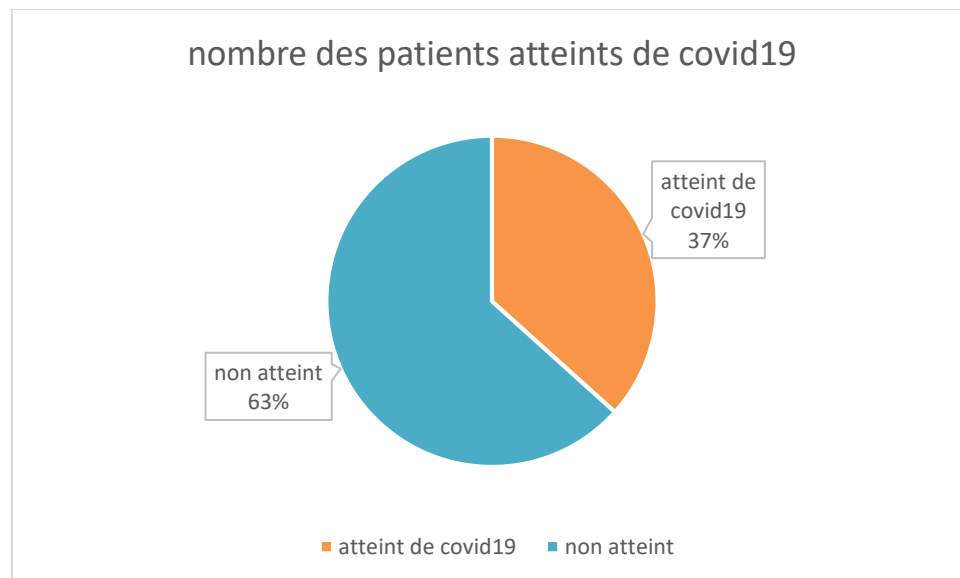
Graph 4.

c) Antécédent de tuberculose : Que 10% des cas ont la tuberculose comme antécédent



Graph 5.

d) Antécédent de covid19 : Que 37% des cas ont été atteint de covid19.



Graph 6.

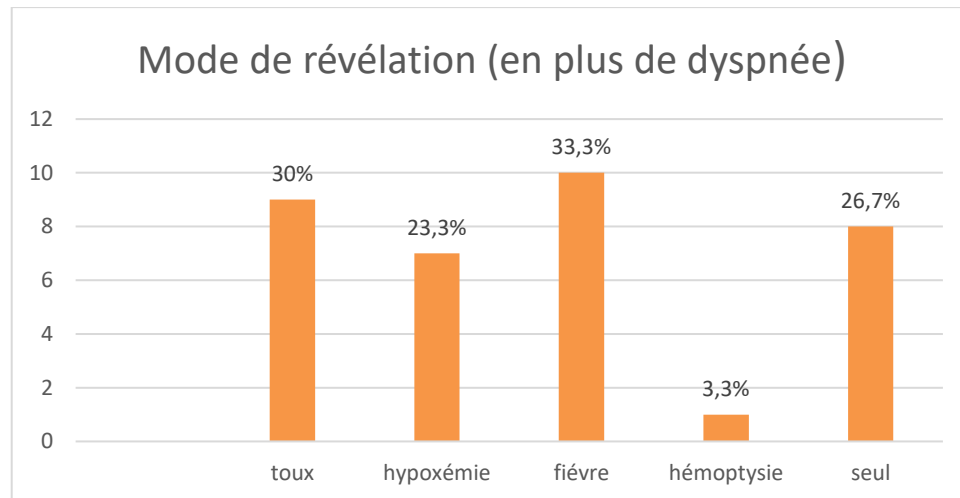
III.3.2. Mode de révélation

Le tableau clinique de pneumopathie interstitielle diffuse est caractérisé l'apparition progressive d'une dyspnée, qui peut être seul ou accompagnée par d'autres signes.

Chez nos patients, cette dyspnée est :

- Accompagnée d'une toux dans 30% des cas.
- Accompagnée d'une fièvre dans 23.3% des cas.

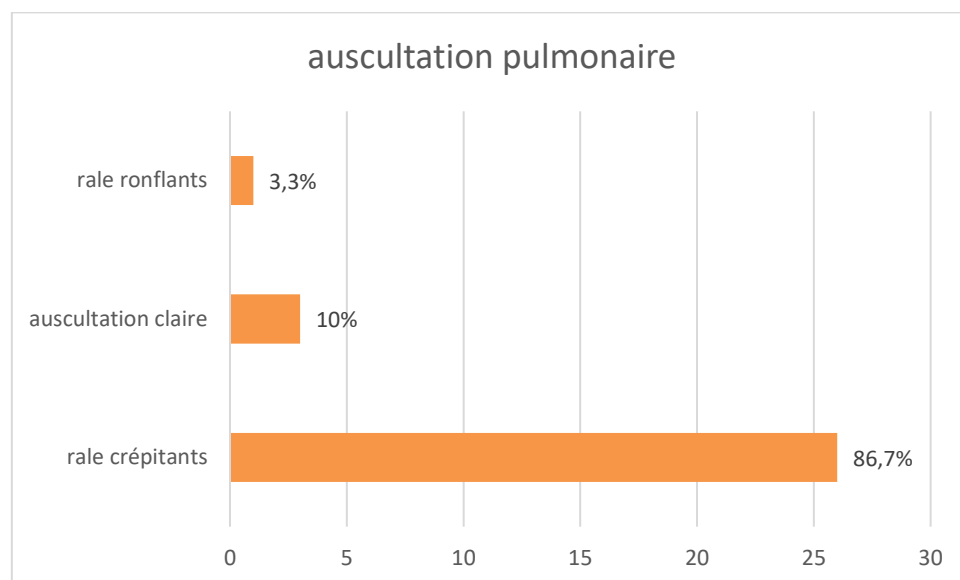
- Accompagnée d'une hypoxémie dans 33.3% des cas.
- Accompagnée d'une hémoptysie dans 3.3% des cas.
- Seule dans 26.7% des cas.



Graph 7.

III.3.3. Auscultation pulmonaire

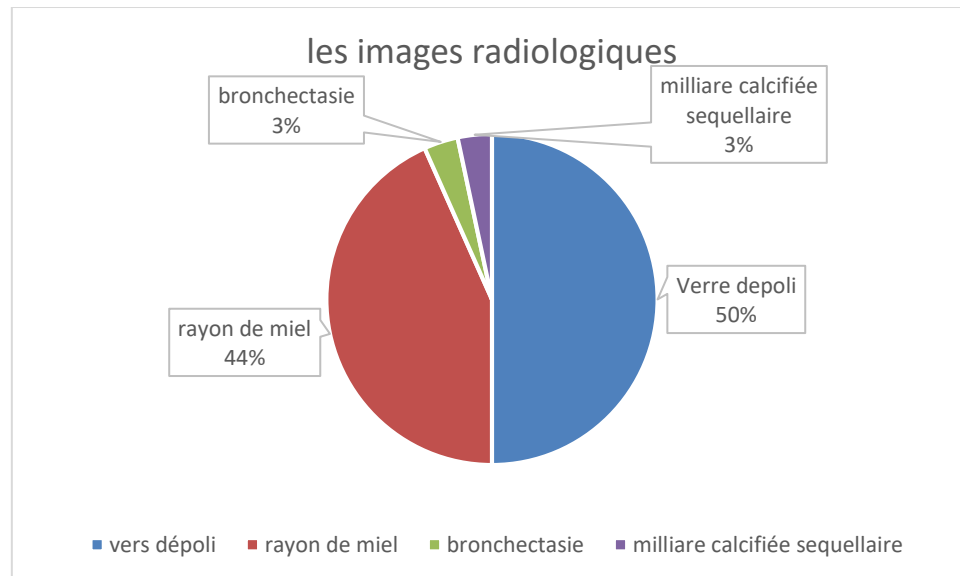
La majorité des patients ont présentés des râles crépitants dans l'auscultation pulmonaire soit un pourcentage de 86.7%, alors que 10% avaient une auscultation claire.



Graph 8.

III.4. Bilans radiologiques

Dans 50% des cas, l'image en verre dépoli s'apparait, suivi de l'image en rayon de miel en 44% des cas, l'image en milliaire calcifiée et une bronchectasie se sont apparues que dans 3% des cas pour chacune.

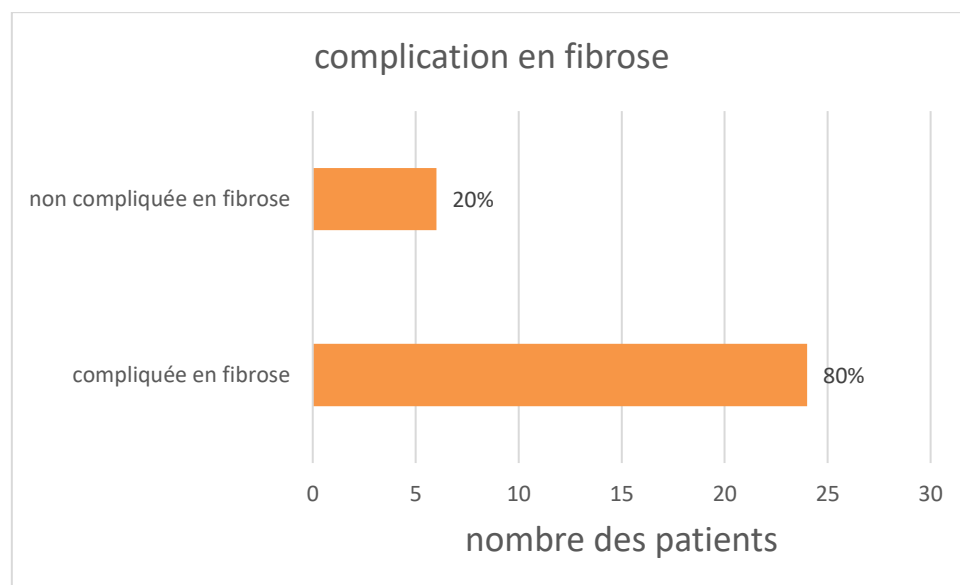


Graph 9.

III.5. Étude de pronostic

III.5.1. Complication en fibrose

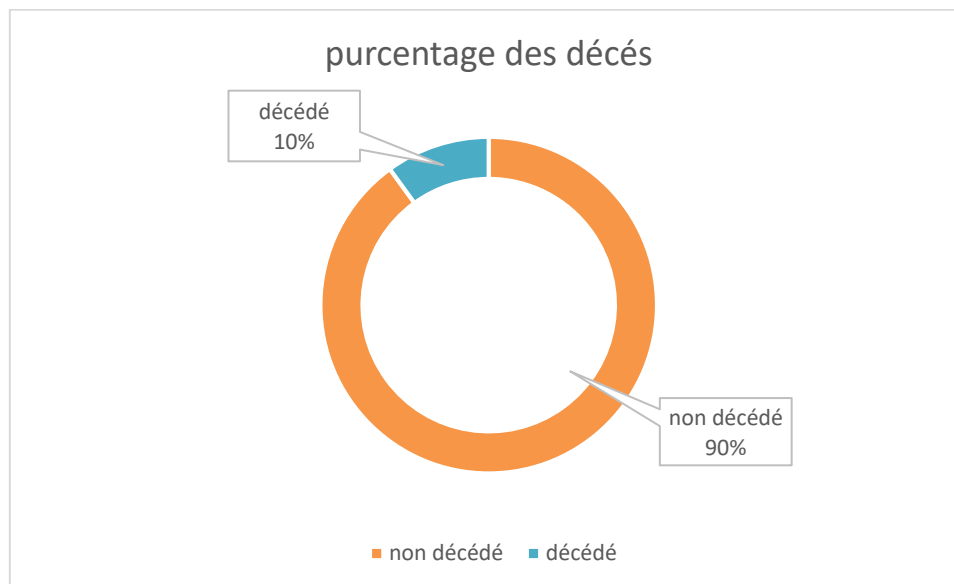
On remarque que la majorité des cas étudiés avait développées une fibrose pulmonaire soit un pourcentage de 80%.



Graph 10.

III.6. Étude de la survie

- 27 patients ne sont pas décédés, avec un pourcentage de survie (90%).
- Alors que 3 patients sont décédés au sein du service, avec un pourcentage de décès (10%).



Graph 11.

IV. Discussion

IV.1. Limite de l'étude

La principale limite de notre étude est son caractère hospitalier et monocentrique, avec un nombre limité des patients et un risque important des biais de sélection. Une étude de population ou une large enquête aurait donné une estimation plus réelle de l'épidémiologie des pneumopathies interstitielles diffuses.

Le temps de notre étude est court, vu que notre mémoire est fait sur une durée limitée pour notre fin de cursus, ce travail devrait être fait sur une durée plus longue avec la collaboration de plusieurs consultations spécialisées où la majorité des patients souffrant de PID.

IV.2. Analyse des résultats

IV.2.1. Profil

Après comparaison avec les données bibliographiques disponibles, l'échantillon de cette enquête est représentatif des patients souffrant de PID tant au niveau de l'âge, du sexe, de la présence ou non d'ATCD ainsi que du type d'ATCD, la clinique et l'imagerie et l'épidémiologie.

IV.2.2. Âge

La grande majorité des personnes incluses dans cette étude ont un âge ≥ 45 ans, la moyenne d'âge retrouvée dans cette enquête est de 69 ans, ce qui est en accord avec les résultats.

IV.2.3. Antécédents

La majorité des patient inclus dans notre étude ont des ATCD médicale Les études de la littérature montrent une incidence qui varie, la présence d'ATCD qui constitue un facteur de risque telle que HTA, diabète, cardiopathies et d'autre comorbidité favorise son apparition, son évolution et aggrave son pronostic.

Et en total, les antécédents la plus marquées chez la population étudiée est le covid19 (37%) et le tabagisme (40%).

IV.2.4. La clinique

a) Mode de révélation :

Le tableau clinique de pneumopathie interstitielle diffuse est caractérisé l'apparition progressive d'une dyspnée et dans la plupart des cas accompagnée d'une toux et d'hypoxémie.

b) L'auscultation pulmonaire :

Les râles crépitants sont le signe le plus marqué chez nos patients par un pourcentage de 86.7%.

IV.2.5. Imagerie

Le scanner thoracique : La tomodensitométrie (TDM) est un outil extrêmement utile pour le diagnostic de PID en raison de sa capacité à fournir des images détaillées de poumons alors c'est l'examen de référence. Il permet la Confirmation du diagnostic si doute diagnostique en montrant des signes caractéristiques d'inflammation du poumon. L'Évaluation de la gravité après le début des symptômes pour une évaluation pronostique : La TDM permet d'évaluer la gravité des PID en identifiant des complications tels que la fibrose pulmonaire. Ces informations sont essentielles pour décider du traitement approprié.

Dans notre série, la TDM thoracique fait chez nos patients montre la prédominance de l'image en vers dépoli (50%), alors que l'image en rayon de miel représente (44%).

IV.2.6. La survie

Les études menées dans ce sens dit que le taux de survie après une PID dépend de divers facteurs, notamment de la gravité de la maladie, des soins médicaux reçus, des complications éventuelles et de la réponse individuelle du patient au traitement. En général, dans notre étude on note un taux de survie élevé malgré qu'elle comporte un risque de récurrence.

V. Conclusion

Devant une PID, un interrogatoire précis ainsi qu'un examen clinique minutieux complété par une radiographie des poumons devraient orienter le praticien vers une étiologie probable donc le guider dans le choix du traitement.

Dans la majorité des cas, le médecin est appelé à réévaluer la situation clinique et à instituer un traitement ou à la changer en cas de persistance ou d'aggravation des signes cliniques.

La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) et le COVID-19 ont une relation complexe en raison de la façon dont le virus affecte les poumons et les voies respiratoires. La PID est un terme général utilisé pour décrire un groupe de maladies pulmonaires caractérisées par une inflammation et une fibrose des tissus pulmonaires. Lorsqu'une personne contracte le COVID-19, le virus SARS-CoV-2 peut entraîner une pneumonie, une inflammation des poumons, qui peut progresser vers une PID chez certains patients. Les patients atteints de PID préexistante peuvent être plus susceptibles de développer des complications graves de COVID-19 en raison de la fragilité de leurs poumons et de leur système immunitaire compromis. De plus, le COVID-19 peut aggraver la PID existante en provoquant une inflammation supplémentaire des tissus pulmonaires. Par conséquent, et vu que notre étude a été pauvre (30 cas) et sachant que le CHU TLEMCEM a créé un service spécial pour les hospitalisations COVID19 indépendant de service de pneumophtisiologie, on a suspecté qu'il y avait plus de cas de PID et qui peut être aggravées par le COVID-19 qui étaient hospitalisés au niveau du service COVID-19 du CHUT.

À la fin, « On ne soigne pas une maladie chronique comme on soigne un rhume » En effet, les maladies chroniques comme la majorité des pneumopathies sont des affections de longue durée, stables ou évolutives, qui ne peuvent être guéries définitivement mais dont, en règle générale, la progression ou du moins les symptômes peuvent être contrôlés. Elles nécessitent un suivi médical et un changement dans les habitudes de vie.

RÉFÉRENCES

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013.
2. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2017.
3. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011.
4. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. 2018.
5. Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011.
6. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet*. 2014.
7. Maher TM, Wells AU, Laurent GJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: multiple causes and multiple mechanisms? *Eur Respir J*. 2007.
8. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A, Bonifazi M, Paladini I, Bonella F, Sverzellati N, Costabel U. Hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive review. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015.
9. Brown KK, Martinez FJ. Clinical and radiologic evaluation of the patient with diffuse lung infiltrates. *Clin Chest Med*. 2004.
10. Maher TM, Wells AU, Laurent GJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: multiple causes and multiple mechanisms? *Eur Respir J*. 2007
11. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013.
12. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2017.
13. Benayoun L, Dostert C, Fraichard A, et al. Validity of bioelectrical impedance analysis to estimate body composition changes after bariatric surgery depends on the selected population. *Obes Surg*. 2020.

14. Borthakur A, Reddy D, Cui L, et al. Bioenergetic metabolites regulate base excision repair-dependent cell death in response to DNA damage. *Mol Cancer Res*. 2020.
15. Weibel ER, Hsia CCW, Ochs M. How much is there really? Why stereology is essential in lung morphometry. *J Appl Physiol*. 2006.
16. Mercer RR, Russell ML, Crapo JD. Alveolar septal structure in different species. *J Appl Physiol*. 1994.
17. Liebow AA. Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. *Prog Respir Res*. 1975.
18. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McCloud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008.
19. Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax*. 2002.
20. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011.
21. Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study. Collaborating Centers. *Am J Epidemiol*. 2000.
22. Wynn TA. Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis.
23. Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Pathol*.
24. Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*.
25. King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*.
26. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis.
27. Waterhouse, R. (1963). Les aspects cliniques de la maladie métastatique pulmonaire: I. Les aspects de la maladie. *Journal of Clinical Pathology*, 16(4), 424-428....lymphangite carcinomateuse.
28. Travis, W. D., Brambilla, E., Nicholson, A. G., Yatabe, Y., Austin, J. H. M., Beasley, M. B., Chirieac, L. R., Dacic, S., Duhig, E., Flieder, D. B., Geisinger, K., Hirsch, F. R., Ishikawa, Y., Kerr, K. M., Noguchi, M., Pelosi, G., Powell, C. A., Tsao, M. S., ... & Tsao, A. (2011). The 2011 classification of lung adenocarcinoma: Impact of genetic, clinical and radiologic

advances since the 2004 classification. *Journal of Thoracic Oncology*, 6(2), 244-285....carcinome bronchio-alvéolaire.

29. Cadranel, J., Wislez, M., & Antoine, M. (2013). Les lymphomes pulmonaires primitifs. *Revue des Maladies Respiratoires*, 30(4), 352-365....lymphome pulmonaire primitif.

30. Thomas, C. F., Jr, & Limper, A. H. (2004). *Pneumocystis pneumonia*. *New England Journal of Medicine*, 350(24), 2487-2498....causes infectieuses.

31. Ware, L. B., & Matthay, M. A. (2005). Clinical practice. Acute pulmonary edema. *New England Journal of Medicine*, 353(26), 2788-2796....causes hémodynamiques.

32. Castranova, V. (2004). From coal mine dust to quartz: mechanisms of pulmonary pathogenicity. *Inhalation Toxicology*, 16(12), 811-824....exposition environnementale.

33. Banks, D. E., & Shi, R. (2007). The pathogenesis and pathology of fibrosis in the lung. *Seminars in Immunopathology*, 29(2), 175–186....les pneumoconioses.

34. Camus, P., Kudoh, S., & Ebina, M. (2004). Interstitial lung disease associated with drug therapy. *British Journal of Cancer*, 91(Suppl 2), S18–S23....les pneumopathies médicamenteuses.

35. Vij, R., Strek, M. E. (2013). Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest*, 143(3), 814-824....PID au cours de connectivites.

36. Giorgia Dalpiaz, Alessandra Cancellieri (eds.) - *Atlas of Diffuse Lung Diseases_ A Multidisciplinary Approach*-Springer International Publishing (2017)....sarcoidose.

37. Travis, W. D., Costabel, U., Hansell, D. M., King Jr, T. E., Lynch, D. A., Nicholson, A. G., Ryerson, C. J., Ryu, J. H., Selman, M., Wells, A. U., Behr, J., Bouros, D., Brown, K. K., Colby, T. V., Collard, H. R., Cordeiro, C. R., Cottin, V., Crestani, B., ... & Walsh, S. (2013). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *American journal of respiratory and critical care medicine*,

38. Maher, T. M., Oballa, E., Simpson, J. K., & Porte, J. (2021). An update on the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 160(1), 266-276....PID idiopathique et PID aigue.

39. Raghu, G., Remy-Jardin, M., Myers, J. L., Richeldi, L., Ryerson, C. J., Lederer, D. J., ... & Behr, J. (2018). Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 198(5), e44-e68....PID idiopathique et démarche diagnostique.

40. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2002.

41. Imagerie des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) : **Mathieu Lederlin**, Professeur des universités-praticien hospitalier, service de radiologie, CHU de Rennes, Université de Rennes/ **Samia Boussouar**, Praticien hospitalier, service imagerie cardio-thoracique (ICT), Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris ;Sorbonne Université/**Constance de Margerie-Mellon**, Maître de conférences des universités-praticien hospitalier, service de radiologie, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris ; Université Paris Cité.

42. Forum Med Suisse. Pneumopathies interstitielles fibrosantes progressives/**Carolyn Müller/Nicole Mattig /Thomas K. Geiser / Dr. Sabina A. Guler**.

43. Articles de revues médicales spécialisées : Des revues telles que "American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine", "European Respiratory Journal" ou "Chest" publient régulièrement des études et des revues de littérature sur les pneumopathies interstitielles diffuses.

44. Études épidémiologiques et cliniques : Les résultats de recherches épidémiologiques et cliniques, y compris les essais cliniques randomisés, fournissent des données sur l'incidence, la prévalence, les facteurs de risque, et les résultats des traitements.

45. Lignes directrices de pratique clinique : Les organismes tels que l'American Thoracic Society (ATS), la European Respiratory Society (ERS) et la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) émettent des recommandations sur la prise en charge des pneumopathies interstitielles diffuses, basées sur des revues de littérature et l'expertise des cliniciens.

Confraternellement.