



La fibrose pulmonaire idiopathique

Option : PNEUMO-PHTISIOLOGIE

Pour l'obtention du diplôme de spécialité en Médecine

Mémoire présentée par :

Dr. EL BOUJAMAI Halima

Née le 5 mai 1991

Rapporteur :

Pr AMARA BOUCHRA

Session Juin 2024

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَنَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ

الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

Remerciement

Tout d'abord, je tiens à remercier Dieu pour m'avoir donné la force, la persévérance et la sagesse nécessaires pour accomplir cette tâche.

Je voudrais exprimer ma profonde gratitude à tous ceux qui m'ont soutenu tout au long de ce parcours académique.

À MA FAMILLE

Aucun mot ne sera exprimer l'immense amour et la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avais jamais cessé de consentir pour instruction et mon bien être. Mes piliers inébranlables, je suis infiniment reconnaissant, dont le soutien indéfectible et les encouragements constants ont été ma source d'inspiration.

À mon mari, pour son amour inconditionnel, sa patience et son soutien inépuisable.

À ma sœur et mes frères, pour leur soutien inestimable et leur présence réconfortante à chaque étape de ce voyage.

A NOTRE MAÎTRE CHEF DE SERVICE Le

Professeur

Mr BENJELLOUN MOHAMED CHARIB

Professeur de l'Enseignement Supérieur de Pneumo-phthysiologie

*Vos qualités professionnelles et humaines, votre gentillesse et votre
lucide compréhension sont pour nous un exemple à suivre.*

*Votre porte est toujours ouverte pour nous accueillir, et nous faire
profiter de votre savoir.*

*Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus distingués
en symbole de ma reconnaissance.*

A notre maitre, rapporteur

Madame le professeur AMARA BOUCHRA

Professeur de l'Enseignement Supérieur de Pneumo-phthysiologie

Je vous remercie pour m'avoir confié ce projet ambitieux et pionnier.

*Ainsi que pour votre patience, vos encouragements, vos qualités
scientifiques, pédagogiques et humaines.*

*Veillez, Cher Maitre, trouvé dans ce modeste travail l'expression de
notre haute considération et notre profond respect.*

A notre maitre

Monsieur le Professeur EL BLAZE Mohammed

Professeur de l'Enseignement Supérieur de Pneumophthysiologie

*Vos compétences humaines et professionnelles incontestables ainsi que
votre personnalité valent l'admiration et le respect de tous.*

*Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et du
professionnalisme dans l'exercice de la profession.*

A notre Professeur

Madame SERRA MOUMBA

Professeur de l'Enseignement Supérieur de Pneumophthysiologie

Vous avez effectivement participé à notre formation.

*Vos compétences professionnelles ainsi que vos qualités humaines nous
valent L'admiration et le respect de tous.*

*Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et notre
reconnaissance.*

À MES COLÈGUES

Je tiens également à exprimer ma gratitude envers mes amis et collègues, qui ont partagé avec moi les hauts et les bas de cette aventure. Leur soutien moral, leurs encouragements et leur camaraderie ont été une source de réconfort et de motivation tout au long de ce parcours.

À chacun d'entre vous, je vous adresse mes plus sincères remerciements. Votre soutien indéfectible a été un pilier essentiel dans la réalisation de cette thèse.

LISTE DES ABREVIATIONS :

- AEG : Altération de l'état général.
- AAN : anticorps anti nucléaires
- ANCA : Anticorps antineutrophilecytoplasmatique
- AMM : autorisation de mise sur le marché
- ATCD: Antecedents.
- ATS: American Thoracic Society.
- BPVC : Biopsie pulmonaire vidéo chirurgicale.
- CBTB : Cryobiopsie pulmonaire trans-bronchique
- CPT : Capacité pulmonaire totale.
- CVF : Capacité vitale forcée
- DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
- DMD : discussion multidisciplinaire
- EFR : Exploration fonctionnelle respiratoire.
- ERS : European Respiratory Society.
- FPI : La fibrose pulmonaire idiopathique.
- HD : Hippocratisme digital.
- HTP : Hypertension pulmonaire
- IMC : index de masse corporelle
- LBA : Lavage broncho alvéolaire.
- PHS : Pneumopathies d'hypersensibilités.
- PIC : Pneumopathie interstitielle commune.
- PID : Pneumopathies infiltrantes diffuses.
- PII : Pneumopathies infiltrantes idiopathiques.
- PINS : La pneumopathie interstitielle non spécifique
- RHJ : Reflux hépato jugulaire
- SEF : syndrome emphysème-fibrose
- TDM : Tomodensitométrie.
- TDM-HR : La tomodensitométrie à haute résolution.
- TM6 : test de marche de six minutes

Plan

Table des matières

I.	Definition :	4
1)	La Fibrose	4
2)	Les pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes	4
3)	La fibrose pulmonaire idiopathique	4
II.	Epidemiologie :	5
III.	Facteurs environnementaux et génétiques	5
1)	Exposition environnementale	5
2)	Infection virale	5
3)	Facteurs génétiques	6
IV.	Pathogenie :	6
V.	Donnees cliniques	8
1)	Signes fonctionnels :	8
2)	Signes physiques :	9
VI.	Imagerie thoracique :	9
1)	Radio thorax :	9
2)	Tomodensitométrie (TDM) thoracique :	9
a)	Technique de réalisation :	9
b)	Sémiologie :	10
c)	Classification des aspects tomodensitométriques :	11
VII.	Place de la biopsie pulmonaire	16
1)	Biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale :	16
2)	Cryobiopsie pulmonaire trans-bronchique (CBTB)	17
VIII.	Criteres histopathologiques de pneumopathie interstitielle commune	18
IX.	Examens biologiques :	21
X.	Explorations fonctionnelles respiratoires	23
XI.	Endoscopie bronchique	24
1)	Lavage broncho alvéolaire :	24
2)	Biopsie bronchique :	25
XII.	Validation/criteres de diagnostic	25
XIII.	Formes particulieres	28
1)	Syndrome emphysème-fibrose	28
2)	Formes familiales	28
XIV.	Diagnostic différentiel	29

XV.	Pronostic et suivi :.....	31
1)	Évaluation initiale du pronostic	31
2)	Examen de suivi et réévaluation du pronostic.....	31
XVI.	Traitement.....	33
1)	Traitement médicaux de la FPI à visée antifibrosante.....	33
a)	Pirfénidone	33
b)	Nintedanib	34
c)	Autres médicaments à visée antifibrosante non recommandés.....	35
2)	Autres traitements médicaux de la FPI.....	35
a)	Vaccination	35
b)	Traitement symptomatique	38
3)	Transplantation pulmonaire	39
XVII.	Complication et comorbidités.....	39
1)	Exacerbations aiguës de la FPI	39
2)	Hypertension pulmonaire.....	40
3)	Emphysème pulmonaire	40
4)	Cancer broncho-pulmonaire.....	41
5)	Reflux gastro-œsophagien	42
6)	Syndrome d'apnée obstructive de sommeil.....	43
7)	Autres comorbidités	43
RESULTATS.....		46
I.	Les caractères épidémiologiques :	47
1)	Répartition des cas selon l'âge :	47
2)	Répartition des cas selon le genre :	47
3)	Antécédents et facteurs étiologiques.....	47
II.	les données cliniques :.....	48
1)	Les signes cliniques :	48
2)	Les signes physiques	49
III.	Les données radiologiques : la TDM thoracique	49
IV.	Épreuves fonctionnelles respiratoires	50
1)	Spirométrie :	50
2)	Test de marche de 6 minutes.....	50
V.	Les données biologiques	50
VI.	La bronchoscopie :.....	50

VII.	Biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA)	51
VIII.	Résultats de la discussion multidisciplinaire	51
IX.	Traitement.....	51
X.	Evolution :.....	52
	DISCUSSION	54
I.	DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	55
1)	Caractéristiques de la population étudiée :.....	55
2)	Prédispositions génétiques.....	55
II.	PROFIL CLINIQUE	56
1)	Signes cliniques	56
2)	Signes physiques	56
III.	LES DONNEES SCANNOGRAPHIQUES	57
IV.	EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES :.....	59
V.	BIOLOGIE.....	59
VI.	FIBROSCOPIE BRONCHIQUE ET LBA	59
VII.	LA BIOPSIE PULMONAIRE VIDEO-CHIRURGICALE DANS LE PROCESSUS DIAGNOSTIC	60
VIII.	LA DISCUSSION MULTIDISCIPLINAIRE :	60
IX.	TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE :	61
1)	But :.....	61
2)	Les mesures générales :.....	61
3)	La réhabilitation respiratoire (RR):	61
4)	Oxygénothérapie au long cours à domicile (OLD) :	61
5)	Les traitements symptomatiques :	62
6)	Traitement anti-fibrosants :.....	62
a)	Le nintedanib :.....	62
b)	La pirfénidone :.....	62
7)	Transplantation pulmonaire :	62
X.	ÉVOLUTION ET PRONOSTIC	63
	CONCLUSION.....	64
	RESUMES	66
	ANNEXES.....	69
	REFERENCE.....	74

Liste des figures

Figure 1: la répartition des pneumopathies interstitielles	4
Figure 2: Facteurs et mécanismes mis en jeu dans le développement de la FPI.....	7
Figure 3: Schéma de la pathogénie de la fibrogénèse	8
Figure 4: Coupes scannographiques montrant des lésions élémentaires pouvant être observées au cours de la FPI	11
Figure 5: Aspect de pneumopathie interstitielle commune (PIC certain)	12
Figure 6: Aspect scanographique de PIC probable	14
Figure 7: Aspect indéterminé pour la PIC	15
Figure 8: Exacerbation aiguë de FPI. (Homme de 68 ans aux antécédents de FPI. Scanner à l'état basal (A) et lors d'une exacerbation (B) ayant conduit au décès du patient)	16
Figure 9 : Aspect histo-pathologique de pneumopathie interstitielle commune	19
Figure 10:Syndrome combiné emphysème-fibrose.....	27
Figure 11: Algorithme diagnostique chez un patient suspect de fibrose pulmonaire idiopathique. FPI; PIC; PID; TDM; diagnostic provisoire de travail	27
Figure 12: Fibrose pulmonaire idiopathique familiale.....	28
Figure 13: Principales pneumopathies interstitielles diffuses	30
Figure 14: syndrome emphysème—fibrose	41
Figure 15: FPI et cancer pulmonaire localisé	42
Figure 16: FPI et cancer pulmonaire infiltrant	42
Figure 17: hippocratismes digital important	57

Liste des tableaux

Tableau 1: classification des aspects tomodensitométriques de la FPI, d'après [1], [18] et [29]	13
Tableau 2: contre-indications proposées de la biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale.....	17
Tableau 3: Critères histopathologiques de fibrose pulmonaire idiopathique [1-19]	20
Tableau 4: Principaux examens complémentaires biologiques utiles lors du diagnostic de FPI [19]...	21
Tableau 5: Principaux examens complémentaires utiles lors du bilan diagnostique initial d'une suspicion de FPI en dehors du bilan biologique.....	22
Tableau 6: Lavage broncho-alvéolaire : proportion moyenne des populations cellulaires observées chez les sujets sains et chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (Raghu et al. [19])......	24
Tableau 7: Diagnostic de synthèse de fibrose pulmonaire idiopathique, après exclusion d'une autre cause de fibrose et en fonction de l'aspect radiologique et histologique d'après V. Cottin et al [1] et raghu et al [18]......	26
Tableau 8: Les facteurs pronostiques d'un risque accru de mortalité associée à la fibrose pulmonaire idiopathique [1,42].	32
Tableau 9: Examens complémentaires préconisés au cours du suivi de la fibrose pulmonaire idiopathique	33
Tableau 10: Pirféridone et nintédanib : synthèse pour la pratique.....	36
Tableau 11: Traitements à visée antifibrosante non recommandés chez les patients ayant un diagnostic confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique	37

Liste des graphiques

Graphique 1: répartition des malades par tranche d'âge.....	47
Graphique 2: répartition des malades selon le sexe	47
Graphique 3: répartition des malades selon les comorbidités.....	48
Graphique 4: symptomatologie des patients	48
Graphique 5: répartition des malades selon le stade de la dyspnée.....	49
Graphique 6: répartitions des malades selon les signes scanographiques	50
Graphique 7: Répartition des cas en fonction des résultats de lavage broncho-alvéolaire (LBA)	51
Graphique 8: distribution des cas selon l'aspect scanographiques retenu lors de DMD	51
Graphique 9: répartition des malades selon la durée de Traitement anti-fibrosant	52
Graphique 10: répartition des malades selon l'évolution de la maladie.....	53

Introduction

Le spectre des pneumopathies infiltrantes diffuses « PID » est très large, comportant plusieurs groupes dont les formes idiopathiques. La fibrose pulmonaire idiopathique « FPI » représente la forme la plus fréquente parmi les PID idiopathiques. Il s'agit d'une maladie chronique, irréversible, progressive sur le plan clinique, fonctionnel respiratoire et tomodensitométrique [1], de cause inconnue. Son étiopathogénie fait intervenir un excès de fibroblastes et de matrice extracellulaire dans le poumon. Elle survient principalement à partir de 60 ans, et est limitée aux poumons. Son incidence n'est pas connue à l'échelle nationale, en France son incidence annuelle est de 2,8 cas pour 100 000 habitants soit 1800 nouveaux cas par an environ [1,2]. Elle survient en moyenne à soixante ans avec une prévalence légèrement plus élevée chez les hommes. Son diagnostic repose sur les données du scanner thoracique haute résolution éventuellement complété par une histologie dans les formes non typiques. Le pattern scanographique et histologique est celui d'une pneumopathie interstitielle commune. Son évolution est caractérisée par la survenue d'épisodes d'aggravation aigue appelées exacerbations, qui aggravent le pronostic de la maladie. Le traitement repose essentiellement sur les antifibrosants qui ralentissent le déclin de la fonction respiratoire mais aucun traitement n'est efficace à ce jour pour guérir les patients atteints de FPI, excepté la transplantation pulmonaire. Une des raisons principales de cette absence de traitement est que les mécanismes précoces de la maladie sont trop peu connus. Le diagnostic et le traitement de la FPI doivent être validés en réunion multidisciplinaire [3].

OBJECTIF DE TRAVAIL :

Notre travail vise à évaluer les caractéristiques clinico-radiologiques, l'évolution et le pronostic des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique que nous suivons.

Généralités

I. Définition :

1) La Fibrose

Les maladies fibrosantes seraient responsables de 45 % des décès dans le monde. La fibrose est une accumulation excessive et anormale de matrice extra-cellulaire¹ produite par les fibroblastes et les myofibroblastes, activés par des cytokines et des facteurs de croissance, avec, pour conséquence, une modification et une destruction progressive de l'architecture tissulaire de l'organe atteint [23]. Elle peut toucher différents organes, tels que le foie, le cœur, les reins ou les poumons. La fibrose peut, mais ce n'est pas toujours le cas, avoir pour origine une inflammation chronique.

2) Les pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes

La FPI appartient à une vaste famille de maladies touchant le poumon : les pneumopathies interstitielles diffuses (PID), un ensemble hétérogène de maladies caractérisées par une infiltration de l'interstitium pulmonaire par des cellules, de l'œdème ou de la matrice extra-cellulaire. Les PID présentent des degrés variables d'inflammation et de fibrose. Cette fibrose peut rester stable, ou progresser de façon autonome, sans besoin du déclencheur initial. La FPI est la plus sévère des PID fibrosantes. Le rôle de l'inflammation dans sa progression est mineur et son évolution est inéluctable [22].

3) La fibrose pulmonaire idiopathique

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)

est une maladie pulmonaire chronique, évolutive et mortelle dont l'origine est

inconnue. Elle se caractérise par une cicatrisation aberrante de l'épithélium alvéolaire aboutissant à une accumulation de matrice extracellulaire (MEC). Les foyers fibroblastiques, constitués de fibroblastes et de myofibroblastes, sont responsables de la production excessive de MEC. Les deux seules molécules thérapeutiques disponibles sur le marché permettent seulement de ralentir l'évolution de la maladie [22].

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie caractérisée par une fibrose progressive du parenchyme pulmonaire, irréversible, de cause inconnue et limitée aux poumons [26]. La destruction de l'épithélium alvéolaire est à l'origine d'une diminution des échanges gazeux et d'une réduction des volumes pulmonaires qui conduisent au décès, avec une médiane de survie entre 2 et 5 ans [27].

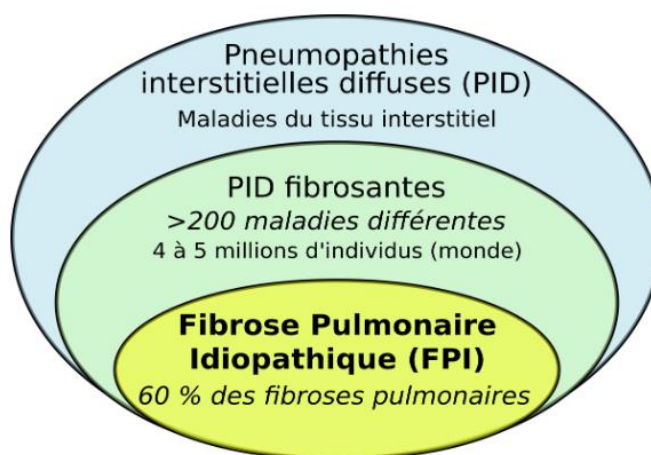


Figure 1: la répartition des pneumopathies interstitielles

¹ La matrice extracellulaire est composée de collagène, d'élastine et de glycoprotéines, qui jouent un rôle dans l'adhérence cellulaire, et de polysaccharides.

II. Epidemiologie :

L'incidence de la FPI a été rapportée dans plusieurs études de part le monde et elle semble être en augmentation. Sa prévalence en France est estimée à 8,2 pour 100 000 habitants (soit environ 5500 patients), et son incidence annuelle à 2,8 pour 100 000 habitants (soit environ 1800 nouveaux cas par an) [1]. Il s'agit donc d'une maladie rare selon la définition européenne. Aujourd'hui dans le monde, trois millions de personnes souffriraient de cette maladie [24] et une méta-analyse, publiée en 2015, prédit que ce nombre doublera d'ici 2030 [25].

L'incidence de la FPI augmente avec l'âge, la maladie apparaissant typiquement de manière insidieuse au cours de la 6^e ou 7^e décennie de vie [4,5]. La FPI apparaît rarement avant l'âge de 50 ans : les patients les plus jeunes sont susceptibles d'exprimer plus tard des manifestations de connectivite, cette dernière étant infra-clinique au moment où le diagnostic de FPI a été posé [6] ; ils peuvent aussi être porteurs d'une FPI familiale [7]. La FPI est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (sex-ratio de 1,5 à 1,7) et on retrouve des antécédents de tabagisme chez 70 % à 75 % des patients [8].

Certains facteurs de risque non génétiques de la FPI ont été identifiés. Il s'agit principalement de l'âge avancé, le genre masculin et le tabagisme. Certaines études observationnelles ont impliqué le reflux gastro-œsophagien dans la survenue d'une FPI [3].

Dans 5 à 10% des cas, la FPI survient dans un contexte familial suggérant une prédisposition génétique. Dans ces formes familiales, le plus souvent, la transmission est automatique dominante [1,3]. Parmi les anomalies génétiques rapportées, les mutations au niveau des gènes TERT, TERC, PARN et RTEL1, qui sont impliqués dans la maintenance de la longueur des télomères [9-10]. Le polymorphisme du gène promoteur MUC5B (A single-nucléotide polymorphisme ; rs35705950), qui code pour la mucine 5B, une glycoprotéine nécessaire pour la clairance des voies aériennes et la réponse immune innée contre les bactéries, a été également identifié comme facteur de risque de la FPI [11].

III. Facteurs environnementaux et génétiques [12]:

1) Exposition environnementale

Le tabagisme est un facteur de risque indépendant de la FPI. Jusqu'à 75 % des patients atteints sont fumeurs actifs ou anciens fumeurs. L'exposition à un environnement professionnel empoussiéré est associée à la survenue d'une FPI, notamment l'exposition à du bétail, des poussières de bois, et des poussières métalliques (plomb, laiton, acier).

2) Infection virale

Il existe une controverse concernant le rôle d'une infection virale dans le déclenchement et/ou la progression de la FPI, bien que de nombreuses études de microscopie électronique n'aient pas permis de mettre en évidence de particules virales dans le poumon au cours de la FPI. Chez l'homme,

certaines études détectent plus fréquemment la présence de cytomégalovirus, d'Epstein-Barr virus et d'herpesvirus humain 8 (HHV-8) chez les patients par rapport à des témoins, les cellules épithéliales semblant être le siège d'une infection chronique.

3) Facteurs génétiques

Trois à cinq pour cent des fibroses idiopathiques seraient des formes familiales. Le mode de transmission usuel est autosomique dominant à pénétrance variable. Différentes mutations touchant des protéines impliquées dans la régulation du métabolisme du surfactant ont été identifiées (apoprotéines B et C du surfactant, protéine ABCA3, facteur de transcription TTF-1) ou des protéines impliquées dans le maintien de la longueur des télomères (télomerase reverse transcriptase [TERT], gène codant pour la composante ARN de la télomerase [TERC]). Des mutations de ces enzymes ont également été identifiées dans des formes sporadiques de la maladie. La présentation clinique des formes familiales de FPI est globalement similaire à celle des formes sporadiques. Cependant, la présentation clinique, tomодensitométrique, et histopathologique est variable entre les familles, et varie une fois sur deux entre les sujets d'une même famille. Dans l'étude la plus large actuellement disponible, portant sur 111 familles, l'aspect histopathologique prédominant était celui de la pneumopathie interstitielle commune (85 % des cas) ; il s'agissait d'une pneumopathie interstitielle non spécifique dans 10 % des cas et, plus rarement, d'une pneumopathie organisée idiopathique ou d'une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) idiopathique inclassable. Le sexe masculin, l'âge et le tabagisme sont des facteurs associés à un risque accru de développer une pneumopathie interstitielle chez les sujets appartenant à une famille atteinte.

IV. Pathogenie :

La physiopathologie de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) demeure mal connue. Une dysfonction des cellules épithéliales alvéolaires, dont les origines sont variées (infection virale, fumée de tabac, micro-inhalations acides par reflux gastro-œsophagien, etc.) favoriserait la prolifération et l'activation des fibroblastes par l'intermédiaire de différents médiateurs, notamment le transforming growth factor b (TGF-b). Une mort épithéliale alvéolaire excessive par apoptose épithéliale alvéolaire semble être un événement physiopathologique précoce dans la physiopathologie de la FPI. Dans la FPI, les myofibroblastes s'accumulent au sein des foyers fibroblastiques en formant des faisceaux. Il n'y a pas de cellule inflammatoire au sein de ces foyers. Les foyers fibroblastiques sont reliés entre eux et forment un réseau organisé à base pleurale, qui semble progresser de façon centripète, de la plèvre vers le centre du poumon, entourés d'un manchon vasculaire dense, le foyer fibroblastique étant lui-même exempt de vaisseaux. Ces fibroblastes sont polyclonaux.

Trois mécanismes aboutissant à l'accumulation pathologique de fibroblastes dans le poumon ont été identifiés, mais le rôle respectif joué par chacun de ces mécanismes reste non quantifié :

- Activation et prolifération d'un pool local de fibroblastes : c'est le mécanisme le plus anciennement identifié ;
- Recrutement de précurseurs circulants ;
- Transdifférenciation de cellules épithéliales en fibroblastes, également appelée transition épithéliomésenchymateuse.

L'inflammation est habituellement peu marquée dans les phases précoces de la FPI. Cependant, dans les formes évoluées de FPI, il existe une infiltration pulmonaire importante par des lymphocytes T, des lymphocytes B et des cellules dendritiques, à la fois dans les zones de fibrose dense et dans les zones peu fibreuses avec formation de véritables follicules lymphoïdes secondaires. L'activation de cette population cellulaire inflammatoire, par exemple lors d'une infection virale intercurrente, pourrait contribuer à la survenue d'exacerbations de la maladie. (Figure : Schéma de la pathogénie de la fibrogénèse [28].

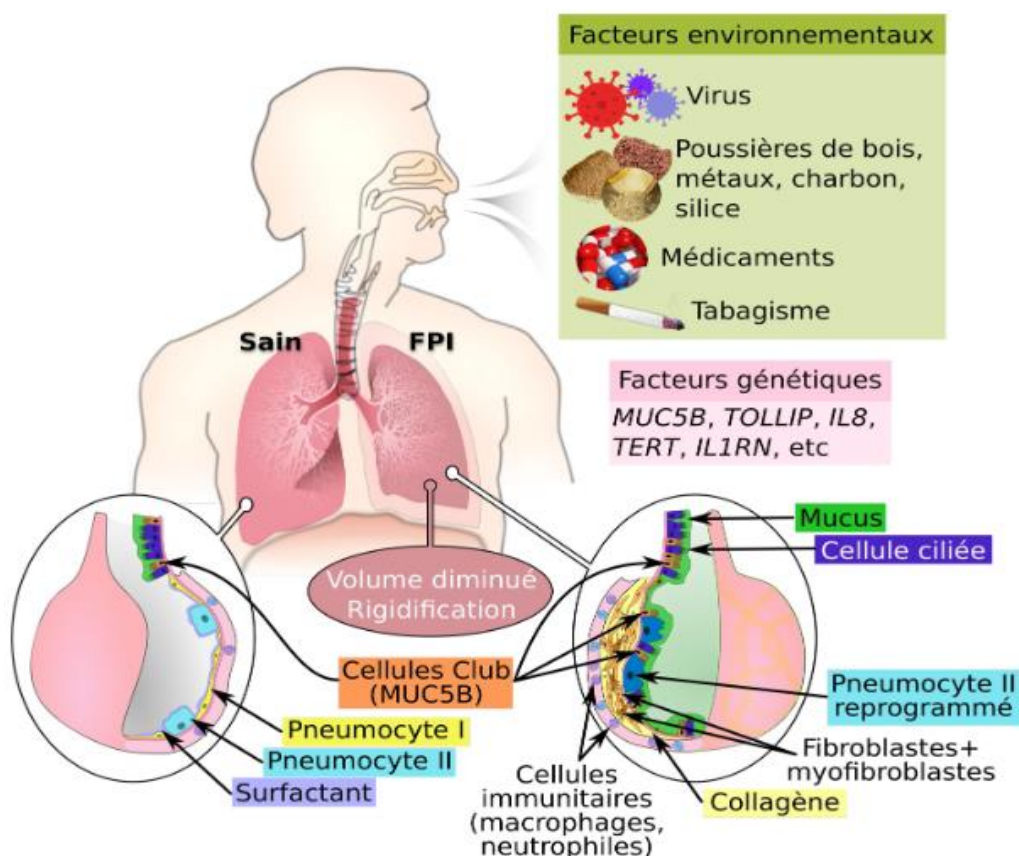


Figure 2: Facteurs et mécanismes mis en jeu dans le développement de la FPI [22]

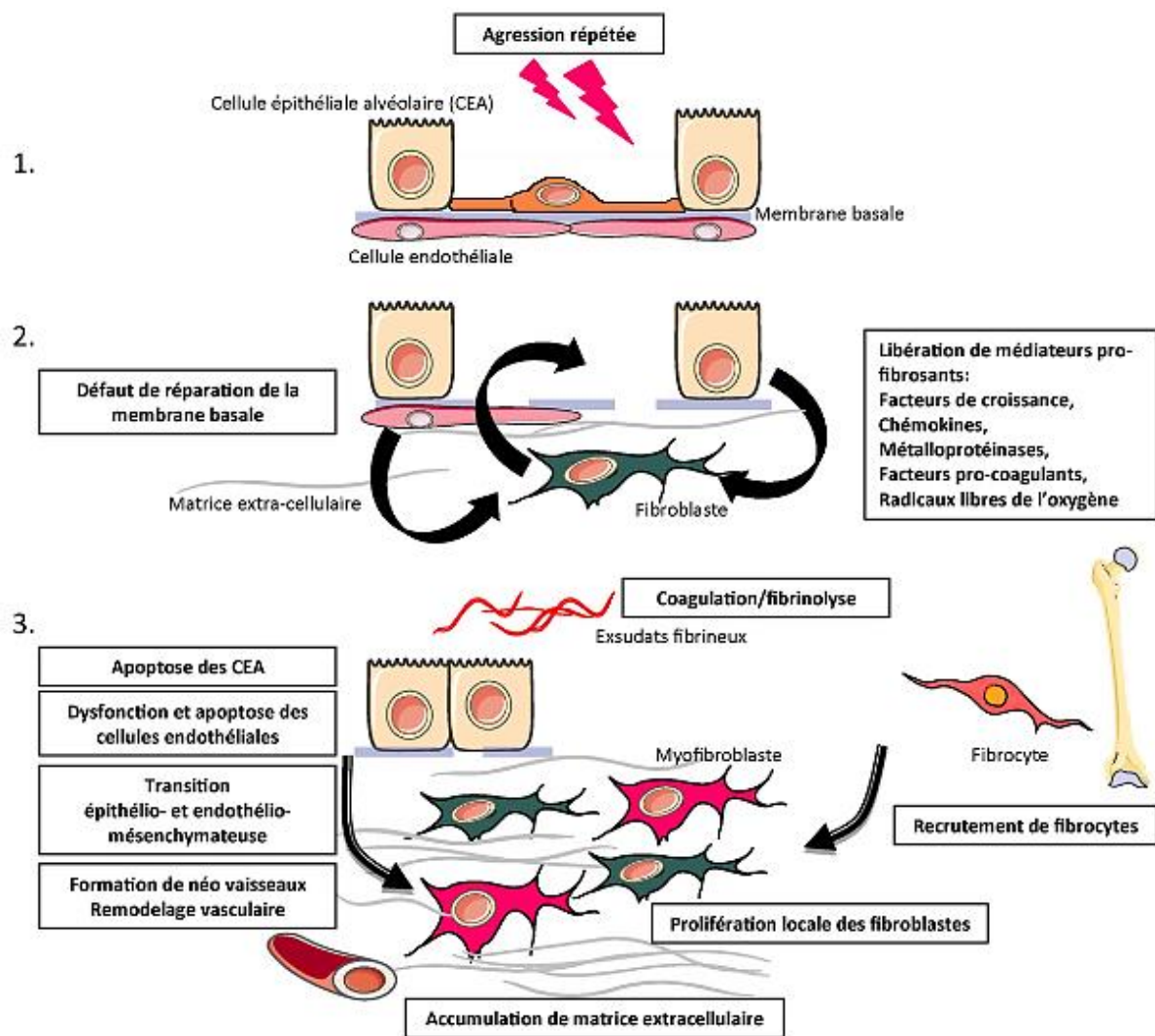


Figure 3: Schéma de la pathogénie de la fibrogénèse [28]

V. Données cliniques

1) Signes fonctionnels :

Les signes cliniques de la FPI ne sont pas spécifiques, et le diagnostic est assez souvent porté (trop) tardivement. Le mode de début de la FPI est souvent progressif et insidieux évoluant sur plus de six mois. Un début aigu ou subaigu doit faire discuter une exacerbation d'une FPI antérieurement méconnue [13]. Aucun symptôme n'est spécifique de la FPI. La dyspnée d'effort d'installation progressive et la toux sèche chronique constituent toutefois les symptômes les plus fréquents de la maladie [14-15].

Des signes généraux à type d'asthénie, amaigrissement et anorexie peuvent aussi être retrouvés au cours de la FPI [14-16]. Leur présence doit faire rechercher une connectivite débutante ou «indifférenciée» sous-jacente. La découverte d'une FPI peut être fortuite à l'occasion d'un examen radiologique. La place de l'anamnèse est primordiale dans le diagnostic positif de la FPI. En effet

l'interrogatoire du patient doit systématiquement rechercher des cas familiaux de fibrose pulmonaire ou de PID, les comorbidités, les prises médicamenteuses ainsi que les éventuelles expositions environnementales, qu'elles soient d'origine professionnelle, domestique ou autre. L'anamnèse doit également préciser le statut tabagique des patients ainsi que les différents signes fonctionnels

2) Signes physiques :

L'examen physique du patient porteur de FPI constitue une étape importante dans la prise en charge de la maladie. Il doit être minutieux, respiratoire et extra-respiratoire.

L'auscultation pulmonaire doit rechercher en particulier les râles crépitant retrouvés dans plus de 80% des cas, typiquement secs, bilatéraux en «velcro» perçus en fin d'inspiration et prédominant aux bases. De même, la recherche d'un hippocratisme digital (retrouvé dans 25 à 50% selon les séries) s'impose [14,17]. L'examen extra respiratoire recherche les signes évocateurs de connectivite ou de vascularite.

VI. Imagerie thoracique :

1) Radio thorax :

La radiographie pulmonaire est le plus souvent anormale lors du diagnostic. Elle met en évidence des opacités réticulées bilatérales à prédominance basale et sous-pleurale, avec souvent des signes de rétraction pulmonaire (ascension des coupoles diaphragmatiques, déviation trachéale, abaissement de la petite scissure). Dans les formes avancées, des images de nid d'abeille caractéristiques sont visibles. La radiographie pulmonaire est cependant insuffisante pour le diagnostic. Chez les patients ayant un emphysème pulmonaire associé, le volume pulmonaire peut apparaître normal ou augmenté. La radiographie thoracique est parfois normale initialement. En revanche, le scanner thoracique est toujours anormal [12].

2) Tomodensitométrie (TDM) thoracique :

Le scanner thoracique de haute résolution est indispensable pour affirmer le diagnostic de FPI. Il permet d'apprécier au mieux la topographie des lésions, et d'évaluer le pronostic par l'étendue de la fibrose sur le scanner.

Le diagnostic radiologique de FPI repose essentiellement sur les images obtenues par TDM thoracique en mode volumique. Ce dernier présente des performances supérieures aux acquisitions en mode séquentiel dans la détection de toutes les anomalies, même subtiles ou focales.

a) Technique de réalisation :

Recommandations techniques pour un bilan tomodensitométrique initial de pneumopathie interstitielle diffuse [19].

- Examen sans injection de produit de contraste
- Acquisition volumique du thorax avec sélection des paramètres suivants :

- ✓ Collimation infra-millimétrique
- ✓ Temps de rotation le plus court
- ✓ Pitch le plus élevé
- ✓ Adaptation du kilovoltage et milliampérage au morphotype du patient :
- ✓ Classiquement : 120 kV et ≤ 240 mAs ;
- ✓ Bas kilovoltage avec ajustement du milliampérage chez les patients minces
- ✓ Utilisation des techniques permettant de réduire les doses d'irradiation à l'acquisition (modulation automatisée du milliampérage)
- Reconstruction de coupes fines ($\leq 1,5$ mm)
 - ✓ Coupes contiguës ou chevauchées
 - ✓ Utilisation d'algorithmes de haute fréquence spatiale
 - ✓ Utilisation d'algorithmes de reconstruction itérative
- Nombre d'acquisitions
 - ✓ Décubitus : fin d'inspiration profonde (volumique)
 - ✓ Décubitus : expiration (volumique ou séquentielle)
 - ✓ Procubitus : fin d'inspiration (volumique ou séquentielle)
- Recommandations dosimétriques
 - ✓ 1—3 mSv (examens à dose « réduite »)
 - ✓ Proscrire les examens « ultra-basse dose » (< 1 mSv)

b) Sémiologie :

Plusieurs signes scanographiques pulmonaires sont observés dans la FPI, les anomalies typiques sont constituées par [18-19-20], (Figure 4) :

- « **Le rayon de miel** » : est défini par des lésions kystiques à contenu aérique et à parois bien définies, dont la taille varie de 3 à 10 mm, disposées en couches stratifiées. « Le rayon de miel » est le plus souvent situé dans les régions sous-pleurales. Les kystes du « rayon de miel » peuvent correspondre à une dilatation des espaces aériques distaux ou à des bronchiolectasies par traction vues tangentiellement. L'aspect typique de PIC sur le scanner est plus corrélé à des broncheectasies par traction sur le plan histologique.
- **L'épaississement des lignes septales** : les septa interlobulaires deviennent visibles et sont irréguliers prenant un aspect brisé.
- **Les réticulations intra-lobulaires** : correspondent à de fines hyperdensités linéaires intra-lobulaires disposées autour de l'artère centrolobulaire et résultent de l'épaississement de l'interstitium intra-lobulaire.
- **Les hyperdensités en « verre dépoli »** : sont définies par l'augmentation diffuse ou focalisée de la densité du parenchyme pulmonaire, sans effacement des contours vasculaires et des parois bronchiques

- **Les bronchectasies et les bronchiolectasies par traction** : correspondent à une dilatation irrégulière des bronches due à la traction exercée par le parenchyme fibreux adjacent. Les deux termes sont utilisés de façon concomitante et interchangeable dans la littérature.
- **La distorsion bronchovasculaire et scissurale** : correspond à un aspect brisé en « zigzag » des bronches, des vaisseaux et des scissures.

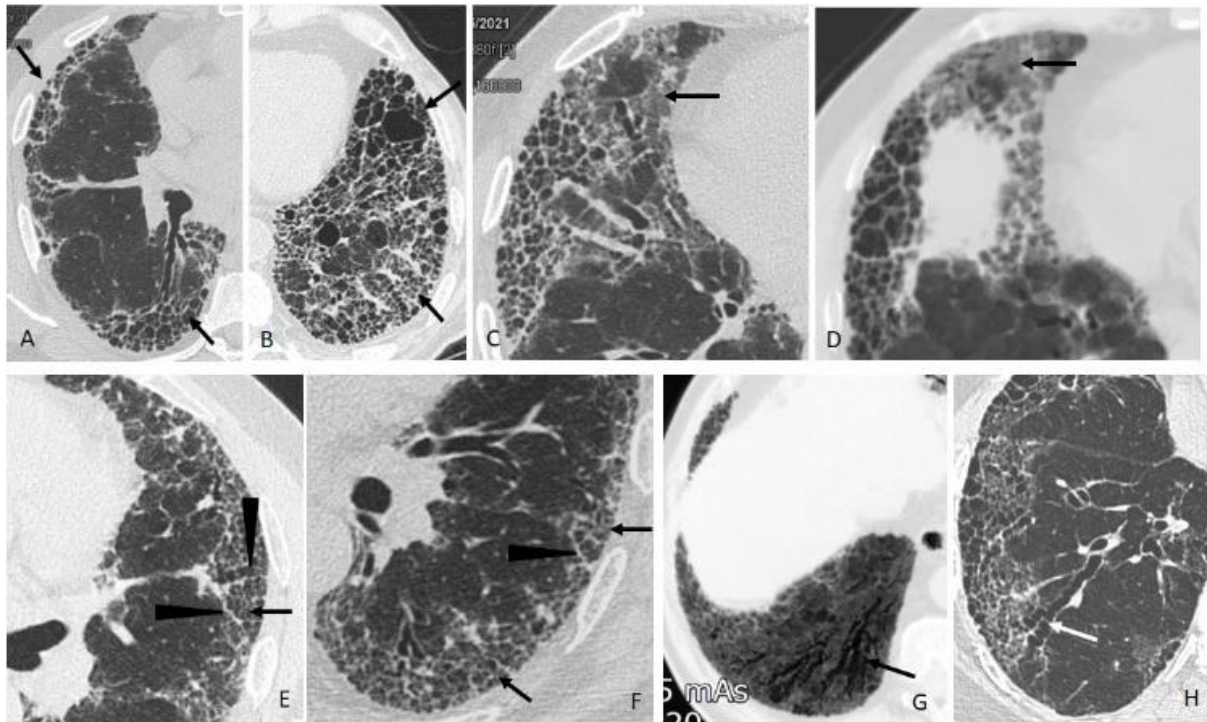


Figure 4: Coupes scannographiques montrant des lésions élémentaires pouvant être observées au cours de la FPI [21]

- A et B : lésions kystiques en « rayon de miel »
- C et D : plages d'hyperdensités « en verre dépoli »
- E et F réticulations intra-lobulaires (flèches) et épaississement irrégulier des lignes septales (têtes de flèches)
- G et H : bronchectasies et bronchiolectasies par traction – Distorsion bronchique (flèches noire et blanche)

c) Classification des aspects tomodensitométriques :

Les recommandations internationales publiées en 2018 et actualisées en 2022 invitent à classer les images observées au scanner en quatre catégories distinctes (tableau), dénommées « aspect de PIC », « aspect de PIC probable », « aspect indéterminé pour la PIC » et « aspect évocateur d'un autre diagnostic ». Les termes « aspect de », « motif de », ou « patron de » sont synonymes (pattern en Anglais).

Dans un contexte idiopathique, la valeur prédictive positive d'un aspect de PIC sur la tomographie assistée par ordinateur est de 90 % à 100 %. Cependant, tous les patients atteints de FPI n'ont pas un aspect typique de PIC au scanner [1].

Aspect de pneumopathie interstitielle commune (PIC certain) [29] (Figure 5) :

- La lésion prédominante : rayon de miel.

- La répartition : sous-pleurale basale souvent hétérogène, parfois diffuse et asymétrique.
- Les signes associés : bronchectasies/bronchiolectasies de traction, réticulations intralobulaires, verre dépoli, foyers d'ossifications.
- Lésions absentes : toutes les images en faveur d'un diagnostic alternatif.

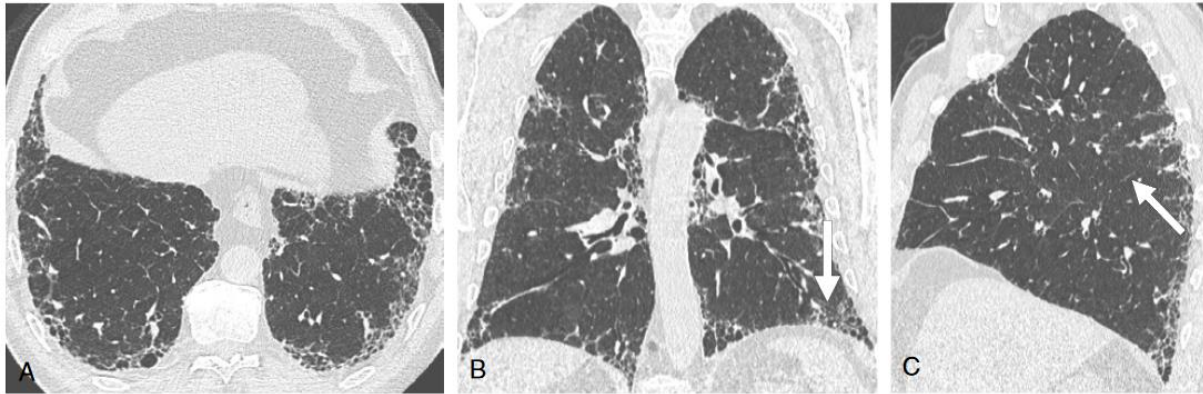


Figure 5: Aspect de pneumopathie interstitielle commune (PIC certain) [30]

Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) avec pattern de pneumonie interstitielle commune (PIC) typique. Rayon de miel bilatéral sous-pleural à prédominance basale associé à des bronchectasies de traction (flèche en B) et une perte de volume des lobes inférieurs attestée par le déplacement postérieur de la grande scissure (flèche en C). Pattern de PIC typique.

La présence de rayon de miel est pathognomonique d'une PIC certaine lorsque ceux-ci ont une distribution sous-pleurale basale et postérieure. S'y associent des bronchectasies et bronchiolectasies de traction ainsi que des réticulations intralobulaires. D'autres signes associés sont inconstamment retrouvés, tels que des adénomégalies médiastinales, de discrètes opacités en verre dépoli associées à des réticulations, une fibroélastose apicale ainsi que des ossifications pulmonaires. Ces lésions ont une prédominance sous-pleurale basale, avec une distribution le plus souvent hétérogène autrement appelée « patchy ». Il peut également exister une répartition asymétrique (dans 25 % des cas environ) et occasionnellement une répartition diffuse. Un tableau scanographique de PIC certaine chez les patients âgés de plus de 65 ans a une forte probabilité d'être associé à un diagnostic de PIC en anatomopathologie sur une biopsie pulmonaire chirurgicale (> 95 %). De ce fait, le pattern de PIC certaine en TDM permet de surseoir au LBA et à la biopsie chirurgicale, alors que ces explorations devront être discutées dans les autres catégories scanographiques de PIC.

Tableau 1: classification des aspects tomodensitométriques de la FPI, d'après [1], [18] et [29]

	Aspect de PIC	Aspect de PIC probable	Aspect indéterminé pour la PIC	Aspect évocateur d'un autre diagnostic
Niveau de concordance avec l'aspect de PIC à l'histologie	Haut (>90%)	Provisoirement haut (70-89%)	Provisoirement bas (51-69%)	Très bas a bas (<=50%)
Distribution des lésions	- Prédominance sous pleurale et basale. - Distribution souvent hétérogène (alternance de poumon normal et de fibrose), parfois diffuse, peut être asymétrique.	- Prédominance sous pleurale et basale. - Distribution souvent hétérogène (zones de poumon normal alternant avec des réticulations et des bronchectasies/ bronchiolectasies de traction).	- Distribution diffuse sans prédominance sous-pleurale («aspect réellement indéterminé») - Prédominance sous pleurale et basale.	- Prédominance périlobovasculariale avec épargne sous-pleurale. - Prédominance périlymphatique - Prédominance aux régions supérieures et moyennes - Epargne sous pleurale.
Type de lésions	- Rayon de miel avec ou sans bronchectasies et bronchiolectasies de traction - Périphériques. - Epaissement irrégulier des lignes septales. - Réticulations intra lobulaires. - Peu de verre dépoli - Parfois ossifications intra-parenchymateuses.	-Aspect réticulaire avec bronchectasies ou bronchiolectasies périphériques de traction. - Opacités en verre dépoli possibles en faible proportion dans les zones de fibrose. - Absence d'épargne sous-pleurale.	- Aspect de la fibrose ne suggérant aucune cause précise («aspect réellement indéterminé») - Réticulations discrètes ; opacités en verre dépoli légères ou distorsion peuvent être présentes.	- Eléments suggérant un autre diagnostic, incluant : -Kystes -Aspect prononcé en mosaïque ou à trois niveaux de densité -Opacités en verre dépoli prédominantes -Micronodules diffus -Nodules centrolobulaires -Nodules -Condensations -Autres : Plaques pleurales (évoquer une asbestose). -Dilatation de l'oesophage (évoquer une connectivité) -Erosions claviculaires distales (envisager une Polyarthrite rhumatoïde) -Adénomégalias importantes (envisager d'autres causes) -Epaissements pleuraux, épaissements pleuraux (envisager une connectivité ou une PID)
Conduite à tenir	DMD Bilan biologique pour éliminer un diagnostic alternatif	DMD Bilan biologique pour élimination d'un diagnostic alternatif LBA Discuter d'une biopsie chirurgicale pulmonaire (si possible sous thoracoscopie).		

Aspect de pneumopathie interstitielle commune probable (PIC probable)

Cet aspect est caractérisé par l'absence de rayon de miel et la présence d'un pattern réticulaire (réticulations intra-lobulaires et épaississement irrégulier des lignes septales) sous-pleural prédominant aux bases s'associant à des bronchectasies et/ou des bronchiolectasies par traction avec peu de verre dépoli. Les VPP, VPN, Se et Sp de cet aspect pour le diagnostic d'UIP à l'histologie sont de 36%, 67%, 15% et 88% respectivement [31]. La distribution des lésions est souvent hétérogène avec alternance de zones atteintes et de parenchyme pulmonaire sain mais il n'y a pas d'épargne du liseré de parenchyme sous-pleural. Le diagnostic est considéré provisoirement haut avec un intervalle de confiance de 70%-89% [18-20].

Figure 6 [29]: Aspect scanographique de PIC probable : A. Opacités en rayon de miel ou « nid d'abeille » et réticulations intralobulaires de distribution sous-pleurales basales. Répartition asymétrique prédominant dans le champ pulmonaire gauche. B. Réticulations et rayon de miel prédominant dans les bases et de répartition hétérogène ou «patchy». C. Discrètes réticulations sans opacités en rayon de miel des deux apex pulmonaires. D. Ossifications (calcifications) intra-pulmonaires sous-pleurales. E. Bronchectasies et bronchiolectasies de traction bien visibles en minIP.

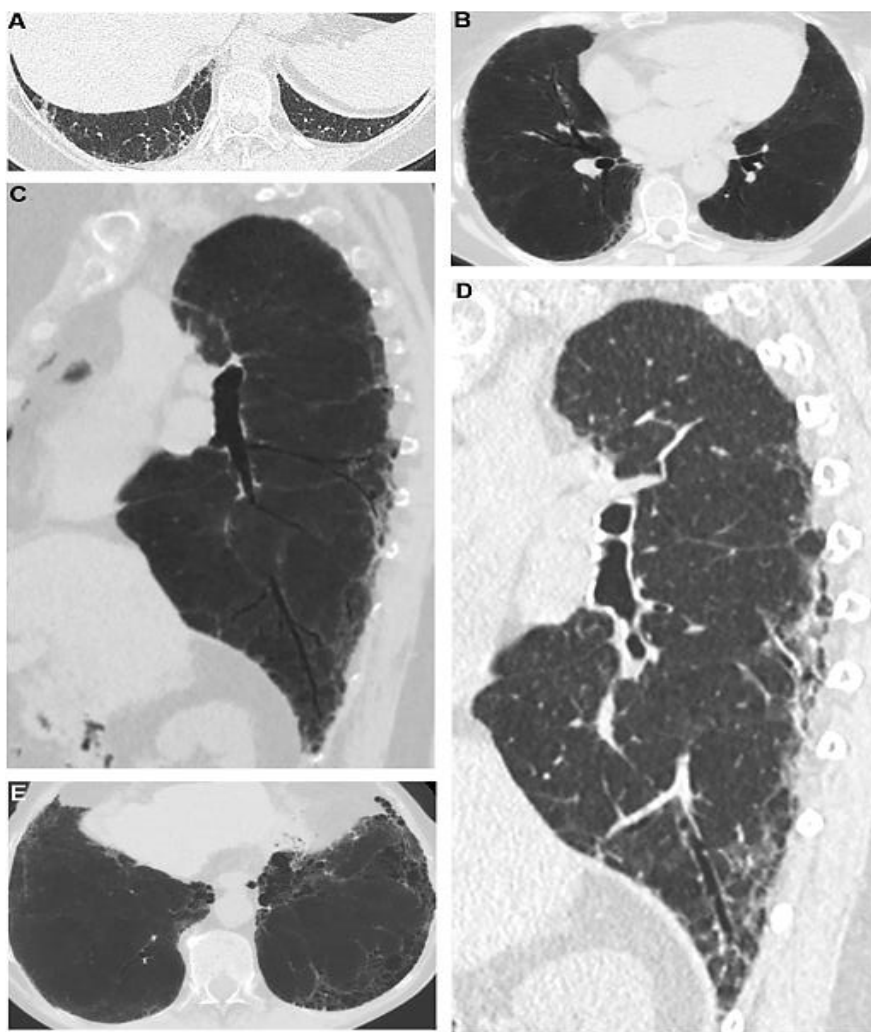


Figure 6: Aspect scanographique de PIC probable [29]

Aspect indéterminé pour la PIC (figure 7) :

Cette catégorie regroupe les aspects ne répondant pas aux critères de PIC ou de PIC probable et n'évoquant pas un autre diagnostic alternatif. Le caractère indéterminé peut être lié aussi à une distribution diffuse des lésions sans prédominance sous-pleurale ou sans gradient crânio-caudal. Le

diagnostic est considéré provisoirement bas avec un intervalle de confiance de 51-69% [18-20]. La probabilité de retrouver histologiquement une PIC est alors plus faible que dans la catégorie des PIC probables (environ 30 %) : il est alors nécessaire de réaliser des investigations complémentaires, y compris une biopsie pulmonaire chirurgicale. Les choix sont proposés en DMD.

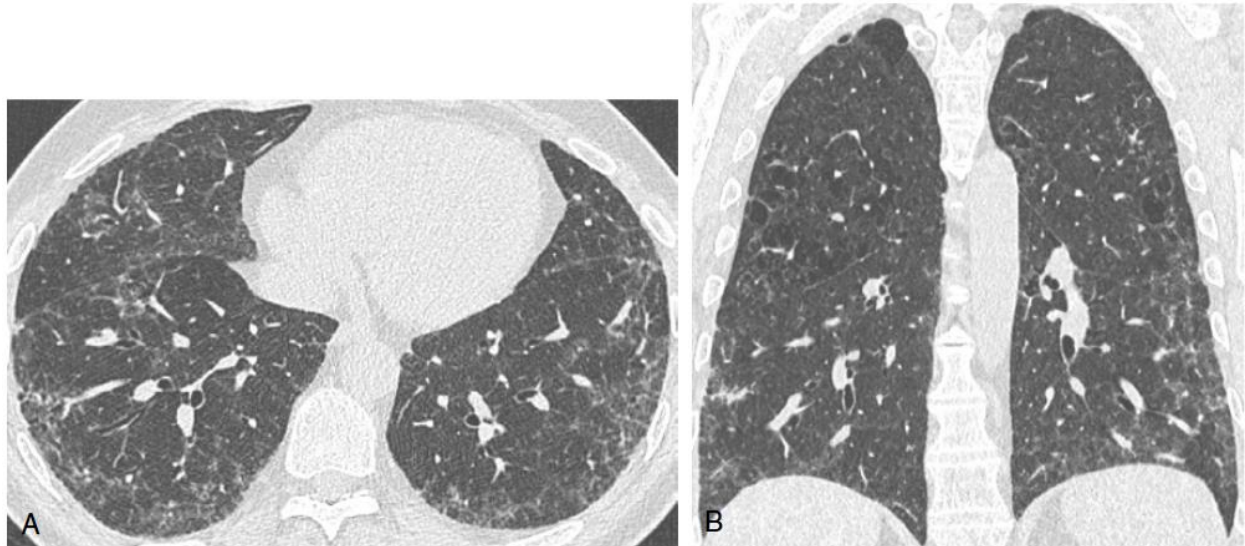


Figure 7: FPI avec pattern de PIC indéterminée [30]

A, B. Homme de 51 ans fumeur actif présentant une PID associant réticulations sous-pleurales et verre dépoli sans rayon de miel, l'ensemble ayant conduit à retenir un aspect de PIC indéterminée. La biopsie pulmonaire chirurgicale a permis de mettre en évidence un aspect histopathologique de PIC ce qui a fait porter le diagnostic de FPI.

Aspects évocateurs d'un autre diagnostic :

S'il existe des anomalies suggérant **un autre diagnostic** que la FPI, le ou les diagnostics alternatifs doivent être proposés sur le compte-rendu, une PIC histopathologique n'étant pas exclue.

Un aspect de PIC peut également être observé dans des PID de cause définie, notamment dans certaines connectivites (polyarthrite rhumatoïde majoritairement), dans les pneumopathies d'hypersensibilité fibreuses, dans l'asbestose et dans de rares cas de pneumopathies médicamenteuses. Si l'identification du caractère idiopathique ou secondaire de la maladie est avant tout du ressort du clinicien, certains signes au scanner peuvent orienter vers une forme secondaire de PIC :

- aspects particuliers de PIC en faveur d'une connectivite :
 - Rayon de miel exubérant : plus de 70 % de l'atteinte est constituée de rayon de miel, généralement d'aspect « macrokystique » ;
 - Limite supérieure très nette « horizontale » des lésions de fibrose, sans extension latérale ;
 - Atteinte limitée aux « 4 coins » : antérieurs des lobes supérieurs et postérieurs des lobes inférieurs.

- Certains signes associés :

- Plaques pleurales (témoignant d'une exposition à l'amiante et faisant considérer une asbestose).
- Dilatation œsophagienne (en faveur d'une sclérodermie, un aspect de PIC étant toutefois rare dans la sclérodermie).
- Epanchements des séreuses (faisant considérer une connectivite).
- Ascension diaphragmatique disproportionnée au regard de l'étendue de la fibrose des bases pulmonaires (faisant considérer une connectivite de type myosite).

Aspects tomodensitométriques associés aux exacerbations aiguës (figure 8)

Les patients atteints d'exacerbations aiguës présentent au scanner des images d'opacités en verre dépoli pur bilatérales, éventuellement associées à des condensations, surajoutées aux images antérieures de fibrose. De tels aspects sont très évocateurs d'une exacerbation aiguë et, si l'on ne dispose pas de clichés antérieurs, ils peuvent fonder le diagnostic de FPI sous-jacente si le contexte clinique le permet.

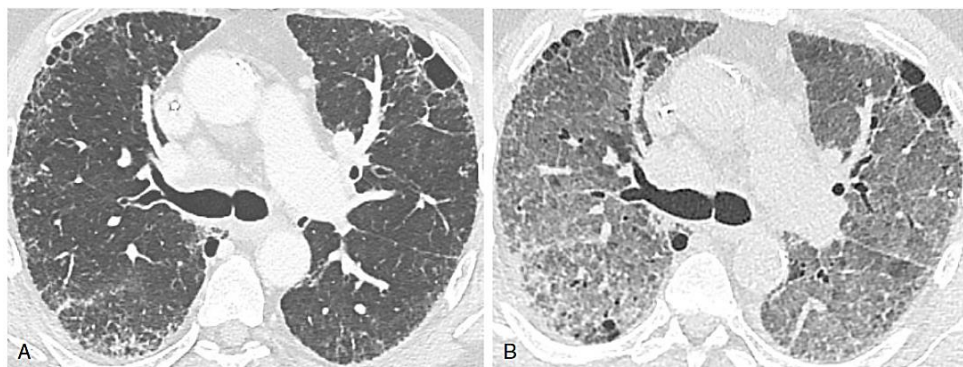


Figure 8: Exacerbation aiguë de FPI. (Homme de 68 ans aux antécédents de FPI. Scanner à l'état basal (A) et lors d'une exacerbation (B) ayant conduit au décès du patient) [30].

VII. Place de la biopsie pulmonaire

1) Biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale :

La biopsie pulmonaire par vidéo-thoroscopie est la méthode de référence. Elle est dotée d'un rendement qui avoisine les 93%. Sa sensibilité et sa spécificité sont de 91% et 58% respectivement [1,2].

La biopsie pulmonaire est indiquée lorsque le scanner ne montre pas un aspect typique de FPI. Son indication doit être posée après concertation entre cliniciens, radiologues et chirurgiens. Elle n'est pas indiquée chez les patients ayant une maladie évoluée. La biopsie pulmonaire chirurgicale permet d'obtenir un diagnostic de certitude dans 80 % à 95 % des pneumopathies infiltrantes diffuses. Lorsque les contre-indications sont respectées, la morbidité liée au geste est estimée à 7 % et la

mortalité est inférieure à 1 %. La morbidité serait plus élevée chez des patients présentant une FPI. Le scanner préopératoire facilite le choix du site à biopsier. Il est recommandé de biopsier au moins deux lobes. La vidéo-thoracoscopie ou une minithoracotomie sont les techniques habituellement utilisées [12].

En considérant les données de la littérature, il apparaît que chez la majorité des patients présentant au scanner thoracique un aspect de PIC indéterminée ou un diagnostic alternatif, les avantages de la BPC dépassent les complications, en termes de diagnostic et de conséquences thérapeutiques. Cependant, chez les patients qui ont un aspect de PIC certaine ou probable, les complications de la BPC dépassent les avantages. De plus, la probabilité de trouver un diagnostic autre que PIC est faible [18].

Tableau 2: contre-indications proposées de la biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale.

Contre-indications proposées de la biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale.

- **Aggravation rapide de la maladie (biopsie non programmée)**
- **Faible réserve respiratoire (valeurs seuils de l'ordre de : CVF < 60—70 %, DLCO < 35—40 %)**
- **Oxygénothérapie de repos**
- **Hypertension pulmonaire**
- **Comorbidités importantes ou multiples**
- **Âge physiologique > 75 ans**
- **Immunodépression**

CVF : capacité vitale forcée ; DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone

2) Cryobiopsie pulmonaire trans-bronchique (CBTB)

La CBTB vise à proposer une alternative minimalement invasive à la biopsie chirurgicale, avec des indications comparables. Les complications principales de la CBTB sont le pneumothorax et les hémorragies endobronchiques, qui concernent environ 9 % et 30 % des patients, respectivement (dont 4,9 % d'hémorragies modérées à sévères). La mortalité à 30-60 jours est de 0,7 % (contre 1,7 % après BPVC) [32].

Rendement diagnostique : Selon une revue systématique suivie de méta-analyse, le rendement diagnostique moyen de la CBTB dans l'évaluation des PID est de 83,7 %, sa sensibilité et sa spécificité étant de 87 % et 57 %, respectivement, ces chiffres sont de 92,7 %, 91 % et 58 %, respectivement, avec la BPVC [32].

VIII. Criteres histopathologiques de pneumopathie interstitielle commune

Le critère histopathologique caractéristique de PIC est la présence, à l'examen microscopique à faible grossissement, de plages disséminées (éparses) d'une fibrose dense qui désorganise l'architecture pulmonaire, prend souvent un aspect en rayon de miel microscopique, et alterne avec des plages de parenchyme préservé, ou dont l'atteinte est moins marquée [19].

Typiquement, l'atteinte prédomine au niveau du parenchyme sous-pleural et paraseptal. L'inflammation est habituellement légère, constituée d'infiltrats lympho-plasmocytaires disséminés, associés à une hyperplasie des pneumocytes de type 2 et de l'épithélium bronchique. Les zones fibreuses sont principalement composées de dépôts denses de collagène, des foyers disséminés sous-épithéliaux convexes de fibroblastes et de myofibroblastes (appelés foyers fibroblastiques) étant habituellement observés aussi. L'aspect microscopique du rayon de miel est celui de kystes aériens fibreux souvent bordés par un épithélium bronchiolaire et remplis de mucus et de cellules inflammatoires. On observe habituellement une métaplasie des fibres musculaires lisses interstitielles dans les zones de fibrose et dans les rayons de miel. L'aspect de PIC peut être affirmé quand on observe toutes ces anomalies, notamment l'image en rayon de miel, dont la présence n'est cependant pas obligatoire si tous les autres aspects typiques sont présents [1]. (Figure 9).

Figure 9 : Aspect histo-pathologique de pneumopathie interstitielle commune [21]

- A. Fibrose prédominant en situation sous-pleurale et paraseptale (hématoxyline-Eosine, grossissement x40)
- B. Architecture pulmonaire modifiée de façon hétérogène (hématoxyline-Eosine, grossissement x40)
- C. Cavités aériques distendues réalisant des aspects en rayon de miel avec bronchiolisation (hématoxyline-Eosine, grossissement x200)
- D. Foyers fibroblastiques (matrice conjonctive jeune) (hématoxyline-Eosine, grossissement x200).

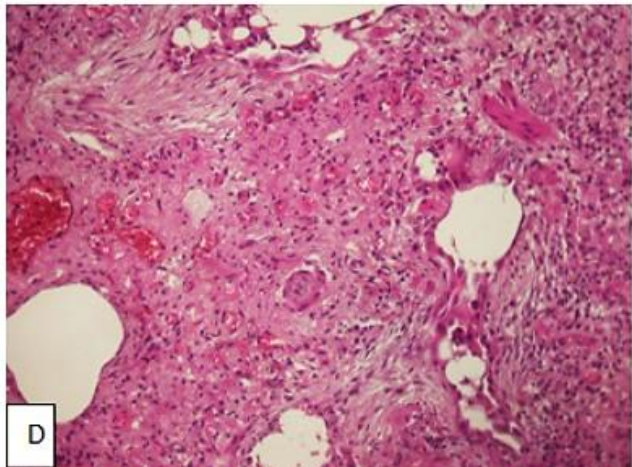
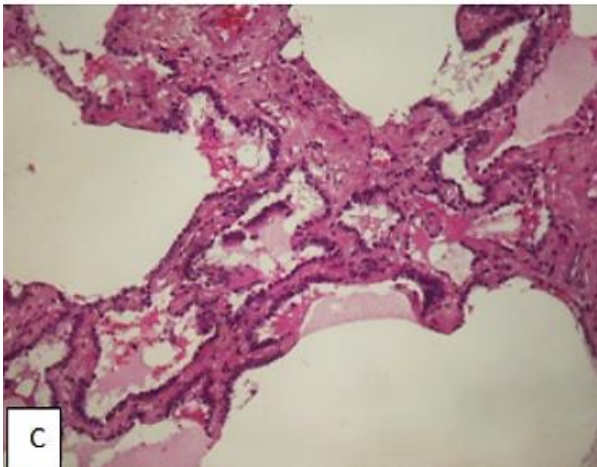
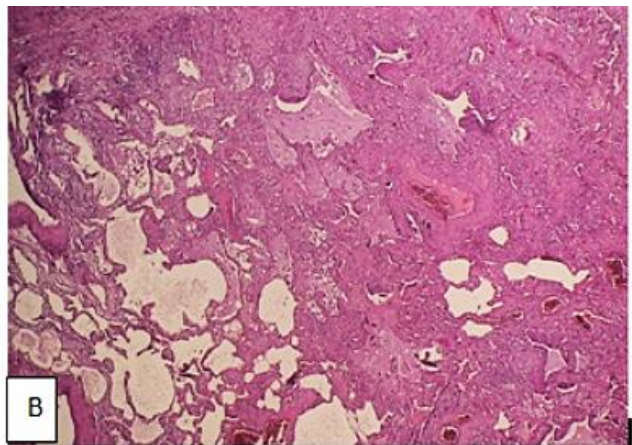
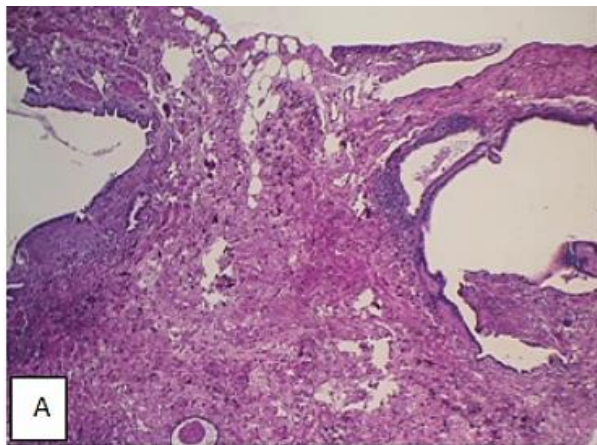


Tableau 3: Critères histopathologiques de fibrose pulmonaire idiopathique [1-19]

Aspect de PIC	Aspect de PIC probable	Aspect indéterminé pour la PIC	Aspect évocateur d'un autre diagnostic
Fibrose dense avec destruction architecturale (cicatrice et/ou rayon de miel)	Présence de certaines anomalies histologiques de la colonne 1 mais dont l'importance ne permet pas un diagnostic certain de PIC.	Fibrose avec ou sans désorganisation architecturale, avec anomalies en faveur d'un aspect autre que la PIC ou en faveur d'une PIC secondaire à une autre cause*.	Aspects histologiques caractéristiques des autres PII (p.ex. : absence de foyers fibroblastiques, fibrose lâche) dans toutes les biopsies.
Distribution prédominante de la fibrose en sous-pleural et/ou paraseptal	Et	Présence d'anomalies histologiques de la colonne 1 mais avec des aspects suggérant un autre diagnostic**.	Aspects histologiques en faveur d'autres maladies (PHS, histiocytose à cellules de Langerhans, sarcoïdose, LAM).
Atteinte disséminée du parenchyme par la fibrose (alternance de zones saines et pathologiques)	Absence d'aspect suggérant un autre diagnostic		
Foyers fibroblastiques	Ou		
Absence d'aspect suggérant un autre diagnostic	Rayon de miel uniquement		
FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; LAM : lymphangioléiomyomatose ; PHS : pneumopathie d'hypersensibilité ; PIC : pneumopathie interstitielle commune ; PII : pneumopathie interstitielle idiopathique.			
* Granulomes, membranes hyalines (différentes de celles associées aux exacerbations aiguës de la FPI, qui peuvent révéler la maladie chez certains patients), atteinte bronchiolocentrique importante, zones d'inflammation interstitielle dénuée de fibrose, fibrose pleurale chronique marquée, pneumopathie organisée. Ces aspects ne sont pas toujours patents ni faciles à identifier par un examinateur non entraîné, et ils doivent être spécifiquement recherchés.			
** Les aspects qui devraient alerter sur la possibilité d'un autre diagnostic sont la présence d'infiltrats inflammatoires situés à distance du rayon de miel, de plages d'hyperplasie lymphoïde pouvant inclure des centres germinatifs secondaires, et une répartition particulière de l'atteinte centrée sur les bronchioles, pouvant comporter une métaplasie péribronchiolaire étendue.			

IX. Examens biologiques :

Une PID réalisant un aspect radiologique et/ou histopathologique de PIC peut être la manifestation clinique inaugurale d'une connectivite ou d'une vascularite [1].

Lorsqu'un diagnostic de FPI est suspecté, l'existence de signes extra-respiratoires et d'auto-anticorps évocateurs d'une connectivite sont à rechercher, ce d'autant plus s'il s'agit d'une femme et/ou d'un sujet âgé de moins de 50 ans.

Tableau 4: Principaux examens complémentaires biologiques utiles lors du diagnostic de FPI [19].

Principaux examens complémentaires biologiques utiles lors du diagnostic de FPI [19].
Systématiques
Numération formule sanguine Créatininémie Transaminases, -glutamyl-transférase, phosphatases alcalines Anticorps anti-nucléaires (connectivites) Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés, facteur rhumatoïde (polyarthrite rhumatoïde) Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
Selon le contexte
Protéine C-réactive Autoanticorps spécifiques de connectivites : • Sclérodermie systémique : anticorps anti—Scl-70/topoisomérase-1, anti-centromère, anti-RNA polymérase III, anti-U1RNP, anti-Th/To, anti-PM/Scl, U3 RNP (fibrillarine), anti-Ku • Myosite : anticorps anti-ARNt-synthétase (anti-Jo1, et autres anticorps si disponibles), anti-MDA5, anti-Mi-2, anti-NXP2, anti-TIF1-, anti-SRP, anti-HMGCR, anti-SAE, anti-U1RNP, anti-PM/Scl75, anti-PM/Scl100, anti-Ku • Syndrome de Gougerot-Sjögren : anticorps anti-SSA/Ro (les anti-SSB/La sont peu utiles) Précipitines si suspicion d'exposition antigénique Créatine phosphokinase Électrophorèse des protéines sanguines
HMGR : 3-hydroxy-3- methylglutaryl-CoA reductase ; MDA5 : melanoma differentiation-associated protein 5 ; NXP2 : nuclear matrix protein 2 ; PM/Scl : polymyositis/scleroderma ; SAE : small ubiquitin-related modifier-activating enzyme ; SRP : signal recognition particle ; SSA : Sjögren syndrome-related antigen A ; Th/To : ribonucléoprotéine Th/To ; TIF1-: trans-criptional intermediary factor 1-; U1RNP : ribonucléoprotéine U1

Le diagnostic positif de FPI exige l'exclusion des autres causes possibles de PID, notamment les PID associées aux connectivites. Les examens biologiques réalisés lors de l'étape diagnostique sont destinés à vérifier l'absence de pathologie associée. Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale, le

bilan hépatique, de s'assurer de l'absence d'anomalie de la numération et de la formule sanguine, de rechercher une protéinurie par la bandelette urinaire, et de réaliser un bilan auto-immun minimal associant anticorps antinucléaires, anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (ECT), anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA) et facteur rhumatoïde. Le dosage de la créatine phosphokinase (CPK) dépiste une myopathie inflammatoire associée à la fibrose pulmonaire. La présence d'auto-anticorps à un titre faible est possible au cours de la FPI, mais pousse à rechercher des manifestations extra-respiratoires. En particulier, l'association fibrose pulmonaire-vascularite à ANCA a été rapportée de façon répétée dans la littérature [33]. (Tableau 4 [19]).

Recherche de bio-marqueurs spécifiques [1]

Un bio-marqueur spécifique devrait idéalement permettre d'identifier la FPI au sein des autres PID. Certains bio-marqueurs apparaissent actuellement comme des candidats potentiels à cet égard [19] : la métalloprotéase matricielle MMP-7 (matrilysine-1), la SPD (surfactant protein D), le CA125; le CCL-18 (chemokine ligand-18), et le KL-6 (Krebs von den Lungen-6) ont également été proposés. Cependant, ces tests donnent une réponse erronée chez plus d'un tiers des patients, ils sont coûteux, de disponibilité limitée, et aucun n'est validé [19].

Autres examens complémentaires utiles lors du diagnostic en dehors de bilan biologique:

Les examens proposés figurent dans le tableau 5.

Tableau 5: Principaux examens complémentaires utiles lors du bilan diagnostique initial d'une suspicion de FPI en dehors du bilan biologique.

Principaux examens complémentaires utiles lors du bilan diagnostique initial d'une suspicion de FPI en dehors du bilan biologique.	
Systématiques	❖ Scanner thoracique de haute résolution • Capacité vitale forcée, capacité de transfert du monoxyde de carbone • Échographie-Doppler cardiaque
parfois	• Capacité pulmonaire totale, gazométrie artérielle en air au repos. • Test de marche de 6 minutes avec mesure de saturation percutanée en oxygène. • Formule cytologique sur lavage broncho-alvéolaire. • Biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale ou cryobiopsie transbronchique.
Selon le texte	• Recherche d'agents infectieux par lavage broncho-alvéolaire. • Reflux gastro-œsophagien : endoscopie digestive haute, pH-métrie. • Syndrome d'apnées du sommeil : polygraphie ventilatoire, polysomnographie. • Analyse génétique

X. Explorations fonctionnelles respiratoires

Un trouble ventilatoire restrictif avec altération des échanges gazeux caractérise la plupart des pneumopathies interstitielles. La diminution de la capacité de transfert du monoxyde de carbone est plus importante que la diminution des volumes pulmonaires, ce qui aboutit à une diminution du rapport DLCO/VA (capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone par unité de volume alvéolaire). Il existe une hypoxémie de repos qui s'aggrave à l'exercice. Parfois, l'hypoxémie n'apparaît que lors de l'exercice. Parmi les pneumopathies interstitielles, c'est dans la fibrose pulmonaire idiopathique que la réduction de la DLCO et l'augmentation de la différence alvéolo-interstitielle en oxygène sont les plus importantes. Les volumes pulmonaires peuvent être préservés au cours des fibroses pulmonaires. Il s'agit le plus souvent de patients fumeurs chez lesquels la fibrose est associée à un emphysème. L'hypoxémie observée au cours de la fibrose pulmonaire est multifactorielle : troubles de la diffusion alvéolocapillaire, hétérogénéité des rapports ventilation-perfusion (c'est le mécanisme principal chez la plupart des patients), shunt droite-gauche intrapulmonaire (par formation d'anastomoses entre la circulation artérielle pulmonaire et la circulation bronchique) ou intracardiaque (par ouverture d'un foramen ovale perméable du fait de l'élévation de la pression artérielle pulmonaire, essentiellement dans les formes évoluées de FPI). Au stade terminal ou lorsqu'il existe une dysfonction des muscles respiratoires associée, une hypoventilation alvéolaire peut s'observer [12].

Le test de marche de 6 minutes est utilisé de façon quotidienne pour l'évaluation à l'exercice des patients atteints de FPI. Chez les patients ayant une maladie évoluée, la distance parcourue est reproductible et très bien corrélée avec la consommation maximale d'oxygène [34]. La désaturation en oxygène lors du test de marche de 6 minutes est associée à une surmortalité dans la FPI: la diminution de la saturation artérielle en oxygène (SaO_2) en dessous de 88 % multiplie par quatre le risque de décès. La distance parcourue lors du test est également associée au pronostic chez les patients présentant une maladie évoluée.

Bien qu'il existe des différences, les résultats des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) ne permettent pas de différencier les différentes formes de fibrose pulmonaire entre elles. Ainsi, les anomalies observées au cours de la FPI et de la PINS sont globalement comparables [35].

Les valeurs de la DLCO et de la capacité vitale forcée (CVF), mesurées lors du diagnostic, sont corrélées avec la survie au cours de la FPI. En général, des valeurs plus faibles sont associées avec une survie réduite. En outre, la diminution de la CVF et de la DLCO dans les 6 et 12 mois qui suivent le diagnostic de FPI constitue un élément majeur du pronostic [12].

XI. Endoscopie bronchique

1) Lavage broncho alvéolaire :

L'examen montre au cours de la FPI une augmentation des polynucléaires neutrophiles (> 3 %), voire des polynucléaires éosinophiles (> 1 %, mais habituellement inférieurs au taux des neutrophiles). Un profil lymphocytaire (> 30 %) fait évoquer un autre diagnostic que celui de FPI : sarcoïdose, PHS, PINS, connectivite, pneumopathie médicamenteuse ou radique, maladie lymphoproliférative, pneumopathie organisée [39,40].

L'apport diagnostique du LBA est surtout important lorsque la présentation radiologique n'est pas celle de PIC, si une PHS chronique est envisagée [37,38], ou en cas d'exposition à l'amiante pour une étude minéralogique.

Aucune étude publiée n'a comparé le devenir des patients ayant eu ou n'ayant pas eu une analyse de la formule cytologique du liquide de LBA [19]. Cependant, plusieurs études ont décrit la répartition des populations cellulaires observées au cours des différents types de PID. Ils ont exprimé les résultats en termes de proportion de populations cellulaires, mais pas en termes de valeur diagnostique positive ou négative. Néanmoins, une lymphocytose supérieure à 30 % au LBA doit faire évoquer une PHS et plaide contre le diagnostic de FPI [36] (tableau 6).

Au total, le rapport bénéfice/risque du LBA apparaît globalement favorable chez les patients ayant au scanner un aspect de PIC probable, indéterminé ou un aspect évocateur d'un autre diagnostic, car l'examen contribue à identifier ou à exclure certaines étiologies caractérisées (notamment la pneumopathie éosinophile, la sarcoïdose, une infection) au prix d'inconvénients limités (complications, ressources, coûts). En revanche, les risques dépassent le bénéfice escompté en cas d'aspect de PIC au scanner [1].

Tableau 6: Lavage broncho-alvéolaire : proportion moyenne des populations cellulaires observées chez les sujets sains et chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (Raghu et al. [19]).

Lavage broncho-alvéolaire : proportion moyenne des populations cellulaires observées chez les sujets sains et chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (Raghu et al. [19]).

	Sujets sains	Patient ayant une FPI
Macrophages	>85%	49% - 83%
Lymphocytes	10% - 15%	7,2% - 26,7%
Polynucléaires neutrophiles	<3%	5,9% - 22%
Eosinophiles	<1%	2,4% - 7,5%
Rapport CD4/CD8	0,9 – 2,5	1,4 – 7,2

2) Biopsie bronchique :

Les biopsies bronchiques n'apportent pas d'élément d'orientation en faveur d'une FPI. L'utilité des biopsies trans-bronchiques pour le diagnostic de FPI est limitée par la taille réduite des prélèvements, qui limite la probabilité de réunir sur le prélèvement l'ensemble des éléments nécessaires au diagnostic anatomopathologique. La biopsie trans-bronchique n'est pas dénuée de risque dans ce contexte, car elle peut entraîner un pneumothorax [12].

XII. Validation/critères de diagnostic [1, 18, 21, 30,31]:

En raison de sa gravité et de sa relative fréquence dans la population âgée, la FPI doit être envisagée devant toute PID de cause inconnue.

Son diagnostic positif repose sur l'association :

- aspect de PIC au scanner ;
- OU combinaison spécifique d'aspects TDM et histopathologiques ;
- ET exclusion des causes possibles de PID.

Le scanner intervient tôt dans la démarche diagnostique. Son rôle est de prédire la probabilité de PIC sous-jacente en anatomopathologie. Cette probabilité estimée par le scanner est pondérée par la probabilité clinique de FPI. La probabilité clinique dépend de la présence ou non de facteurs de risque de FPI et de signes pouvant orienter vers un diagnostic alternatif (signes d'auto-immunité, expositions aux oiseaux, moisissures, etc.).

Les recommandations françaises pour le diagnostic de la FPI publiées en 2022 proposent un algorithme diagnostique (figure) laissant une large place à la discussion multidisciplinaire (DMD) regroupant un pneumologue, un radiologue et un anatomopathologiste spécialisés dans la pathologie interstitielle. La DMD est considérée actuellement comme une démarche standard dans le diagnostic de la FPI. Cette DMD est réalisée idéalement en centre spécialisé ou service de pneumologie expérimenté dans les PID. Elle permet d'améliorer le degré de certitude diagnostique de FPI et la reproductibilité des décisions et l'évaluation pronostique des cas difficiles (Figure 10).

Le diagnostic final retenu n'est pas toujours un diagnostic de certitude et peut évoluer au cours du temps en fonction du profil évolutif de la maladie. Lorsque le scanner ne montre pas d'aspect de PIC et que la biopsie pulmonaire n'est pas réalisée, ou dans certaines situations de discordance entre l'aspect au scanner et le résultat de la biopsie, un diagnostic de travail est proposé, de FPI ou autre PID, intégrant la probabilité clinique de FPI, l'aspect au scanner et le profil évolutif de la maladie. Ce diagnostic de travail peut être celui d'une fibrose inclassable. En effet, l'aspect des prélèvements histopathologiques est classé selon les mêmes quatre catégories que celles du scanner et ne permet pas toujours de retenir un diagnostic de certitude.

Le tableau 7 détaille le diagnostic retenu résultant de la combinaison des données du scanner et de la biopsie pulmonaire.

La biopsie pulmonaire chirurgicale, souvent discutée, est assez rarement réalisée, habituellement lorsqu'il existe une implication thérapeutique attendue de son résultat. Elle n'est pas réalisée lorsque le patient est trop âgé, trop fragile, trop sévère sur le plan respiratoire ou lorsque le patient la refuse. Elle est parfois remplacée par une cryobiopsie, effectuée sous endoscopie dans des centres expérimentés.

Le médecin traitant, pneumologue expérimenté, est tenu d'expliquer au patient les caractéristiques de sa maladie, les moyens thérapeutiques disponibles, les traitements proposés, les bénéfices attendus et les effets secondaires possibles [1].

Tableau 7: Diagnostic de synthèse de fibrose pulmonaire idiopathique, après exclusion d'une autre cause de fibrose et en fonction de l'aspect radiologique et histologique d'après V. Cottin et al [1] et raghu et al [18].

		ASPECT HISTOLOGIQUE				
		PIC	PIC probable	Indéterminé pour la PIC	Autre aspect	Biopsie non réalisée
ASPECT AU SCANNER THORACIQUE	PIC	FPI	FPI	FPI	Non FPI	FPI
	PIC Probable	FPI	FPI	FPI, dg de travail**	Non FPI	FPI, dg de travail**
	Indéterminé pour la PIC	FPI	FPI, Diagnostic de travail**	A discuter en DMD*	Non FPI	A discuter en DMD*
	Autre aspect	A discuter en DMD*	Non FPI	Non FPI	Non FPI	A discuter en DMD*

* Probabilité faible de FPI ou pneumopathie interstitielle diffuse inclassable, à évaluer selon la probabilité clinique et à ré-évaluer selon l'évolution.

** Si probabilité clinique élevée de FPI (dont Homme > 60 ans ou femme > 70 ans), lavage bronchiolo-alvéolaire compatible (s'il est réalisé), et à ré-évaluer selon l'évolution

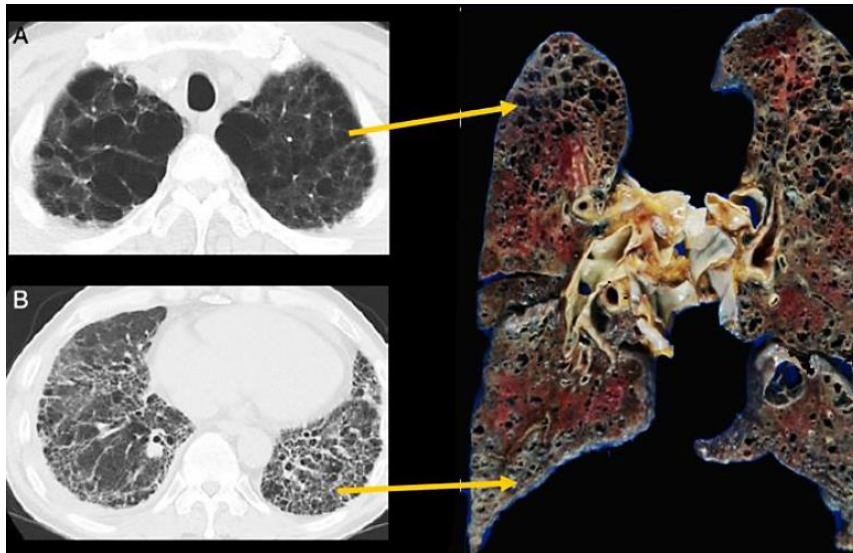


Figure 11 : Syndrome combiné emphysème-fibrose

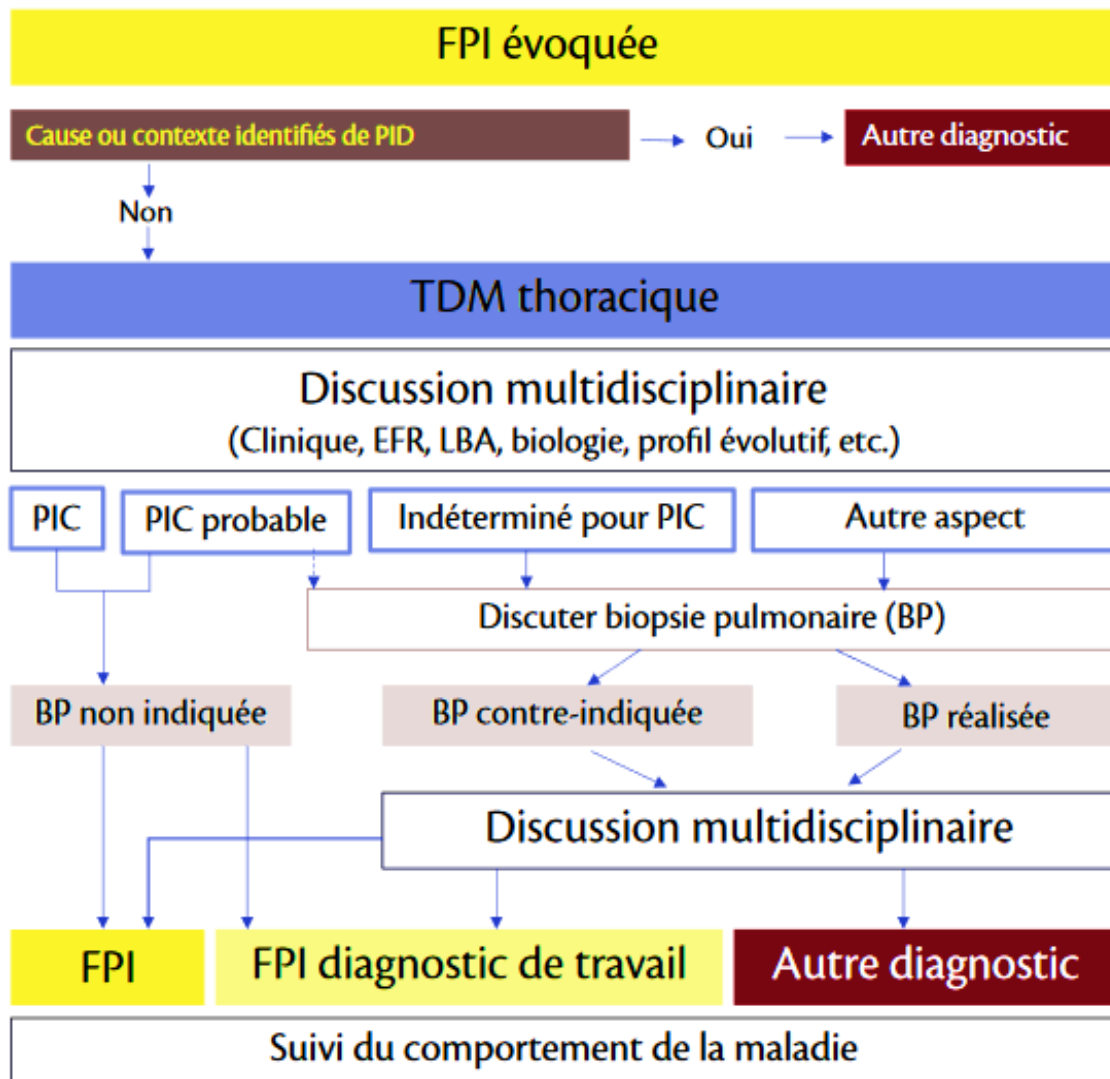


Figure 10 : Algorithme diagnostique chez un patient suspect de fibrose pulmonaire idiopathique [30].

XIII. Formes particulières

1) Syndrome emphysème-fibrose (Figure 11)

Les lésions de fibrose pulmonaire peuvent être associées à des lésions d'emphysème. Les lésions de fibrose prédominent dans les bases, tandis que l'emphysème centrolobulaire et paraseptal prédomine généralement dans les régions supérieures. Les patients présentant ces deux types de lésions ont parfois une présentation clinique et fonctionnelle particulière, avec une dyspnée sévère, des volumes pulmonaires conservés, une diffusion effondrée et une hypertension pulmonaire fréquente.

Ce syndrome combiné emphysème-fibrose est décrit non seulement chez des patients présentant une FPI, mais également dans le cadre de PID fibrosantes autres. Les patients ont un risque accru de cancer broncho-pulmonaire et le pronostic de la maladie est aggravé comparativement aux patients avec fibrose seule.

2) Formes familiales

Entre 2 et 20 % des FPI sont familiales, c'est-à-dire qu'il existe au moins deux cas de fibrose pulmonaire dans une même famille. Ces formes familiales peuvent être en rapport avec des variants génétiques connus, associés à une augmentation du risque de fibrose pulmonaire, identifiés dans 20 à 30 % des cas. Même en l'absence d'antécédent familial, une mutation génétique peut être retrouvée, jusque dans 10% des cas.

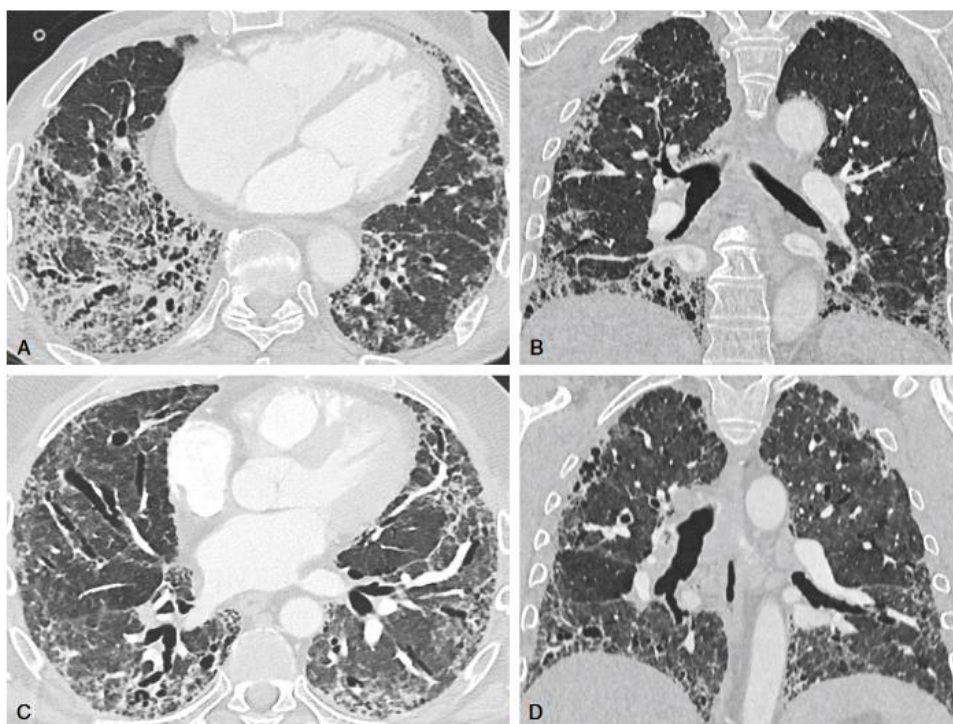


Figure 10: Fibrose pulmonaire idiopathique familiale [30].

A, B. Patient de 72 ans aux antécédents de thrombopénie ancienne, porteur d'une fibrose pulmonaire idiopathique compliquée d'une hypertension pulmonaire. La mutation TERT est retrouvée. C, D. Son fils âgé de 46 ans aux antécédents de canitie à l'âge de 25 ans, présente un hippocratisme digital avec cyanose unguéale. La mutation TERT est retrouvée également. Au myélogramme, il existait une myélodysplasie majeure contre indiquant la transplantation pulmonaire. Ce patient est décédé d'une exacerbation de sa FPI

XIV. Diagnostic différentiel

Pour retenir le diagnostic de FPI, il est nécessaire d'éliminer les autres PID fibrosantes, de causes connus, inconnues ou idiopathiques [2,3]. (Figure 13)

Les principaux diagnostics différentiels de la FPI sont les pneumopathies interstitielles non spécifiques (PINS) dans sa forme fibrosantes, les PID avec connectivites et les PID idiopathiques inclassable [14,15].

Dans tous les cas, la démarche diagnostique repose sur les données de l'examen clinique avec une anamnèse détaillée, l'imagerie et, si nécessaire, sur une enquête approfondie de l'exposition environnementale et parfois la relecture des biopsies réalisées par un pathologiste expérimenté en PID et une consultation spécialisée en pathologies professionnelles. La recherche systématique de précipitines est peu rentable et n'est pas recommandée le diagnostic différentiel de la FPI se pose surtout avec les PID fibrosantes pouvant donner un pattern de PIC au scanner [1, 3, 37, 41] :

- ❖ La PINS
- ❖ La fibroélastose pleuro-pulmonaire idiopathique
- ❖ La sarcoïdose
- ❖ Les maladies auto-immunes
- ❖ La PHS fibrosante
- ❖ L'asbestose
- ❖ PID fibrosantes du fumeur
- ❖ PID médicamenteuses

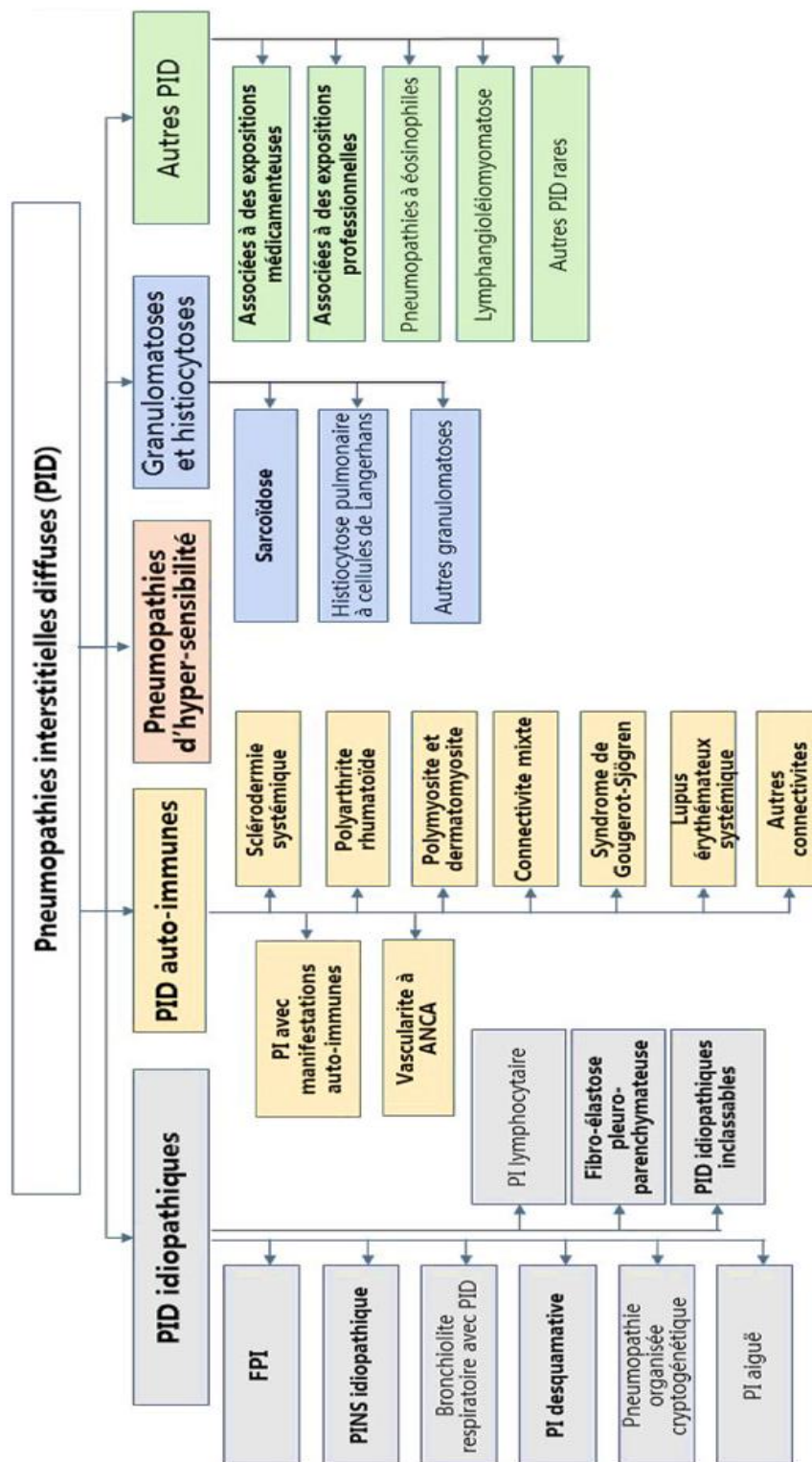


Figure 11: Principales pneumopathies interstitielles diffuses [1].

Les pathologies habituellement fibrosantes figurent en caractères gras. ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles ; FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; PI : pneumopathie interstitielle ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique.

XV. Pronostic et suivi :

La FPI évolue de façon chronique progressive. Une évaluation initiale et au cours du suivi est nécessaire.

1) Évaluation initiale du pronostic

La maladie évolue habituellement de façon chronique progressive, avec un risque d'exacerbation aiguë. Les données disponibles suggèrent qu'une série de facteurs sont associés à une augmentation de la mortalité associée à la FPI [1,42]. (Tableau 8)

Un faible poids au diagnostic, et un amaigrissement (>5 % du poids corporel) sont des éléments pronostiques défavorables [43,44].

Concernant les EFR, elles sont faites au moment du diagnostic et sont régulièrement contrôlées au cours du suivi permettant l'orientation des patients vers une thérapie adaptée en fonction du déficit fonctionnel. Il est donc fondamental de bien évaluer les capacités des patients, au repos comme à l'effort [37,41].

Le score GAP (gender-age-physiology) est un outil permettant l'estimation du pronostic vital. Il est basé sur l'âge, le sexe et le retentissement sur la fonction respiratoire (CVF et DLCO) [45,46]. Ce score GAP peut être enrichi par l'intégration des ATCD d'hospitalisation respiratoire et la variation de la CVF sur 6 mois, ce nouveau score GAP-longitudinal permet une meilleure appréciation du pronostic [47,48].

Le score CPI (composite physiologic index) permet d'évaluer la gravité de la fibrose indépendamment de la présence d'emphysème. Cet index est calculé à partir de la CVF, de la DLCO et du VEMS [49]. Ces différents éléments peuvent être utiles pour évaluer l'indication de la transplantation pulmonaire.

2) Examen de suivi et réévaluation du pronostic

Le suivi des patients atteints de FPI permet d'identifier l'aggravation des symptômes, de suivre l'aggravation de la maladie par des EFR, de débiter le traitement, de prendre en compte les comorbidités, et d'envisager une transplantation pulmonaire [1], une évaluation multiparamétrique sera réalisée [51] :

- ✓ Clinique : recherche d'une aggravation de la dyspnée, un amaigrissement...
- ✓ Fonctionnelle respiratoire : recherche d'une diminution de la CVF de plus de 5% en valeur absolue ou 10% en valeur absolue de la CVF théorique en 6 mois [50], diminution de la DLCO de plus de 15% en valeur absolue ou relative en 6 mois, diminution de la distance parcourue au TM6 de plus de 50m.
- ✓ Radiologique : recherche d'une aggravation et extension des signes de fibrose sur la radiographie et la TDM thoracique [51].

Ce suivi permet de détecter la progression de la maladie, la survenue d'éventuelle exacerbation aiguë, de prendre en considérations les comorbidités associées et d'indiquer les traitements adéquats.

Les examens utiles pour assurer le suivi des patients atteints de FPI sont indiqués dans le tableau 9 [1].

Tableau 8: Les facteurs pronostiques d'un risque accru de mortalité associée à la fibrose pulmonaire idiopathique [1,42].

Les facteurs pronostiques d'un risque accru de mortalité associée à la fibrose pulmonaire idiopathique [1,42].

- **Facteurs démographiques**
 - Âge élevé, sexe masculin
- **Signes et symptômes initiaux**
 - IMC < 25 kg/m²
 - Intensité de la dyspnée
 - DLCO < 35-40 % de la valeur théorique
 - Nadir de saturation pulsée en oxygène < 88 % au cours du TM6 en air ambiant
 - Étendue de l'aspect en rayon de miel sur le scanner thoracique
 - Adénopathies médiastinales (≥ 10 mm)
 - Hypertension pulmonaire précapillaire
- **Signes et symptômes apparaissant au cours de l'évolution**
 - Amaigrissement > 5 % du poids corporel
 - Aggravation de la dyspnée
 - Diminution de la CVF de plus de 5 % en valeur absolue (ex. : diminution de 65 % à 60 % de la théorique), ou 10 % en valeur absolue de la CVF théorique (ex. diminution de 65 % à 55 % de la théorique), ou relative par rapport à la valeur absolue de la CVF (ex. diminution de 2 L à 1,8 L) en 6 mois
 - Diminution de la DLCO de plus de 15 % en valeur absolue ou relative en 6 mois
 - Diminution de la distance parcourue au TM6 de plus de 50 m
 - Aggravation de la fibrose sur le scanner thoracique
 - Exacerbation aiguë

CVF : capacité vitale forcée ; DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone ; IMC : indice de masse corporelle ; TM6 : test de marche de six minutes.

Tableau 9: Examens complémentaires préconisés au cours du suivi de la fibrose pulmonaire idiopathique

Examens complémentaires préconisés au cours du suivi de la fibrose pulmonaire idiopathique	
Tous les mois pendant 6 mois puis tous les 3 mois	Si traitement antifibrosant : bilan biologique hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines)
Tous les 3 à 6 mois	Examen clinique Capacité vitale forcée Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
Tous les 6 mois à tous les ans	Test de marche de 6 minutes
Pas plus d'une fois par an à titre systématique, ou selon indication clinique	Scanner thoracique sans injection basse dose
Selon le contexte	Scanner thoracique avec injection d'agent de contraste Capacité pulmonaire totale Gazométrie artérielle en air Échographie-Doppler cardiaque

XVI. Traitement

1) Traitement médicaux de la FPI à visée antifibrosante

Le traitement médicamenteux de la FPI repose principalement sur les traitements antifibrosants, seuls médicaments qui ont fait la preuve de leur efficacité dans le ralentissement de la maladie. Deux médicaments antifibrosants ont obtenu récemment l'AMM : la pirfénidone (Esbriet®) en 2011 et le nintedanib (Ofev®) en 2015.

a) Pirfénidone

Il s'agit d'un dérivé synthétique de la 5-méthyl-1-phényl-2-(1H)-pyridone. La pirfénidone a un effet antifibrosant en limitant la production de facteurs de croissance profibrosants dont le TGFβ, avec comme conséquence une inhibition de la prolifération des fibroblastes, la différenciation des myofibroblastes, la synthèse de collagène et de fibronectine, et la production de matrice extracellulaire. Elle a aussi des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes [52].

La posologie de pirfénidone est de 1 comprimé à 801 mg, 3 fois par jour après une augmentation progressive sur les premières semaines de traitement en utilisant des comprimés dosés à 267 mg.

L'efficacité clinique de la pirfénidone (ESBRIET®) (gélules à 267 mg) a fait l'objet de trois essais multicentriques de phase III menés en double insu avec randomisation et placebo chez des patients atteints de FPI :

- ✓ Les deux premières études (CAPACITY-1 et -2) ont évalué l'efficacité de la pirfénidone versus placebo à la 72^{ème} semaine, chez un total de 779 patients ayant une fibrose pulmonaire idiopathique CVF $\geq 50\%$ et une DLCO $\geq 35\%$ de la valeur théorique [52].
- ✓ La 3^{ème} étude est l'étude ASCEND (phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo). Cette étude a évalué l'efficacité et la tolérance de la pirfénidone à la dose de 2403 mg/j par rapport au placebo à 52 semaines [53].

Les événements indésirables les plus fréquents comprennent des troubles digestifs (nausées, anorexie), une fatigue, des vertiges, et des manifestations cutanées (photosensibilité, éruption cutanée). L'élévation des transaminases qui concernent environ 2,5 % des patients et certaines formes graves d'hépatite justifient un contrôle du bilan hépatique préthérapeutique, mensuel les six premiers mois de traitement puis trimestriel pendant toute sa durée. Concernant les précautions d'emploi, Il existe des interactions médicamenteuses à éviter avec les inhibiteurs du cytochrome P450 1A2 (ex. : fluvoxamine, jus de pamplemousse) ainsi qu'avec les inducteurs enzymatiques (ex. : tabac, oméprazole). Surtout il est indispensable d'éviter toute exposition solaire du fait de la photosensibilité (port de vêtements couvrant, chapeau à larges bords, lunettes de soleil, chemise à manches longues, pantalons longs, gants pour les activités de plein air et la conduite automobile, écran solaire indice de protection élevé) [54].

b) Nintedanib

Le nintedanib est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) dont celle associée au récepteur du PDGF (platelet derived growth factor), du FGF (fibroblast growth factor) et du VEGF (vascular endothelial growth factor). Par cette activité, il modifie le métabolisme des fibroblastes (prolifération, migration, différenciation en myofibroblastes, sécrétion de la matrice extracellulaire) [1].

Efficacité : La posologie de nintedanib est de 1 comprimé à 150 mg matin et soir

- ✓ L'étude TOMORROW a montré qu'à la dose de 150 mg x 2/jour, le nintédanib est associé, après 12 mois de traitement et comparativement au placebo, à un ralentissement du déclin de la CVF de 0,06 L/an alors que ce déclin a été plus important, soit de 0,19 L/an dans le groupe placebo avec un $p = 0,01$ de la fonction pulmonaire évaluée par la CVF, à une diminution de l'incidence des exacerbations aiguës et à une stabilisation de la qualité de vie évaluée par le score respiratoire de l'hôpital Saint-George (SGRQ) [55].
- ✓ Les études pivot INPULSIS-1 et -2 étaient deux ECR de phase III, ayant inclus 1 066 patients au total et comparé le nintédanib (150 mg x 2/j) au placebo pendant 52 semaines [56,57].

Les événements indésirables les plus fréquents sont digestifs (diarrhée, nausée, vomissements) et peuvent être améliorés par des règles hygiéno-diététiques adéquates et/ou certains traitements notamment antidiarrhéiques. Les risques d'augmentation des transaminases justifient, comme pour la pirfénidone, un contrôle du bilan hépatique préthérapeutique, mensuel les six premiers mois de traitement puis trimestriel pendant toute sa durée.

Le choix du traitement de première intention (pirféridone ou nintédanib) tient compte des éléments figurant au Tableau 10.

c) Autres médicaments à visée antifibrosante non recommandés

Une conclusion défavorable a été émise à l'encontre de nombreux agents évalués dans le traitement antifibrosant des patients atteints de FPI, en raison d'une efficacité insuffisante et/ou d'un excès de risque avéré d'effets délétères. En conséquence, leur prescription n'est pas recommandée, voire il est recommandé de ne pas les utiliser, respectivement [41]. On se limitera à les citer sur le Tableau 11 [1].

La triple association prednisone—azathioprine —N-acétylcystéine expose au risque d'une augmentation significative de la mortalité globale et des hospitalisations non programmées comparativement au placebo, sans différence significative en termes de fonction respiratoire mesurée par la CVF [88].

Une corticothérapie orale ne dépassant pas 10 mg/j de prédnisone est parfois proposée pour son effet sur la toux lorsqu'elle est invalidante [89]. La corticothérapie à posologie élevée est proposée en cas d'exacerbation aiguë [87].

2) Autres traitements médicaux de la FPI

a) Vaccination

Il n'existe aucune étude spécifique concernant la pratique de ces vaccinations dans le contexte de la FPI. Il est toutefois hautement probable que, comme les autres patients présentant une pathologie respiratoire chronique, les patients atteints de FPI soient exposés à un risque élevé de décès s'ils développent une infection grippale, des pneumopathies à pneumocoque et la Covid-19, leur prévention passe par la vaccination. Malgré l'absence de preuve, la vaccination anti-pneumococcique peut être réalisée à l'aide du vaccin pneumococcique polysidique conjugué 13-valent (Prévenar 13 TM) complété deux mois plus tard par le vaccin pneumococcique polysidique 23-valent (Pneumovax TM).

Il est recommandé de conseiller aux patients ayant un diagnostic confirmé de FPI d'être vaccinés contre le virus de la grippe, le pneumocoque, et le SARS-CoV-2, selon les schémas vaccinaux en vigueur [1,19].

Tableau 10: Pirfénidone et nintédanib : synthèse pour la pratique.

	Pirfénidone	Nintédanib
Indication	FPI confirmée avec CVF ≥ 50 % et DLco ≥ 30	FPI confirmée avec CVF ≥ 50 % et DLco ≥ 30
Critères diagnostiques de FPI dans les essais	stricts	Patients ayant des critères de PIC possible, avec bronchectasies par traction sans rayon de miel et sans confirmation histopathologique
Critère de jugement principal	Déclin de la CVF	Pente de déclin de la CVF
Critères secondaires	TM6 Mortalité de toute cause à 1 an (analyse groupée) Toux	Exacerbations aiguës (adjudiquées) Qualité de vie (CVF < 70 %)
Tolérance	- Nausées, troubles digestifs - Photosensibilité - Fatigue, troubles du sommeil - Amaigrissement	- Diarrhée - Nausées - Amaigrissement
Dose recommandée	3 comprimés à 801 mg ou 9 comprimés à 267 mg/j en trois prises en cours de repas	2 gélules à 150 mg/j en cours de repas
surveillance	Bilan hépatique (ex : avant traitement, puis tous les mois pendant 6 mois, puis tous les 3 mois).	Bilan hépatique (ex : avant traitement, puis tous les mois pendant 6 mois, puis tous les 3 mois).
prescription	Pneumologue hospitalier Médicament d'exception	Pneumologue hospitalier Médicament d'exception
SMR	modéré	modéré
ASMR	Mineure (ASMR IV)	Mineure (ASMR IV)
AMM	28 février 2011	16 janvier 2015
Interactions principales	• Inhibiteurs du CYP1A2 : fluvoxamine (contre-indiquée), jus de pamplemousse, ciprofloxacine, amiodarone, propafénone • Autres inhibiteurs du CYP : fluoxétine, paroxétine, chloramphénicol • Inducteurs du CYP1A2 (ou autres CYP) : tabac, oméprazole, rifampicine	• Inhibiteurs de la P-gp : kétoconazole, érythromycine, ciclosporine • Inducteurs de la P-gp : rifampicine, carbamazépine, phénytoïne • Pirfénidone
Contre-indications	- Hypersensibilité/angioedème à la pirfénidone - Traitement par fluvoxamine - Insuffisance hépatique ou rénale sévère - Tabac fortement déconseillé - Cirrhose Child-Pugh C - Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) - Prudence en cas de cirrhose Child-Pugh A ou B ou d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine 30—50 ml/min)	- Hypersensibilité au nintédanib ou au soja - Éviter si traitement anticoagulant, traitement antiagrégant plaquettaire à forte posologie, risque hémorragique, ou cardiopathie ischémique - Cirrhose Child-Pugh B ou C - Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min)
Résumé des caractéristiques du produit	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/esbriet-epar-product-information_fr.pdf	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information_fr.pdf

Tableau 11: Traitements à visée antifibrosante non recommandés chez les patients ayant un diagnostic confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique

Tableau 11 [1]: Traitements à visée antifibrosante non recommandés chez les patients ayant un diagnostic confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique

Traitements qu'il n'est pas recommandé de prescrire pour la FPI (efficacité insuffisante)	Traitements qu'il est recommandé de ne pas prescrire pour la FPI (risque d'effets délétères graves)
✓ Antagonistes des récepteurs A et B de l'endothéline-1 : Bosentan, Macitentan ✓ Association N-acétylcystéine—pirfénidone ✓ Association nintédanib—sildénafil ✓ Corticothérapie >15 mg/j (avec ou sans immunosuppresseur, en dehors d'une exacerbation aiguë de fibrose)* ✓ Ciclosporine ✓ Colchicine ✓ Cotrimoxazole ✓ Doxycycline ✓ Étanercept ✓ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ✓ Interféron-gamma-1b ✓ N-acétylcystéine	✓ Antagonistes des récepteurs A de l'endothéline-1 Ambrisentan ✓ Association triple prednisone — azathioprine —N-acétylcystéine ✓ Traitement anticoagulant par la warfarine
*Sauf à faible dose (10 mg/jour) pour un traitement d'une toux chronique invalidante en mesurant bien le rapport bénéfices/risques de cette prescription	

b) Traitement symptomatique

✓ **Traitement de la toux**

Le mécanisme de la toux est variable au cours de la FPI : la distorsion bronchique, l'inflammation des voies aériennes, une hypersensibilité bronchique, et le reflux gastro-œsophagien, peuvent être en cause [60].

Les traitements symptomatiques de la toux au cours de la FPI, sont reconnus d'avoir une moindre efficacité. Il a été rapporté que les corticoïdes oraux à dose modérée (ne dépassant pas 10 mg/j de prednisone) pourraient atténuer la toux chronique associée à la FPI [22]. Par contre, la prescription prolongée d'une corticothérapie à posologie élevée (>15 mg/j) est déconseillée du fait d'un risque d'aggravation de la maladie [1,22].

✓ **Traitement de la dyspnée**

La dyspnée est un symptôme quasi présent au cours de la FPI. Elle est à l'origine d'une altération de la qualité de vie et prédictive de mortalité au cours de la FPI. Elle est multifactorielle. En effet, elle peut être due à la toux, à l'anxiété et à la dépression et à une altération de la fonction respiratoire. La réhabilitation respiratoire, lorsqu'elle est réalisable, est considérée comme le traitement non médicamenteux le plus efficace pour améliorer la dyspnée d'effort. Son efficacité est plus souvent maintenue à six mois [1].

Il a été rapporté également que l'oxygénothérapie à l'effort permet une amélioration de la dyspnée d'effort et la capacité d'exercice [58].

Les dérivés morphiniques à faible dose (10 à 30 mg/j) peuvent être proposés en cas de dyspnée invalidante en surveillant attentivement les effets indésirables de ce traitement, vu le risque de dépression des centres respiratoires. La morphine inhalée n'est pas efficace [59].

✓ **Oxygénothérapie de longue durée à domicile**

L'oxygénothérapie est habituellement recommandée par *l'American Thoracic Society* au cours de l'insuffisance respiratoire chronique grave [61]: $\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$ (7,3 kPa) (soit $\text{SaO}_2 \leq 88 \%$) mesurée au repos en état stable à deux reprises ; ou PaO_2 entre 55-60 mmHg (7,3-8,0 kPa) en présence de l'un au moins des critères suivants : polyglobulie (hématocrite > 55 %), signes d'hypertension pulmonaire, signes documentés d'insuffisance cardiaque droite, désaturations nocturnes non apnéiques [54].

✓ **Réhabilitation pulmonaire**

La réhabilitation respiratoire est un élément important de la prise en charge globale des patients atteints de FPI. Elle vise à améliorer la qualité de vie, la capacité d'exercice et le bien-être émotionnel des patients.

L'efficacité de la réhabilitation respiratoire persiste le plus souvent jusqu'à six mois si le maintien de l'activité physique est supervisé [62], mais tend à décliner ensuite [63]. Le maintien des acquis à plus long terme est discuté et non retrouvé dans la majorité des études.

La rééducation pulmonaire comporte les éléments suivants : sevrage tabagique, hydratation, exercices physiques variés (exercices d'endurance, d'équilibre et de flexibilité impliquant les membres, renforcement musculaire inspiratoire et de la paroi abdominale), éducation de la gestion des symptômes, kinésithérapie, prise en charge nutritionnelle et psychosociale [22].

✓ **Psychologie**

Les conséquences de la FPI sur l'état général et son retentissement psychologique doivent faire l'objet d'un accompagnement des malades sur le plan psychologique, nutritionnel et médico-social.

3) Transplantation pulmonaire

La transplantation pulmonaire améliore la survie des patients atteints de FPI. Ce traitement doit être proposé aux patients. Les critères de transplantation sont difficiles à établir. Tout patient âgé de moins de 65 ans, dont la DLCO est inférieure à 40 % de la valeur prédite ou dont la maladie progresse malgré le traitement, doit être adressé à une équipe de transplantation pour évaluation. Des recommandations internationales proposent également d'évaluer en vue d'une transplantation les patients ayant du nid d'abeille très étendu ou une désaturation inférieure à 88 % lors du test de marche de 6 minutes [12].

XVII. Complication et comorbidités

1) Exacerbations aiguës de la FPI (figure 8)

L'existence de poussées évolutives au cours de la FPI, appelées exacerbations, est maintenant bien reconnue. *Les exacerbations sont définies par l'apparition ou la majoration récente (inférieure à 4 semaines) de la dyspnée, associée à l'apparition d'opacités en verre dépoli et/ou de condensations surajoutées aux opacités préexistantes* [64]. La majoration de l'hypoxémie est habituelle. Le diagnostic d'exacerbation est retenu en l'absence de cause identifiée (notamment infection, insuffisance cardiaque, embolie pulmonaire, etc.). Une toux sèche, un syndrome grippal, des myalgies et de la fièvre sont parfois observés. La survenue d'exacerbations n'est pas spécifique de la FPI, des exacerbations ayant aussi été décrites dans d'autres contextes pathologiques : PINS idiopathique, pneumopathies interstitielles associées à des connectivites. Si une biopsie pulmonaire est réalisée à l'occasion d'une exacerbation, l'aspect histopathologique montre le plus souvent un dommage alvéolaire diffus, plus rarement une pneumopathie organisée [12].

Le pronostic des exacerbations aiguës est sombre, le taux de mortalité à 3 ou 4 mois étant de 50 % environ [64,65].

Le traitement de l'exacerbation repose sur de fortes doses de corticoïdes (cette corticothérapie peut être associée à une antibiothérapie empirique à large spectre), des immunosuppresseurs (cyclophosphamide, ciclosporine) et un traitement anticoagulant par héparine de bas poids moléculaire.

2) Hypertension pulmonaire

L'hypertension pulmonaire (HTP) précapillaire est définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne > 20 mmHg, une pression artérielle pulmonaire d'occlusion ≤ 15 mmHg, et des résistances vasculaires pulmonaires ≥ 3 unités Wood, mesurées par cathétérisme cardiaque droit [66].

Au moment de diagnostic, 8 à 15% des patients atteints de FPI peuvent avoir une HTP. A mesure que la maladie progresse, cette fréquence peut augmenter jusqu'à 32 à 50 % des patients [67]. Cette fréquence peut être augmentée par d'autres comorbidités telles que le syndrome des apnées hypopnées obstructives du sommeil, une insuffisance cardiaque gauche, une maladie thrombo-emboliques [68].

Lorsqu'elle est présente, l'HTP est associée à une augmentation de la mortalité [69], de la dyspnée, de l'incapacité à l'exercice, à une altération de la DLCO, une hypoxémie plus marquée et un risque d'exacerbation aiguë de la FPI [70].

Il est recommandé de corriger une hypoxémie de repos en cas d'HTP et traiter les comorbidités associées telle qu'une maladie veineuse thromboembolique, une insuffisance cardiaque gauche [21].

L'existence d'une HTP précapillaire doit faire envisager la transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire selon l'âge et les comorbidités [71].

Le traitement spécifique de l'HTP au cours de la FPI n'est pas recommandé [71,73].

3) Emphysème pulmonaire

Le tabagisme est un facteur de risque commun à l'emphysème et à la fibrose pulmonaire [74]. La coexistence d'un emphysème associé à la FPI modifie la présentation clinique et les EFR, il constitue une entité bien individualisée appelée le syndrome d'emphysème et de fibrose pulmonaire combinés (SEF), qui se voit chez environ 8-27% des patients [75]. (Figure 14)

L'existence d'un emphysème complique le diagnostic scanographique de PIC car il rend difficile la distinction entre rayon de miel, emphysème avec réticulation [76].

L'exploration fonctionnelle respiratoire montre des volumes et débits pulmonaires souvent normaux ou subnormaux (la CVF, le VEMS et la CPT sont généralement préservés), tandis que la (DLCO) est disproportionnellement réduite [77,78]. Le suivi individuel de la CVF et de la DLCO ne permet pas d'évaluer précisément le pronostic [79].

Des données rétrospectives suggèrent que l'évolution des patients atteints de SEF est plus défavorable que celle des patients atteints de FPI seule [80,81] pour une extension équivalente de la fibrose. L'HTP pré-capillaire est particulièrement fréquente chez les patients atteints de SEF, et représente le principal facteur prédictif de mortalité [82].

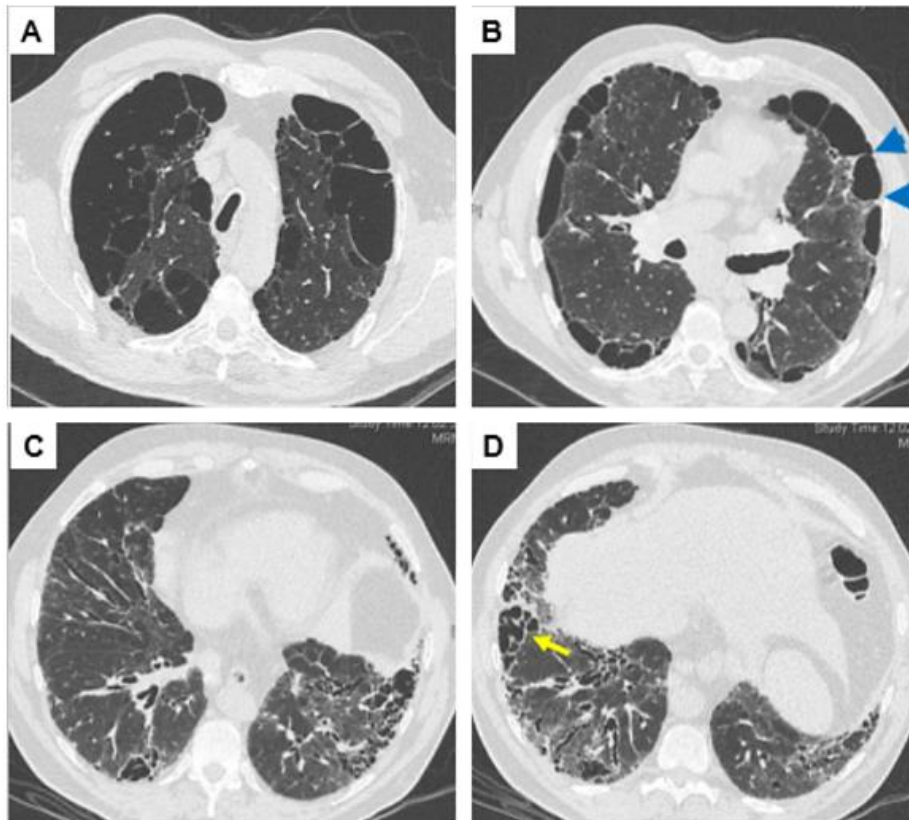


Figure 12: syndrome emphysème—fibrose [1].

A : emphysème paraseptal. B : emphysème paraseptal avec épaississement des cloisons inter-lobulaires (têtes de flèches). C, D : aspect de pneumopathie interstitielle commune probable associée à des kystes sous-pleuraux à paroi épaissie évoquant la coexistence d'emphysème et de fibrose dans les mêmes territoires (flèche)

4) Cancer broncho-pulmonaire

Le risque de survenue d'un cancer broncho-pulmonaire est élevé chez ces patients et son pronostic plus mauvais que dans la population générale. Selon une méta-analyse, le taux d'incidence était de 2,07 pour 100 années-personnes (IC à 95%, 1,46 à 2,67) et le taux de mortalité était de 1,06 pour 100 années-personnes (IC à 95%, 0,62 à 1,51) [83].

Le cancer se présente comme un nodule ou une zone de condensation focale, le plus souvent au sein ou en bordure des zones de fibrose (fig. 15). Cet aspect scanographique n'est pas spécifique et peut notamment faire discuter des infections chroniques, notamment mycotiques. La présentation peut parfois être plus atypique, sous la forme d'une densification progressive au sein de la fibrose (fig. 16). La preuve histologique peut être d'obtention difficile lorsque la fonction respiratoire est très altérée, la biopsie trans-thoracique pouvant être contre indiquée. Le TEP scanner au 18-FDG peut permettre d'identifier une cible extra-pulmonaire plus facilement biopsiable. La prise en charge peut être complexe et doit se faire dans des centres spécialisés [30].

Le carcinome épidermoïde est le type histologique le plus fréquent chez cette population [84]. Les altérations moléculaires sont ainsi moins fréquentes notamment du fait du tabagisme associé [85].

Il n'existe pas de recommandations spécifiques de la prise en charge des CBP au cours de la FPI. La société Japonaise de Pneumologie a établi un consensus pour le traitement du cancer associé à une pneumopathie interstitielle [86]. Dans tous les cas, le traitement du CBP au cours de la FPI doit se rapprocher des recommandations de la prise en charge conventionnelles hors FPI et la décision thérapeutique doit être discutée en RCP.

5) Reflux gastro-œsophagien

La fréquence et l'importance du reflux gastro-œsophagien sont augmentées au cours de la FPI, pouvant être associée dans 60% des cas avec une forte prévalence de hernie hiatale [90]. Néanmoins l'association entre FPI et RGO a récemment été remise en cause [91].

L'inhalation itérative de liquide gastrique peut être responsable de dommages alvéolaires et d'inflammation chronique des voies aériennes pouvant contribuer à l'aggravation de la fibrose.

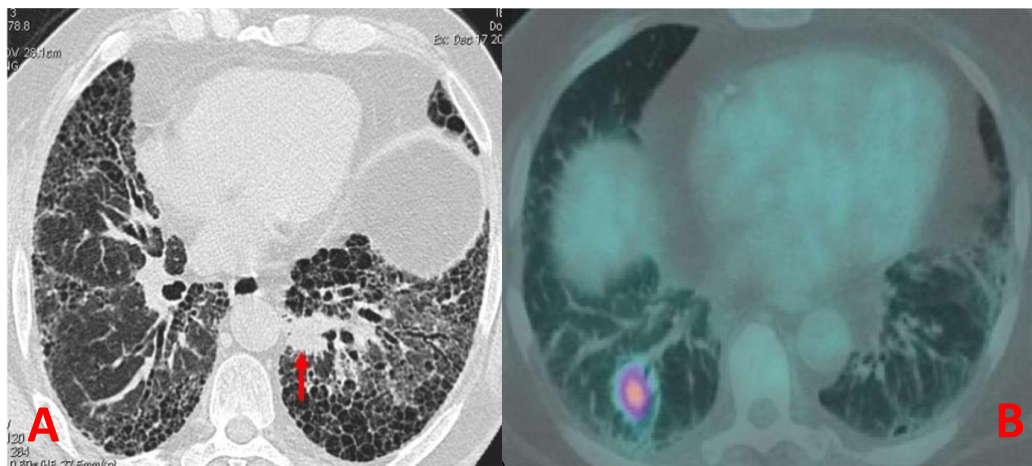


Figure 13: FPI et cancer pulmonaire localisé [21,30].

A. coupe scannographique montrant un cancer broncho-pulmonaire développé sur des lésions de PIC (flèche)[21], B. le TEP-scan montre le caractère hyper-métabolique du nodule (un autre malade)[30].



Figure 14: FPI et cancer pulmonaire infiltrant [30].

Les scanners réalisés en mai 2019 (A), juin 2020 (B) et mars 2021 (C) montrent la plage en verre dépoli initialement localisée au lobe inférieur droit (flèche blanche) et sa densification au cours du temps ainsi que son extension dans le poumon homo-

puis controlatéral (flèches noires). Un prélèvement chirurgical a montré qu'il s'agissait d'un adénocarcinome d'architecture acinaire TTF1+, EGFR négatif, ALK négatif, PDL1 < 1 %

Une relation entre le RGO et une atteinte asymétrique de la FPI a été suggérée [92].

Il a été suggéré que le traitement médical ou chirurgical du RGO améliore la survie des patients atteints de FPI et réduit le taux des exacerbations [93,94]. Cependant les résultats des études sont contradictoires concernant le bénéfice des traitements antiacides [95-97]. Les données actuelles ne permettent pas de recommander une prise en charge spécifique du RGO associé à la FPI par rapport à la population générale.

6) Syndrome d'apnée obstructive de sommeil

Plusieurs études ont montré une fréquence élevée du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) chez les patients atteints de FPI, allant de 59% à 88% selon les études. L'examen de référence est la polysomnographie, l'interrogatoire est moins sensible chez les patients présentant une FPI, et l'obésité est moins fréquente [98].

La présence du SAOS est associée à une détérioration plus rapide indépendamment de la sévérité de la FPI [99], notamment en cas d'hypoxémie nocturne [100], et à une fréquence accrue de comorbidités cardiovasculaires [101].

Il n'existe pas de recommandations spécifiques de la prise en charge du SAOS associé à la FPI par rapport à la population générale. Un traitement efficace par CPAP entraîne une amélioration significative des activités quotidiennes, de la qualité du sommeil et de la qualité de vie [102]

7) Autres comorbidités

La FPI s'associe à plusieurs autres comorbidités, telles que les maladies cardiovasculaires retrouvées dans 20% des cas, l'hypertension artérielle dans 10% des cas et le diabète dans 11 % des cas. Les maladies cardiovasculaires et la prise d'un Traitement anticoagulant sont des facteurs associés à une mortalité plus élevée chez cette population [103].

Le risque thrombo-embolique est plus élevé chez les patients atteints de FPI, et la survenue d'un accident thrombo-embolique a un impact négatif sur la survie [103].

L'anxiété et la dépression sont fréquentes et peuvent altérer la qualité de vie [104,105]. La fragilité liée au vieillissement constitue également un facteur de risque d'altération de la qualité de vie et de mortalité [106,107].

La dénutrition est fréquente au cours de la FPI, et constitue un facteur de mauvais pronostic [108].

Il est important que le pneumologue ou le médecin traitant du patient atteint de FPI soit informé de ces comorbidités et qu'il puisse les rechercher afin d'organiser une prise en charge multidisciplinaire avec les différents intervenants.

MATERIELS

ET

METHODES

I- Type et durée de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant sur une période de huit ans, du 1^{er} janvier 2016 au 28 février 2024, portant sur les patients chez qui le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), a été retenu après discussion en réunion multidisciplinaire (DMD).

II- Population cible :

Durant cette période, nous avons colligés soixante-et-un cas de patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique.

III-Recueil des données :

Les différentes données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux enregistrés sur le système informatisé Hosix du CHU, ainsi que des comptes rendus des réunions de la discussion multidisciplinaire (DMD) tenues au service de pneumologie/radiologie du CHU Hassan II. Les paramètres recueillis englobent des données épidémiologiques, cliniques, scannographiques, anatomo-biologiques, fonctionnels, thérapeutiques et évolutives, incluant les décisions prises à la suite des réunions de la DMD.

V- Analyse statistique des données

Les données ont été saisies et analysées par le logiciel Excel 2010, on utilisant des fonctions de comptabilité.

V- Considérations éthiques

Le recueil des données a été effectué dans le respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

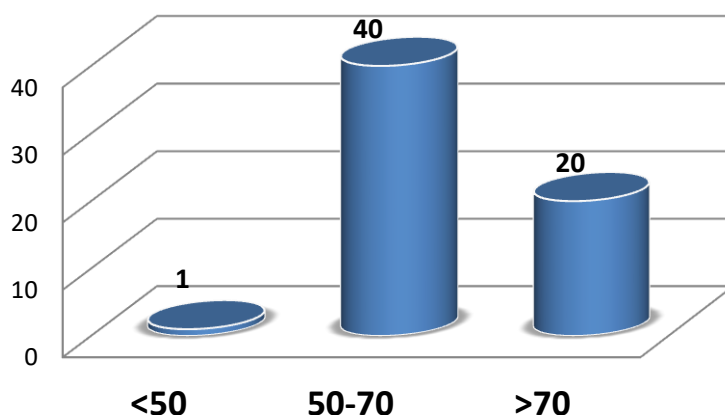
RESULTATS

I. Les caractères épidémiologiques :

1) Répartition des cas selon l'âge :

Dans notre étude, l'âge moyen des patients était de 67 ans avec des extrêmes allant de 48-88 ans. La tranche d'âge comprise entre 50 et 70 ans représentaient 65,57% des cas.

Aucune entrée de table d'illustration n'a été trouvée.

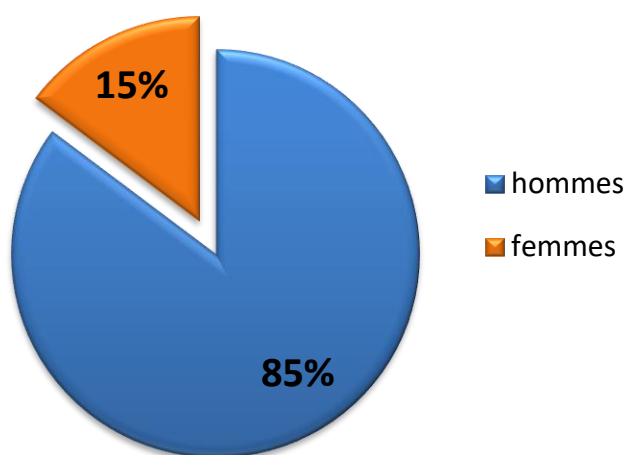


Graphique 1: répartition des malades par tranche d'âge

2) Répartition des cas selon le genre :

Notre série comportait 52 hommes soit 85,24 % des cas et 9 femmes soit 14,75 % des cas (graphique

1). Le sex-ratio H/F étant de 5,7.

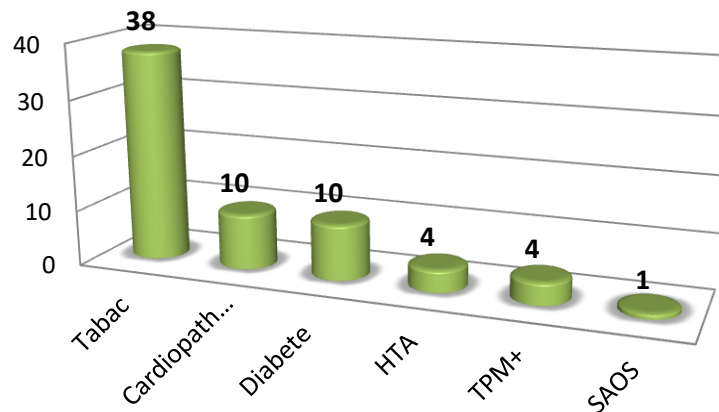


Graphique 2: répartition des malades selon le sexe

3) Antécédents et facteurs étiologiques

Une prévalence significative de tabagisme actif est constatée, touchant 62,29 % des patients (38 cas).

Un seul patient avait un antécédent familial de FPI. En outre, dix patients présentent des comorbidités telles que des cardiopathies et le diabète, tandis que quatre patients ont été diagnostiqués avec une hypertension artérielle (HTA) et quatre autres ont des antécédents de tuberculose pulmonaire, un avait le SAOS.



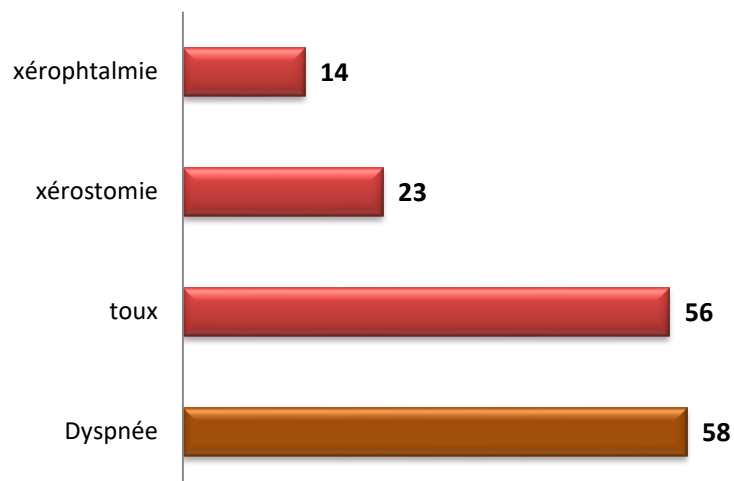
Graphique 3: répartition des malades selon les comorbidités

II. les données cliniques :

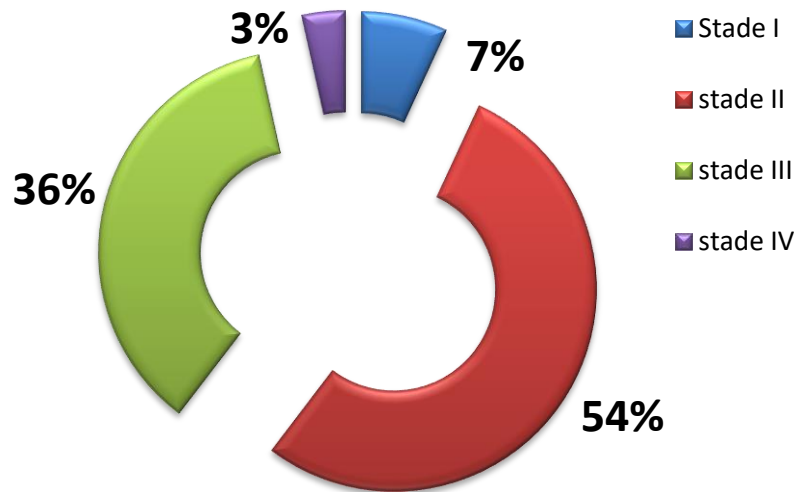
1) Les signes cliniques :

La présentation typique est une dyspnée progressive, constatée chez 95% des patients, avec une prédominance du stade II chez 50,81 % et du stade III chez 34,42%. La toux est également fréquemment observée, présente dans 91,8% des cas.

Des symptômes de sécheresse buccale (xérostomie) sont notés chez 23 patients, tandis que des symptômes de sécheresse oculaire (xérophtalmie) sont présents chez 14 malades.



Graphique 4: symptomatologie des patients



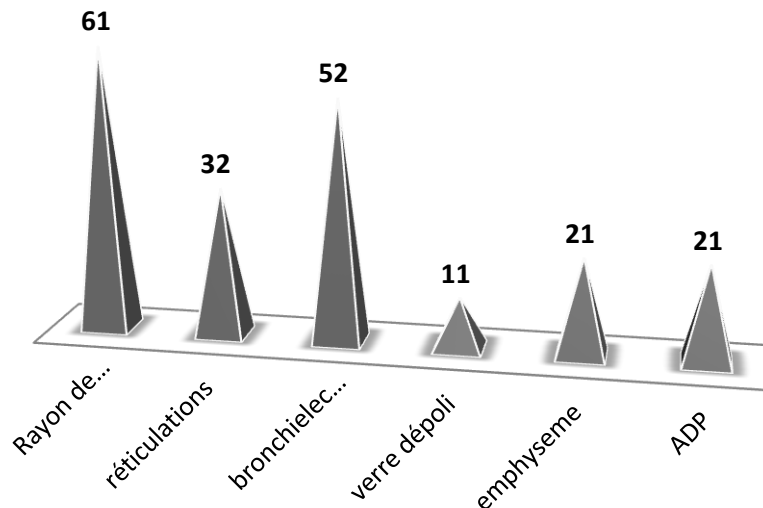
Graphique 5: répartition des malades selon le stade de la dyspnée

2) Les signes physiques

Lors de l'examen physique, un hippocratisme digital est observé chez 40,98 % des patients (25 cas), tandis que des râles crépitants sont présents chez tous les patients. De plus, chez 10 patients, une saturation en oxygène à l'air ambiant inférieure à 93 % est enregistrée.

III. Les données radiologiques : la TDM thoracique

L'imagerie scanographique révèle une variété de lésions caractéristiques : les lésions kystiques en "rayon de miel", présentes dans 100 % des cas, les réticulations intra-lobulaires sont détectées dans 52 % des cas, tandis que l'épaississement septal est observé chez 34 % des patients, des bronchectasies par traction sont également prédominantes, affectant 85 % des cas, une présence minimale de "verre dépoli" est détectée dans 18 % des cas, tandis que des lésions d'emphysème sont notées chez 34 % des patients. En outre, une condensation pulmonaire, en corrélation avec un cancer broncho-pulmonaire, est relevée dans un cas isolé. À la fenêtre médiastinale, des adénopathies médiastinales sont observées chez 34 % des patients.



Graphique 6: répartition des malades selon les signes scanographiques

IV. Épreuves fonctionnelles respiratoires

1) Spirométrie :

Elle a été réalisée chez 51 patients soit 83,6 % des cas, révélant un *trouble ventilatoire d'allure restrictif*. Seuls 6 patients ont pu bénéficier d'une mesure de la DLCO et de la pléthysmographie (secteur libéral) en raison de leur non disponibilité dans notre service.

2) Test de marche de 6 minutes

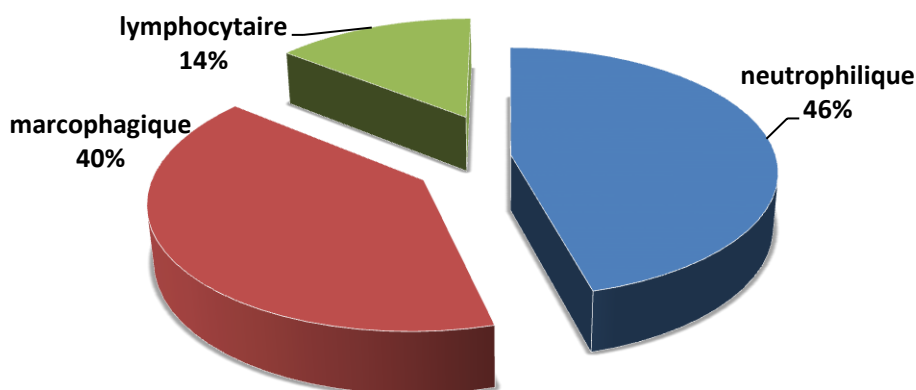
Chez 53 patients, une désaturation est observée lors du *test de marche de six minutes*, suggérant une altération de la capacité d'oxygénation pendant l'effort physique.

V. Les données biologiques

Le bilan immunologique comprenant les AAN, ANCA, AntiCCP et les antigènes solubles s'est révélé négatif Chez 98% des patients

VI. La bronchoscopie :

La fibroscopie bronchique était réalisée chez 36 patients, ce qui représente 60,65 % de l'échantillon, le lavage broncho-alvéolaire (LBA) révélant des profils cellulaires variés, notamment neutrophiliques chez 16 patients, macrophagiques chez 14 patients et lymphocytaires chez 5 patients (un patient présentait un LBA de mauvaise qualité).



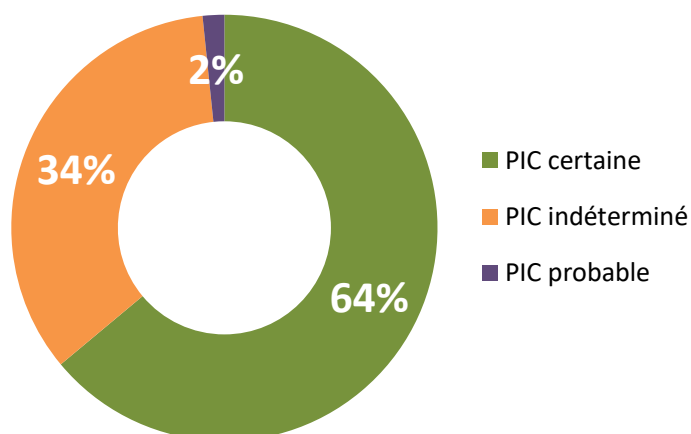
Graphique 7: Répartition des cas en fonction des résultats de lavage broncho-alvéolaire (LBA)

VII. Biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA)

La BGSA a été réalisée chez 32 patients, soit 52,45 % de l'ensemble des cas.

VIII. Résultats de la discussion multidisciplinaire

Tous les dossiers ont été discutés lors de *discussions multidisciplinaires* (DMD) au cours desquelles le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) a été retenu. Une pneumopathie interstitielle chronique (PIC) certaine a été identifiée chez 39 des patients soit 63,93 %, tandis que la PIC indéterminés a été observé chez 21 des cas soit 34,42 % et un cas a présenté une PIC probable (1,6%). Une seule patiente a accepté de subir une biopsie pulmonaire parmi tous les patients pour lesquels elle était indiquée, confirmant ainsi le diagnostic PIC certaine à l'histologie.



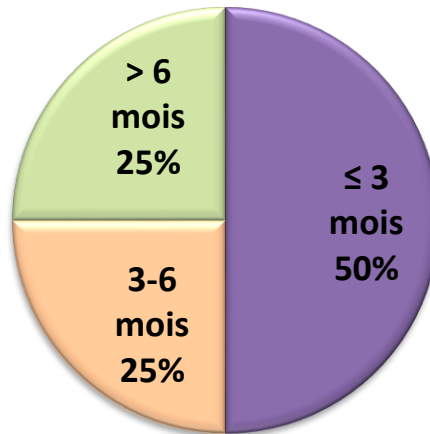
Graphique 8: distribution des cas selon l'aspect scanographiques retenu lors de DMD

IX. Traitement

Tous les patients avaient une indication pour le traitement antifibrosant, mais celui-ci n'a été débuté que chez 16 d'entre eux en raison de contraintes de disponibilité ou de ressources. La durée moyenne du traitement chez nos patients est de 3,4 mois, allant de quelques mois à 5 ans chez un patient. La

répartition des patients selon la durée du traitement est la suivante : moins de 3 mois pour 8 patients, soit 50 % ; de 3 à 6 mois pour 4 patients, soit 25 % ; et plus de 6 mois pour 4 patients, soit 25 %. Huit patients ont été traités avec du Nintedanib et huit avec de la Pirfénidone. Parmi eux, cinq cas ont présenté des effets indésirables sous forme d'intolérance digestive au début du traitement (diarrhée, des épigastalgies, des nausées et des vertiges).

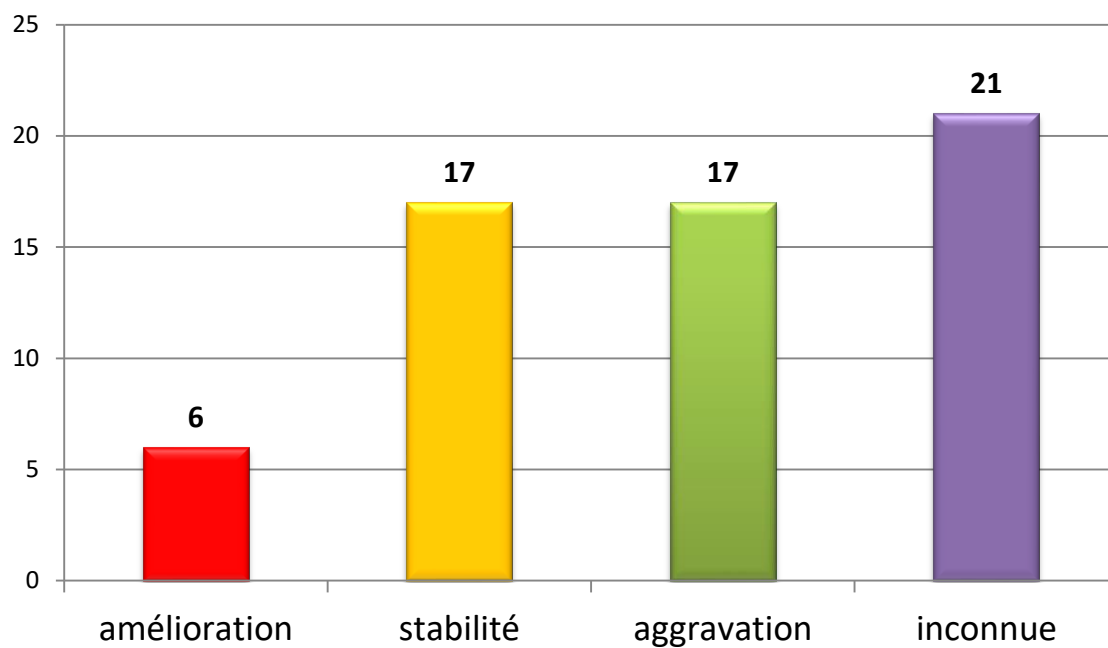
Un traitement symptomatique de la toux à base de corticoïdes oraux à faible dose a été prescrit à 12 patients, tandis que l'oxygénothérapie à long terme a été recommandée chez 17 patients en raison de désaturation et d'insuffisance respiratoire chronique.



Graphique 9: répartition des malades selon la durée de Traitement anti-fibrosant

X. Evolution :

L'évolution de la maladie a montré une stabilité clinico-fonctionnelle chez 17 patients, une aggravation chez 17 patients, et une amélioration chez 6 patients. L'évolution est restée inconnue pour 21 patients. Cependant, parmi ceux-ci, une exacerbation de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) a été notée chez 13 patients.



Graphique 10: répartition des malades selon l'évolution de la maladie

Le taux de mortalité parmi les patients inclus dans l'étude s'élève à 10 cas soit 16,4 %, sans inclure ceux qui ont été perdus de vue (27 cas). Parmi ces décès, quatre ont été associés à une progression de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), tandis que cinq ont été liés au développement d'un cancer associé. Le dernier cas a été attribué à une exacerbation de la maladie.

DISCUSSION

Au cours des dernières décennies, la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est devenue l'un des défis les plus pressants en pneumologie. Cette maladie pulmonaire progressive, caractérisée par une fibrose interstitielle diffuse, présente des défis importants en termes de diagnostic, de traitement et de prise en charge clinique. Malgré les progrès réalisés dans la compréhension de sa pathogenèse et l'émergence de traitements ciblés, la FPI reste associée à une morbidité et une mortalité significatives, avec une survie moyenne de seulement quelques années après le diagnostic. Dans cette section de discussion, nous examinerons les résultats de notre étude à la lumière de la vaste littérature existante sur la FPI.

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

1) Caractéristiques de la population étudiée :

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une pneumopathie infiltrante diffuse d'étiologie inconnue touchant principalement des personnes âgées de 60 à 70 ans. Les principaux facteurs de risque sont l'âge supérieur à 60 ans, le sexe masculin et la prévalence du tabagisme dans la FPI qui varie de 41 à 83 % [115]. Selon Baumgartner et al [116], la fumée serait directement impliquée dans la pathogénie de la FPI.

Aux USA, les hommes avaient une incidence de FPI plus élevée que les femmes. Cette tendance était également retrouvée en Angleterre mais pas en Norvège. En Europe, une incidence de FPI plus élevée était associée à un âge plus avancé et cette tendance était retrouvée en Angleterre ainsi qu'en Norvège [110].

Au CANADA, Le taux de prévalence de FPI était d'environ 19 % plus élevé pour les hommes que pour les femmes ; le taux d'incidence quant à lui, était de 31 % plus élevé chez les hommes que chez les femmes [111].

Notre population avait des caractéristiques comparables à celles rapportées dans d'autres séries. En effet, 52 des patients étaient des hommes, et la médiane d'âge au moment du diagnostic était de 67 ans. 38 des patients de notre série avaient une anamnèse de tabagisme [20, 37, 109,117].

2) Prédispositions génétiques

Le terrain génétique pourrait jouer un rôle majeur dans la FPI. Une forme familiale est retrouvée chez 0,5 à 3% des patients atteints de FPI [118].

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

Dans notre série, un cas familial de FPI a été rapporté (1,6%).

II. PROFIL CLINIQUE

Le diagnostic de FPI doit être envisagé devant tout patient qui présente une dyspnée d'effort chronique, une toux, des râles crépitants secs bilatéraux (râles velcro) aux bases et/ou un hippocratisme digital, ce tableau survenant de façon inexpliquée, en l'absence de signes de maladie systémique.

1) Signes cliniques

❖ *La dyspnée* [14,15]:

La dyspnée est définie selon l'American Thoracic Society (ATS) par « une expérience subjective d'inconfort respiratoire qui se compose de sensations qualitativement distinctes qui varient en intensité ».

C'est un symptôme présent quasiment chez toutes les personnes atteintes de maladie pulmonaire interstitielle. Il s'agit généralement d'une dyspnée aggravée à l'effort, classée en fonction de sa sévérité selon l'échelle de dyspnée modifiée du Medical Research Council (MMRC).

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

Dans notre étude, la dyspnée était présente chez 95% des cas.

❖ *La toux* [14,15]:

La toux est un motif fréquent de consultation médicale. Cependant, il n'existe aucune donnée fiable sur la prévalence de la toux dans les PID mais certaines études rapportent que jusqu'à 80 % de ses patients souffrent de toux chronique [119]. La fréquence de la toux dans la FPI est similaire à celle des patients atteints de toux chronique toutes causes confondues, et plus élevée que chez les patients souffrant d'asthme ou de BPCO [120].

Dans notre série, la toux était présente chez 91,8% des cas

❖ *Un amaigrissement ou une altération de l'état général* sont plus rares mais de mauvais pronostic [43].

2) Signes physiques

L'examen physique du patient porteur de FPI constitue une étape importante dans la prise en charge de la maladie. Il doit être minutieux, respiratoire et extra-respiratoire.

L'auscultation pulmonaire doit rechercher en particulier les râles crépitants retrouvés dans plus de 80% des cas typiquement secs, bilatéraux en « velcro » perçus en fin d'inspiration et prédominant aux bases [18]. L'examen extra respiratoire recherche les signes évocateurs de connectivite ou de vascularite.

❖ *Les râles crépitants*

Le signe clinique-clé, mais non spécifique de la FPI. Chez les patients atteints de fibrose pulmonaire, les crépitants apparaissent à la fin de la phase inspiratoire et ils sont susceptibles de se produire d'abord dans les régions pulmonaires basales et, à mesure que la maladie progresse, des crépitants peuvent être entendus dans les régions apicales [121].

Dans notre série les râles crépitants étaient présents chez 100 % des patients. Ces chiffres sont comparables aux chiffres retrouvés dans d'autres séries [109,118]

❖ Hippocratisme digital : (figure 17)

C'est une déformation de la base de l'ongle se traduisant par une phalange distale convexe gonflée et spongieuse, avec perte de l'angle du pli unguéal [122].

Il n'existe pas de « Gold standard » pour évaluer l'hippocratisme digital, mais de nombreuses méthodes ont été décrites pour le mesurer comme l'index digital [123] et le signe de Schamroth.

Dans les stades avancés, les patients présentent fréquemment un hippocratisme digital, retrouvé dans 25 à 50% selon les séries [14,17], mais manque de spécificité. La cyanose en raison de l'hypoxémie chronique et le développement des signes de décompensation cardiaque droite peuvent également être observés.

Dans notre série il est présent chez 40,98 % des patients.



Figure 15: hippocratisme digital important

III. LES DONNEES SCANNOGRAPHIQUES

L'examen clé dans la mise au point diagnostique de la FPI est le scanner thoracique en mode haute résolution. Il doit être réalisé selon des modalités techniques précises (sans injection de produit de contraste, en inspiration profonde, avec reconstruction en coupes fines 1,5 mm, si possible en procubitus). Il montre typiquement un aspect de pneumopathie interstitielle commune (PIC), caractérisé par des images en rayon de miel (kystes sous-pleuraux contigus postérieurs des bases), des bronchectasies et bronchiolectasies de traction périphériques, et des réticulations de prédominance sous-pleurale et basale, ou de PIC probable (aspect comparable mais sans rayon de miel). La distribution lésionnelle est classiquement basi-thoracique et sous-pleurale (périphérique). D'autres anomalies aspécifiques comme des infiltrats micronodulaires, des polyadénopathies peuvent également être retrouvées [30].

Dans l'étude ARTEMIS-IPF [113] (Raghu G, Lynch D, 2014) :

Sur les 1087 patients inclus dans l'étude, 315 (29 %) patients ont eu à la fois une TDM et une biopsie pulmonaire

- Sur les 315 biopsies pulmonaires, 30 (10 %) ont été interprétées comme non PIC ou PIC possible
- 108 patients sur les 111 qui ont tous les critères de TDM confirmant la PIC ont eu une confirmation histologique de PIC (valeur prédictive positive : 97,3 %, [95 % IC : 92,3-99,4])
- 79 patients sur les 84 qui ont tous les critères de TDM pour une possible PIC ont eu une confirmation histologique de PIC (valeur prédictive positive : 94 %, [95 % IC : 86,7-98])
- 22 patients sur 120 ont eu une TDM inconsistante en faveur d'un diagnostic qui avait été confirmé histologiquement en tant que PIC possible ou définitivement non PIC (valeur prédictive négative : 18,3 %, [95 % CI : 11,9-26,4])

Les résultats de cette étude suggèrent que, si les deux conditions suivantes sont confirmées, le diagnostic radiologique d'une possible PIC est suffisant pour établir un diagnostic de FPI sans avoir recours à la biopsie pulmonaire :

- ❖ 1ère condition : la présentation clinique est typique d'une FPI et a été vérifiée par un expert des pathologies pulmonaires interstitielles
- ❖ 2ème condition : les TDM, évaluées par des radiologues experts dans le domaine des pathologies pulmonaires, mettent en évidence une anomalie réticulaire sous pleurale basale prédominante et une absence de caractéristiques atypiques pour une PIC.

Avec ces deux conditions, l'absence de nids d'abeilles sur une TDM ne devrait pas systématiquement s'accompagner d'une biopsie pulmonaire afin d'établir un diagnostic de FPI.

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

- ❖ L'aspect en rayon de miel était retrouvé chez tous les cas (100%).
- ❖ Réticulations étaient retrouvées chez 52 % des cas
- ❖ Bronchectasies par traction étaient retrouvées chez 85 % des cas.
- ❖ Epaissement des septa inter-lobulaires et/ou intra-lobulaires était retrouvé chez 34 % des patients.
- ❖ L'aspect en verre dépoli était retrouvé chez 18 % des cas
- ❖ Des lésions d'emphysèmes associés chez 34 % des patients.
- ❖ ADP médiastinales, hilaires étaient retrouvées chez 34 % des patients.

IV. EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES :

Des éléments complémentaires peuvent être recueillis par la réalisation d'un bilan fonctionnel respiratoire complet qui permettra d'évaluer le syndrome restrictif installé (défini par une réduction de la capacité pulmonaire totale en dessous de 80% de la norme) et la chute de la capacité de diffusion du CO (DLCO). Ces paramètres sont très significatifs tant pour le bilan initial que pour le suivi de ces patients. Une diffusion < 40% des valeurs prédites est associée à un accroissement de la mortalité. Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) usuelles se composent de :

- ❖ La **spirométrie**
- ❖ La mesure des volumes pulmonaires qui permet de poser le diagnostic de trouble ventilatoire restrictif, de distension pulmonaire ou de piégeage gazeux.
- ❖ La mesure de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (**DLCO**), elle reflète l'état de la microcirculation pulmonaire et permet d'évaluer le trouble de l'échange gazeux induit par une pathologie obstructive, restrictive, ou vasculaire pulmonaire.

Le test de marche de 6 minutes [52] est un élément-clé permettant de quantifier la limitation à l'effort. Il est aussi extrêmement utile dans le suivi de la pathologie et semble être un marqueur pronostique fiable. Une désaturation avec une SaO₂ inférieure à 88% à l'effort est un facteur de mauvais pronostic.

Dans notre série la spirométrie était réalisée chez tous les malades, et elle a montré un trouble ventilatoire restrictif dans 83,6 % des cas (51 cas). Une désaturation lors du test de marche de six minutes est observée chez 53 des participants.

V. BIOLOGIE

La recherche de signes biologiques de connectivite est indispensable. En effet, une PID réalisant un aspect radiologique et/ou histopathologique compatible avec une PIC [157] peut être la manifestation inaugurale voire isolée d'une connectivite [158,159].

Lorsqu'un diagnostic de FPI est suspecté, l'existence de signes extra-respiratoires et d'auto-anticorps évocateurs d'une connectivite sont à rechercher, ce d'autant plus s'il s'agit d'une femme et/ou d'un sujet âgé de moins de 50 ans [1].

VI. FIBROSCOPIE BRONCHIQUE ET LBA

La technique du lavage broncho-alvéolaire (LBA) doit suivre les recommandations internationales [39]. Il faut notamment respecter les contre-indications et éviter de pratiquer le LBA si l'état respiratoire du sujet ne le permet pas. L'examen montre au cours de la FPI une hypercellularité [124]

avec une alvéolite neutrophilique (> 3 %), une alvéolite éosinophilique (> 1 %), mais habituellement inférieurs au taux des neutrophiles). Une alvéolite lymphocytaire modérée peut se voir.

Le rôle de la bronchoscopie ayant été minimisé dans la classification des pneumopathies interstitielles idiopathiques publiées en 2022 [1], elle a été alors moins pratiquée, ce rôle semble diminuer avec les progrès de l'imagerie par tomodensitométrie à haute résolution.

Un LBA est réalisé lorsque la présentation radiologique n'est pas celle d'une PIC. L'étude Ohshimo.S [36] a évalué l'utilité supplémentaire du LBA dans le diagnostic des FPI, ils ont conclu que le LBA peut être un outil utile pour confirmer le diagnostic de FPI chez les patients présentant des caractéristiques cliniques cohérentes avec la maladie, mais pour lesquels une biopsie pulmonaire n'est pas envisageable.

Dans notre série, le LBA a été réalisé chez 60,65% des patients (36 cas), révélant des profils cellulaires variés, notamment neutrophiliques chez 16 cas, macrophagiques chez 14 cas et lymphocytaires chez 5 cas.

VII. LA BIOPSIE PULMONAIRE VIDEO-CHIRURGICALE DANS LE PROCESSUS DIAGNOSTIC

L'indication majeure de la BPC est le champ des pneumopathies interstitielles idiopathiques et notamment le diagnostic différentiel entre fibrose pulmonaire idiopathique, pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique et pneumopathie d'hypersensibilité chronique, quand les données environnementales, cliniques, biologiques et d'imagerie ne suffisent pas à poser un diagnostic [126].

Aucune étude publiée n'a comparé le devenir des patients avec suspicion de FPI et aspect radiologique autre que celui de PIC, ayant eu ou n'ayant pas eu une BPVC [19]. Cependant, 26 études ont évalué la rentabilité diagnostique de la BPVC à en juger par les conclusions des réunions de DMD [127–152]. Toutes ces études ont inclus des patients ayant une PID d'étiologie inconnue, sans exclure ceux qui avaient un aspect de PIC au scanner thoracique. Le rendement de la BPVC serait de 92,7 %, la sensibilité de 91 % et la spécificité de 58 % [153].

1,6 % des patients de notre série ont eu une biopsie chirurgicale.

VIII. LA DISCUSSION MULTIDISCIPLINAIRE :

Le diagnostic définitif de FPI intègre l'ensemble des données disponibles au cours d'une discussion multidisciplinaire qui fait intervenir pneumologues, radiologues et anatomopathologistes expérimentés dans le domaine des PID.

Selon l'étude Sadeleer.LJ [112] (l'évaluation de l'impact de la DMD sur le Dg et PEC des PID), Chez 191 sur un ensemble de 938 patients (41,9 % des patients avec un diagnostic pré-DMD), la DMD a changé le diagnostic. Le diagnostic issu de la DMD a montré une tendance à une meilleure

discrimination pronostique entre la fibrose pulmonaire idiopathique et d'autres PID par rapport au diagnostic pré-DMD (Harrell C-index, 0,666 vs 0,631 ; P = 0,08), ce qui était particulièrement clair chez les patients avec une discordance entre le diagnostic pré- et post-DMD (hazard ratio, 2,68 contre 0,84 ; P = 0,012 contre 0,768).

La Deuxième étude Walsh.SL [125] a évalué l'accord inter-multidisciplinaire pour le diagnostic de la PID. Ils ont inclus que l'accord entre les membres de l'équipe multidisciplinaire concernant le diagnostic de PID est acceptable et bon pour un diagnostic de FPI et que les membres de l'équipe multidisciplinaire ont posé des diagnostics de FPI avec un niveau de confiance plus élevé et de manière plus fréquente que l'ont fait les cliniciens et radiologistes.

Dans notre contexte tous les dossiers ont discuté ou le diagnostic de FPI a été retenu. Une PIC certain a été identifié chez 39 des patients soit 63,93 %, tandis que des patterns indéterminés a été observé chez 21 des cas soit 34,42 % et un cas a présenté une PIC probable (1,6%).

IX. TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE :

1) But :

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

2) Les mesures générales :

Ils comportent l'arrêt de TABAC, un suivi nutritionnel, et la vaccination contre la grippe, le pneumocoque, et le SARS-CoV-2, diminuer l'exposition aux facteurs d'agression respiratoire.

3) La réhabilitation respiratoire (RR):

C'est une intervention multidisciplinaire qui comprend du réentraînement à l'effort et de l'éducation thérapeutique visant à réduire les La RR est une intervention multidisciplinaire qui comprend du réentraînement à l'effort et de l'éducation thérapeutique visant à réduire les symptômes, améliorer les capacités fonctionnelles et améliorer la qualité de vie des patients.

La RR améliore la capacité fonctionnelle, la fatigue [160], la qualité de vie liée à la santé chez les patients atteints de FPI [161].

4) Oxygénothérapie au long cours à domicile (OLD) :

L'hypoxie pendant l'effort physique est une constatation caractéristique chez les patients atteints de PID. Il n'y a pas de données sur l'utilisation de l'oxygénothérapie à long terme chez patients atteints de

FPI, mais il était fortement recommandé dans les directives internationales par l'ATS/ERS/JRS/ALAT.

5) Les traitements symptomatiques :

ont pour objectif d'améliorer la tolérance à l'effort et la qualité de vie.

6) Traitement anti-fibrosants :

Deux médicaments anti-fibrosants disposent d'une AMM pour le traitement de la FPI :

a) Le nintedanib :

C'est une molécule inhibitrice puissante du récepteur tyrosine kinases PDGF, Récepteur FGF et récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire. Des données des études in vitro ont montré que le nintedanib interfère avec les processus actifs dans la fibrose tels que la prolifération et la migration et la différenciation des fibroblastes. De plus, le nintedanib a montré une activité antifibrotique et anti-inflammatoire constante dans des modèles animaux de fibrose pulmonaire [154]. Selon Richeldi et al [56], un essai randomisé pour évaluer l'efficacité de 150 mg de nintédanib deux fois par jour par rapport à un placebo chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique, le nintédanib a induit la baisse de la CVF, ce qui est cohérent avec un ralentissement de la progression de la maladie.

b) La pirfénidone :

C'est un médicament qui a la propriété d'inhiber in vitro la prolifération des fibroblastes et leur production de TGF-1 et de PDGF (deux facteurs pro-fibrosants) mais aussi avec des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes [52].

La pirfénidone ralentit le déclin de la fonction respiratoire, évalué par la mesure de la capacité vitale forcée, et améliore la survie sans progression [52,53].

Les effets indésirables digestifs et cutanés sont fréquents et entraînent rarement l'arrêt du médicament d'autant qu'il est possible de moduler la dose du médicament en fonction de la tolérance [154].

La *pirfénidone* et le *nintédanib*. Ces traitements ralentissent l'aggravation de la maladie, diminuent le risque d'exacerbation aiguë de fibrose, et améliorent la survie. Le traitement anti-fibrosant n'entraîne pas ou peu d'amélioration des symptômes.

7) Transplantation pulmonaire :

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

Les données disponibles issues des études rétrospectives indiquent que la transplantation pulmonaire améliore la survie des patients atteints de FPI à un stade avancé [155,156]

Dans notre étude, le traitement anti-fibrosant n'a été initié que chez 16 patients en raison de contraintes de disponibilité ou de moyens. Huit patients ont été traités avec du Nintedanib et huit avec de la Pirfénidone.

X. ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

La FPI est une maladie grave, pour laquelle il n'existe pas de traitement curatif en dehors de la transplantation pulmonaire, qui n'est envisageable que dans une minorité de cas. La progression de la FPI peut prendre des formes cliniques différentes telles que : la détérioration physiologique lente avec aggravation de la sévérité de dyspnée ; la détérioration rapide et progression jusqu'au décès ; des périodes de stabilité intercalées avec des périodes de déclin respiratoires aigus se manifestant parfois par des hospitalisations pour des arrêts respiratoires [114].

Le taux de mortalité augmente avec l'âge et est significativement plus élevé chez les hommes que chez les femmes. Seulement 20 à 30 % des sujets étaient vivants 5 ans après le diagnostic, la plupart des décès ont eu lieu en conséquence de la progression de la FP plutôt qu'aux conditions de comorbidités [114].

Dans notre série, une évolution favorable s'est manifestée par une amélioration chez 6 patients, une stabilité chez 17, tandis qu'une évolution défavorable s'est caractérisée par une détérioration chez 17 patients. L'évolution de 21 cas reste inconnue car ces patients ont été perdus de vue. Par ailleurs, nous avons enregistré le décès de 10 patients, dont 4 ont connu une progression de la maladie, 5 étaient associés à un cancer et le dernier est survenu suite à une exacerbation.

CONCLUSION

La fibrose pulmonaire idiopathique est la fibrose pulmonaire la plus fréquente. C'est une maladie grave dont la médiane de survie est comprise entre 3 et 5 ans. Le diagnostic nécessite une collaboration étroite entre cliniciens, radiologues et anatomopathologistes. Il repose sur le scanner thoracique, qui montre un aspect caractéristique avec la présence d'un aspect en nid d'abeille et de réticulations à prédominance sous-pleurale et basale, et la négativité du bilan étiologique. Rarement, une biopsie pulmonaire est nécessaire et montre un aspect de pneumopathie interstitielle commune. Cet aspect n'est pas spécifique de la maladie, mais permet de confirmer le diagnostic dans le contexte radio-clinique approprié. Le traitement repose actuellement sur les traitements anti-fibrosants, seuls médicaments qui ont fait la preuve de leur efficacité dans le ralentissement de la maladie. Deux médicaments antifibrosants ont obtenu l'AMM : la pirfénidone (Esbriet®) en 2011 et le nintedanib (Ofev®) en 2015.

RESUMES

Titre : Profil clinico-radiologique et évolutif de la fibrose pulmonaire idiopathique au sein de service de pneumologie, CHU Hassan II Fès

Nous rapportons une étude rétrospective portant sur 61 cas suivis pour FPI au service de pneumologie au CHU HASSAN II, Fès durant une période allant de 2016 au février 2024.

Il s'agissait de 61 patients atteints de Fibrose Pulmonaire Idiopathique (FPI). Cette population se compose de 52 hommes et 9 femmes. L'âge moyen des patients est de 67 ans, la tranche d'âge comprise entre 50 et 70 ans représentaient 65,57% des cas. Une prévalence significative de tabagisme actif est observée, touchant 62,29 % des patients (38 cas). Un antécédent familial de FPI est rapporté dans un cas, En outre, dix patients présentent des comorbidités telles que des cardiopathies et le diabète, tandis que quatre patients ont été diagnostiqués avec une hypertension artérielle (HTA) et quatre autres ont des antécédents de tuberculose pulmonaire, un avait le SAOS.

La durée d'évolution moyenne de la maladie est de 3,13 ans. Sur le plan clinique, la présentation typique est une dyspnée progressive, constatée chez 95% des patients, avec une prédominance du stade II chez 50,81 % et du stade III chez 34,42%. La toux est également fréquemment observée, présente dans 91,8% des cas. Des symptômes de sécheresse buccale (xérostomie) sont notés chez 23 patients, tandis que des symptômes de sécheresse oculaire (xérophtalmie) sont présents chez 14 malades.

L'examen physique révèle un hippocratisme digital dans 40,98 % des cas, ainsi que des râles crépitants dans la totalité des cas, indépendamment de tout contexte infectieux.

L'imagerie scanographique révèle une variété de lésions caractéristiques : les lésions kystiques en "rayon de miel", présentes chez tous cas, les réticulations intra-lobulaires sont détectées dans 52 % des cas, tandis que l'épaississement septal est observé chez 34 % des patients, des bronchectasies par traction sont également prédominantes, affectant 85 % des cas, une présence minime de "verre dépoli" est détectée dans 18 % des cas, tandis que des lésions d'emphysème sont notées chez 34 % des patients. En outre, une condensation pulmonaire, en corrélation avec un cancer broncho-pulmonaire, est relevée dans un cas isolé. À la fenêtre médiastinale, des adénopathies médiastinales sont observées chez 34 % des patients.

Les explorations fonctionnelles respiratoires révèlent un *déficit ventilatoire restrictif* dans 83,6 % des cas (51 cas), indiquant une altération significative de la capacité pulmonaire chez la grande majorité des patients. De plus, une désaturation lors du test de marche de six minutes est observée chez 53 des participants, suggérant une altération de la capacité d'oxygénation lors d'un effort physique.

Tous les patients ont présenté un bilan immunologique négatif, sauf un patient dont l'état général altéré a empêché la réalisation de l'examen La fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire (LBA) a été réalisée chez 60,65% des patients (36 cas), révélant des profils cellulaires variés, notamment neutrophiliques chez 16 cas, macrophagiques chez 14 cas et lymphocytaires chez 5 cas (un patient présentait un LBA de mauvaise qualité).

La biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) a été réalisée chez 52,45 % des patients.

Tous les cas ont été soumis à une discussion multidisciplinaire au cours de laquelle le diagnostic de FPI a été confirmé, une PIC certain a été identifié chez 39 des patients soit 63,93 %, tandis que des patterns indéterminés a été observé chez 21 des cas soit 34,42 % et un cas a présenté une PIC probable (1,6%).

Une biopsie pulmonaire a été réalisée chez une seule patiente, confirmant ainsi le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique.

Le traitement anti-fibrosant n'a été initié que chez 16 patients en raison de contraintes de disponibilité ou de moyens. Huit patients ont été traités avec du Nintedanib et huit avec de la Pirfénidone. Parmi eux, cinq cas ont présenté des effets indésirables sous forme d'intolérance digestive au début du traitement (diarrhée, des épigastralgie, des nausées et des vertiges).

L'évolution de la maladie a été marquée par un taux de mortalité de 10 cas soit 16,4 %, sans inclure ceux qui ont été perdus de vue. Parmi ces décès, quatre ont été associés à une progression de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), tandis que cinq ont été liés au développement d'un cancer associé (trois cancers broncho-pulmonaires, un cancer rectal et un cancer du cavum). Le dernier cas a été attribué à une exacerbation de la maladie.

ANNEXES

Fiche d'exploitation

1. Age :ans 2. Sexe : M ☐ F ☐ profession :

3. Tabagisme :

- Jamais fumeur ☐ Fumeur actuel ☐ Ayant arrêté depuis plus de 3 mois (Ex fumeur) ☐
- Toxicomanie : Oui ☐ Non ☐ Si oui précisez :

4. Exposition :

- Professionnel : type..... Durée.....
- Domestique :

5. Consommation médicamenteuse : Oui ☐ Non ☐

- Si oui précisez : Médicament

La durée

La dose

6. Antécédents personnels :

Médicaux :

- ATCD de tuberculose : oui ☐ non ☐

-Diabète : oui ☐ non ☐

-HTA : oui ☐ non ☐

-Cardiopathie : oui ☐ non ☐

-RGO : oui ☐ non ☐

-Maladie de système : oui ☐ non ☐ si oui laquelle :

-Néoplasie : oui ☐ non ☐ si oui laquelle :

-Autre :

Chirurgicaux :

Antécédents familiaux : PID dans la famille : Oui ☐ Non ☐

Autres :

7. Motif de consultation :

8. symptomatologies :

- Dyspnée d'effort : Oui ☐ Non ☐ Non précisé ☐

Date de début de la dyspnée d'effort : Mois – Stade de dyspnée :

- Toux sèche : Oui ☐ Non ☐ Non précisé ☐
- Toux productive : Oui ☐ Non ☐ Non précisé ☐
- Signes généraux :
 - Asthénie : Oui ☐ Non ☐ Non précisé ☐
 - Amaigrissement : Oui ☐ Non ☐ Non précisé ☐
- Signes extra thoraciques : Oui ☐ Non ☐ Si oui précisez
- Exacerbations : Oui ☐ Non ☐ la cause ☐ la durée d'hospitalisation

9. Examen physique :

- Hippocratisme digital : Oui ☐ Non ☐ Non précisé ☐
- Cyanose : Oui ☐ Non ☐ Non précisé ☐
- Râles crépitants Oui ☐ Non ☐ Non précisé ☐
- SaO2 :.....

10. Signes extra thoraciques : Oui ☐ Non ☐ si oui précisez

11. TDM thoracique haute résolution (TDM initiale) : Faite ☐ Non faite ☐ si faite, précisez :

• Fenêtre parenchymateuse: Rayon de miel ☐ Réticulations ☐ Bronchectasies/bronchiolectasie ☐

Verre dépoli ☐ Condensation ☐ Kyste à paroi fine ☐ Micronodule ☐ Nodule ☐

Emphysème ☐ Masse ☐

Autres

.....

• Fenêtre médiastinale: Oui ☐ Non ☐ si oui précisez

Prédominance : zone supérieure ☐ moyenne ☐ basale ☐ périphérique ☐

12. Biologie et immunologie : Oui ☐ Non ☐ si oui précisez

- Bilan biologique standard : NFS, CRP, bilan rénal, bilan hépatique, EPP, protéinurie de 24 h, VS
- Bilan immunologique : AAN, ANCA, Anti CCP, Facteur rhumatoïde

13. Epreuves fonctionnelles respiratoires : Oui ☐ Non ☐ si oui précisez

- Spirométrie : Oui ☐ Non ☐ si oui précisez : rapport de tiffneau=
.....VESM=.....CVF=.....
- DLCO : Oui ☐ Non ☐
- Pléthysmographie : Oui ☐ Non ☐

- Test de marche à 6 min : fait : Oui ☐ Non ☐ si oui précisez

14. Examens anatomopathologiques :

- Fibroscopie et LBA : Faite ☐ Non faite ☐ Si faite, résultat :.....

15. Biopsie des glandes salivaires accessoires : Faite ☐ Non faite ☐ Si faite, résultat

:.....

16. Biopsie pulmonaire : Faite ☐ Non faite ☐ Si faite, précisez :

Transpariétale ☐ Chirurgicale ☐ thoracoscopie ☐ Résultat :

17. Examen cardiologique : Echo cœur faite : Oui ☐ Non ☐ si oui précisez

:.....

18. dossier discuté en DMD : Oui ☐ Non ☐ si oui précisez :

PIC certain : Oui ☐ Non ☐

PIC indéterminé : Oui ☐ Non ☐

PIC probable : Oui ☐ Non ☐

19. Traitement :

- Anti-fibrosants : Oui ☐ Non ☐ Si oui, précisez :

Molécule :

Posologie :

Durée

- Corticoïdes à faible dose : Oui ☐ Non ☐ Si oui, précisez la

durée.....Dose.....mg/kg

- Oxygénothérapie : Oui ☐ Non ☐ RSS Oui ☐ Non

- Bronchodilatateur : Oui ☐ Non ☐

20. Évolution :

	Stabilisation	Amélioration	Aggravation	imprécise
clinique				
fonctionnel				
scannographique				

Décès connu : Oui ☐ Non ☐ Si Oui : en milieu hospitalier ☐ en dehors du milieu hospitalier ☐

Durée d'évolution avant décès connue : Oui ☐ Non ☐ si oui, précisez.....

Cause connue : Oui ☐ Non ☐ Si Oui, précisez :.....

REFERENCE

1. V. Cottin, P. Bonniaud, J. Cadranel et al. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique — Actualisation 2021. Version intégrale ; <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2022.01.014>
2. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in multiethnic county of greater Paris. *Eur Respir J* 2017; 50: 1602419
3. Lederer D J, Martinez F J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2108; 378:181 1-23
4. [http://refhub.elsevier.com/S0761-8425\(22\)00035-3/sbref1015](http://refhub.elsevier.com/S0761-8425(22)00035-3/sbref1015)
5. [http://refhub.elsevier.com/S0761-8425\(22\)00035-3/sbref1020](http://refhub.elsevier.com/S0761-8425(22)00035-3/sbref1020)
6. [http://refhub.elsevier.com/S0761-8425\(22\)00035-3/sbref1025](http://refhub.elsevier.com/S0761-8425(22)00035-3/sbref1025)
7. [http://refhub.elsevier.com/S0761-8425\(22\)00035-3/sbref1030](http://refhub.elsevier.com/S0761-8425(22)00035-3/sbref1030)
8. [http://refhub.elsevier.com/S0761-8425\(22\)00035-3/sbref1035](http://refhub.elsevier.com/S0761-8425(22)00035-3/sbref1035)
9. Armanios MY, Chen JJ-L, Cogan JD, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic
10. Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ, et al. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. <https://doi.org/10.1073/pnas.0701009104>
11. Roy MG, Livraghi-Butrico A, Fletcher AA, et al. Muc5b is required for airway defence
12. B. Crestani, S. Marchand-Adam, C. Taillé, R. Borie, C. Danel. Fibrose pulmonaire idiopathique 2009.
13. Valeyre D, Freynet O, Dion G, Bouvry D, Annesi-Maesano I, Nunes H. Epidemiology of interstitial lung diseases. *Presse Med* 2010
14. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 810-16
15. King TE, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011
16. Cottin V, Crestani B, Valeyre D. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique. *Rev Mal Respir* 2013
17. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005
18. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and progressive pulmonary fibrosis in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2022
19. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018
20. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic

- pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International Consensus statement. American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;
21. Diagnostic et prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique de l'adulte. GUIDE DE PRATIQUE CLINIQUE 2023
 22. Nathan Hennion¹, Jean-Luc Desseyn¹, Frédéric Gottrand ¹, Lidwine Wémeau-Stervinou², Valérie Gouyer ¹. La fibrose pulmonaire idiopathique
 23. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008 ; 214 : 199-210
 24. Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Primer* 2017 ; 3 :17074.
 25. 5. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, et al. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J* 2015; 46: 795-806.
 26. Savary G, Pottier N, Mari B, et al. La fonction d'un long ARN non codant décodée dans la fibrose pulmonaire idiopathique. *Med Sci (Paris)* 2019 ; 35 : 739-42
 27. Cruwys S, Hein P, Humphries B, et al. Drug discovery and development in idiopathic pulmonary fibrosis: challenges and opportunities. *Drug Discov Today* 2020; 25 : 2277-83
 28. Yurdagül Uzunhan, Hilario Nunes, Thomas Gille, Camille Bron, Carole Planès, Dominique Valeyre. Innovations thérapeutiques de la fibrose pulmonaire idiopathique
 29. L. Lantuejoul. E. Grangette. Clarification about the new classification of UIP by ATS/ERS/ALAT 2018
 30. Mathieu Lederlin, Samia Boussouar, Imagerie des pneumopathies interstitielles diffuses (PID).
 31. Shih AR, Nitiwarangkul C, Little BP, Roop BW, Nandy S, Szabari MV, Mercaldo N, Mercaldo S, Montesi SB, Muniappan A, Berigei SR, Lynch DA, Sharma A, Hariri LP. Practical application and validation of the 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT and Fleischner Society guidelines for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Research*.
 32. Iftikhar IH, Alghothani L, Sardi A, et al. Transbronchial Lung Cryobiopsy and Video-assisted Thoracoscopic Lung Biopsy in the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Disease. A Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:1197—211
 33. Foulon G, Delaval P, Valeyre D, Wallaert B, Debray MP, Brauner M, et al. ANCA associated lung fibrosis: analysis of 17 patients. *Respir Med* 2008;102:1392-8
 34. Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-Minute Walk, Maximal

- Exercise Tests: Reproducibility in Fibrotic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1150-7.
35. Martinez FJ, Flaherty K. Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:315-21
 36. Ohshimo S, Bonella F, Cui A, et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:1043—7
 37. 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; 183:788—824.
 38. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:636—43.
 39. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1004-14.
 40. Adderley N, Humphreys CJ, Barnes H, et al. Bronchoalveolar lavage fluid lymphocytosis in chronic hypersensitivity pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2020; 56 : 2000206
 41. Cottin V, Bonniaud P, Cadranel J et al. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique ; *Rev Mal Respir* 2017 ; 34 :900-968
 42. Adegunsoye A, Oldham JM, Bonham C, et al. Prognosticating outcomes in interstitial lung disease by mediastinal lymph node assessment. An observational cohort study with independent validation. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199:747—59.
 43. Nakatsuka Y, Handa T, Kokosi M, et al. The Clinical Significance of Body Weight Loss in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients. *Respiration* 2018; 96:338—47.
 44. Jouneau S, Crestani B, Thibault R, et al. Analysis of body mass index, weight loss and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2020; 21:312.
 45. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:459-66
 46. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2012, 156:684-91
 47. y B, Bradford WZ, Weycker D, et al. Unified baseline and longitudinal mortality prediction in idiopathic

- pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 45: 1374-81
48. Salisbury ML, Xia M, Zhou Y, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: gender-age-physiology index stage for predicting future lung function decline. *Chest* 2016 Feb, 149(2):491-498
 49. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:962-9
 50. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*.2011; 184 (12): 1382-1389.
 51. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J respire Crit Care Med* 2011; 183 (9):1231-7.
 52. Ruwanpura SM, Thomas BJ, Bardin PG. Pirfenidone: molecular mechanisms and potential clinical applications in lung disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2020; 62:413—22.
 53. King Jr TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2083-92.
 54. Jean-Marc NACCACHE. Traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique. 2022
 55. Richeldi L, Cottin V, Flaherty KR, et al. Design of the INPULSIS trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2014; 108:1023—30.
 56. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2071—82.
 57. Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, et al. Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:178—85.
 58. Dowman L, Hill CJ, May A, et al. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 2, CD006322.
 59. Kohberg C, Andersen CU, Bendstrup E. Opioids: an unexplored option for treatment of dyspnea in IPF. *Eur Clin Respir J* 2016; 3:30629
 60. Birring SS, Kavanagh JE, Irwin RS, et al. Treatment of interstitial lung disease associated cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2018; 154:904—17. [http://refhub.elsevier.com/S0761-8425\(22\)00035-3/sbref2720](http://refhub.elsevier.com/S0761-8425(22)00035-3/sbref2720)
 61. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, et al. Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease. An Official American Thoracic Society Clinical

- Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202:e121—41.
62. Ryerson CJ, Cayou C, Topp F, et al. Pulmonary rehabilitation improves long-term outcomes in interstitial lung disease: a prospective cohort study. *Respir Med* 2014; 108:203
 63. Dowman LM, McDonald CF, Hill CJ, et al. The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *Thorax* 2017; 72:610—9.
 64. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: an International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194:265—75.
 65. Zhuang Y, Zhou Y, Qiu X, et al. Incidence and impact of extra-pulmonary organ failures on hospital mortality in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Rep* 2020; 10:10742.
 66. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53:1801913.
 67. Collum SD, Amione-Guerra J, Cruz-Solbes AS, DiFrancesco A, Hernandez AM, Hanmandlu A, et al. Pulmonary Hypertension Associated with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Current and Future perspectives. *Can Respir J*. 2017; 1430350
 68. Hoeper MM, Behr J, Held M, Grunig E, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, et al. Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Fibrosing Idiopathic Interstitial Pneumonias. *PLOS ONE* 2015; 10 (12) : e0141911
 69. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129:746—52.
 70. Judge EP, Fabre A, Adamali HI, et al. Acute exacerbations and pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2012; 40:93—100
 71. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34:1—15.
 72. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46:903—75.

73. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* 2019; 53, 1801914.
74. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 janv 1997; 155 (1): 242-8
75. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, Ley B, Lee JS, Abbritti M, et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013 Jul; 144 (1) : 234-240
76. Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, et al. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema: thin-section CT findings. *Radiology* 2009; 251:271—9.
77. Oldham JM, Collard HR. Comorbid Conditions in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Recognition and Management. *Front Med*. 2017;4:123
78. Akagi T, Matsumoto T, Harada T, Tanaka M, Kuraki T, Fujita M, et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 1 aout 2009; 103 (8): 1209-15
79. Schmidt SL, Nambiar AM, Tayob N, et al. Pulmonary function measures predict mortality differently in IPF versus combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Eur Respir J* 2011;38:176—83
80. Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009; 136:10—5.
81. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26:586—93.
82. Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010; 35:105—11.
83. Brown SAW, Dobelle M, Padilla M, Agovino M, Wisnivesky JP, Hashim D, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer. A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. AOUT 2019; 16(8) : 1041-51
84. Whittaker Brown SA, Padilla M, Mhango G, Taioli E, Powell C, Wisnivesky J. Outcomes of Older Patients with Pulmonary Fibrosis and Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Am Thorac Soc* aout 2019; 16(8)1034:40
85. Guyard A, Danel C, Théou-Anton N, Debray MP, Gibault L, Mordant P, et al. Morphologic and molecular study of lung cancers associated with idiopathic pulmonary fibrosis and

- other pulmonary fibroses. *Respir Res.* 15 juin 2017;18 (1):120
86. Ogura T, Takigawa N, Tomii K, Kishi K, Inoue Y, Ichihara E, et al. Summary of the Japanese Respiratory Society statement for the treatment of lung cancer with comorbid interstitial pneumonia. *Respir Investig.* 1 nov 2019; 57 (6): 512-33.
 87. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2018; 6:138—53
 88. Raghu G, Anstrom KJ, King Jr TE, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:1968—7
 89. Hope-Gill BD, Hilldrup S, Davies C, et al. A study of the cough reflex in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:995—1002.
 90. Raghu G, Meyer KC. Silent gastro-oesophageal reflux and microaspiration in IPF: mounting evidence for anti-reflux therapy, *European Respiratory Journal* 2012 39:242-245
 91. Corrao S, Natoli G, Argano C, et al. Gastroesophageal reflux disease and idiopathic pulmonary fibrosis: no data for supporting a relationship after a systematic review. *Chest* 2019; 156:190-2.
 92. Tcherakian C, Cottin V, Brillet PY, Freynet O, Naggara N, Carton Z, et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease. *Thorax.* 1 mar 2011; 66(3):226
 93. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, Martinez FJ, Noth I, Roberts RS, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomized controlled trials. *Lancet Respir Med.* 1 juill 2013; 1 (5): 369-76
 94. Linden PA, Gilbert RJ, Yeap BY, Boyle K, Deykin A, Jaklitsch MT, et al. Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation. *J Thorac Cardio vasc Surg.* 1 févr 2006; 131 (2): 438-46
 95. Tran T, Assayag D, Ernst P, Suissa S. Effectiveness of Proton Pump Inhibitors in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Population-Based Cohort Study. *Chest.* 1 févr 2021; 159(2):673-82
 96. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, Martinez FJ, Noth I, Roberts RS, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomized controlled trials. *Lancet Respir Med.* 1 juill 2013; 1(5): 369-76
 97. Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E, Koschel D, Maher TM, Kolb M, et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis. *Lancet Respir Med.* 1 mai 2016; 4(5):381-9

98. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, Rice TW, Loyd JE, Milstone AP, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. sept 2009; 136(3):772-8
99. Bosi M, Milioli G, Fanfulla F, et al. OSA and prolonged oxygen desaturation during sleep are strong predictors of poor outcome in IPF. *Lung* 2017;195:643—51
100. Troy LK, Young IH, Lau EMT, et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with adverse outcomes in interstitial lung disease. *Respirology* 2019;24:996—1004.
101. Gille T, Didier M, Boubaya M, et al. Obstructive sleep apnoea and related comorbidities in incident idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017; 49:1601934.
102. Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou K, Papadogiannis G, Giannarakis I, Varouchakis G, et al. Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep breath* 1 mars 2015; 19(1): 385-91
103. Hyldgaard C, Hilberg O, Bendstrup E. How does comorbidity influence survival in idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir Med*. 1 avr 2014; 108 (4): 647-53
104. Navaratnam V, Fogarty AW, McKeever T, Thompson N, Jenkins G, Johnson SR, et al. Presence of a prothrombotic state in people with idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based case control study. *Thorax*. 1 mar 2014; 69(3):207-15
105. Holland AE, Fiore Jr. JF, Bell EC, Goh N, Westall G, Symons K, et al. Dyspnoea and comorbidity to anxiety and depression in interstitial lung disease. *Respirology*. 2014; 19 (8): 1215-21
106. Lee YJ, Choi SM, Lee YJ, Cho YJ, Yoon HI, Lee JH, et al. Clinical impact of depression and anxiety in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLOS ONE* 2017; 12(9):e0184300
107. Guler SA, Kwan JM, Leung JM, Khalil N, Wilcox PG, Ryerson CJ. Functional ageing in fibrotic interstitial lung disease: the impact of frailty on adverse health outcomes. *Eur Respir J* 2020; 55(1): 1900647
108. Jouneau S, Kerjouan M, Rousseau C, Lederlin M, Llamas-Gutierrez F, De Latour B, et al. What are the best indicators to assess malnutrition in idiopathic pulmonary fibrosis patients; A cross sectional study in a referral center. *Nutrition* 2019; 115-21
109. Saranda Sahiti. Romain Lazor. Fibrose pulmonaire idiopathique : les recommandations sont-elles appliquées en pratique clinique quotidienne ?
110. Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev*. 2012; 21(126):355-61(1)

111. Hopkins RB, Burke N, Fell C, Dion G, Kolb M. Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada. *Eur Respir J*. 2016;48(1):187-95(2)
112. Sadeleer LJ, Meert C, Yserbyt J, Slabbynck H, Verschakelen JA, Verbeken EK, Weynand B, De Langhe E, Lenaerts JL, Nemery B, Van Raemdonck D, Verleden GM, Wells AU, Wuyts WA. Diagnostic Ability of a Dynamic Multidisciplinary Discussion in Interstitial Lung Diseases: A Retrospective Observational Study of 938 Cases. *Chest*. 2018;153(6):1416-1423
113. Raghu G, Lynch D, Godwin JD, Webb R, Colby TV, Leslie KO, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis with high-resolution CT in patients with little or no radiological evidence of honeycombing: secondary analysis of a randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(4):277- 84(7).
114. Ley B, Collard HR, King TE, Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183(4):431-40.(21)
115. Oh C.K, Murray L.A, Molfino N.A. Smoking and idiopathic pulmonary fibrosis *Pulm Med*, 2012 (2012), p. 808260
116. Baumgartner K.B, Samet J.M, Stidley C.A, Colby T.V, Waldron J.A. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis *Am J Respir Crit Care Med*, 155 (1997), pp. 242-248
117. F. chermiti Ben Abdellah, S.Ammari, N. belloumi, B. Imen, Démarche diagnostique au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique en Tunisie : où en sommes-nous des recommandations internationales ?
118. Marshall RP, Puddicombe A, Cookson WO, Laurent GJ. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom. *Thorax*. févr 2000;55(2):143-6.
119. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough *The Lancet*, Volume 371, Issue 9621, 19–25 April 2008, Pages 1364-1374
120. Key, A.L, Holt, K, Hamilton, A et al. Objective cough frequency in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Cough* 6, 4 (2010)
121. Epler G.R. Carrington C.B, Gaensler E.A. Crackles (rales) in the interstitial pulmonary diseases *Chest*, 73 (1978), pp. 333-339
122. Myers K.A, Farquhar D.R. The rational clinical examination. Does this patient have clubbing? *JAMA*, 286 (3) (2001), pp. 341-347
123. Vázquez-Abad D, Pineda C, Martínez-Lavín M. Digital clubbing: a numerical assessment of the deformity. *J. Rheumatol*. 1989 Apr; 16(4):518-520. PMID: 2746591.

124. Uzunhan Y. Epidémiologie et diagnostic de la fibrose pulmonaire idiopathique. *Rev Mal Respir* 2011; 4 :104-6
125. Walsh SLF, Calandriello L, Sverzellati N, Wells AU, Hansell DM, UIP Observer Consort. Interobserver agreement for the ATS/ERS/JRS/ALAT criteria for a UIP pattern on CT. *Thorax*. janv 2016;71(1):45-51.
126. Blin E. biopsie pulmonaire chirurgicale au cours des pneumopathies interstitielles diffuses. *Rev Mal Respir*, Volume 8, numéro 2 pages 125-128 juin 2016.
127. Ayed AK. Video-assisted thoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease. A prospective study. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2003;44:115—8.
128. Morris D, Zamvar V. The efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery lung biopsies in patients with Interstitial Lung Disease: a retrospective study of 66 patients. *J Cardiothorac Surg* 2014;9:45.
129. Bagheri R, Haghi SZ, Attaran D, et al. Efficacy of minimally invasive surgery in diagnosis of interstitial lung disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2015; 23:851—4.
130. Bando M, Ohno S, Hosono T, et al. Risk of acute exacerbation after video-assisted thoracoscopic lung biopsy for interstitial lung disease. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2009; 16:229—35.
131. Blackhall V, Asif M, Renieri A, et al. The role of surgical lung biopsy in the management of interstitial lung disease: experience from a single institution in the UK. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 17:253—7.
132. Blanco M, Obeso GA, Duran JC, et al. Surgical lung biopsy for diffuse lung disease. Our experience in the last 15 years. *Rev Port Pneumol* 2013; 19:59—64.
133. Blewett CJ, Bennett WF, Miller JD, et al. Open lung biopsy as an outpatient procedure. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1113—5.
134. Fibla JJ, Brunelli A, Allen MS, et al. Do the number and volume of surgical lung biopsies influence the diagnostic yield in interstitial lung disease? A propensity score analysis. *Arch Bronconeumol* 2015;51:76—9.
135. Findikcioglu A, Kılıc, D, Karadayı S, et al. Is Surgical Biopsy Necessary for Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: A Retrospective Clinical Study. *J Clin Anal Med* 2014;5:204—8.
136. Guerra M, Miranda JA, Leal F, et al. Interstitial lung disease: diagnostic accuracy and safety of surgical lung biopsy. *Rev Port Pneumol* 2009; 15:433—42.
137. Ishie RT, Cardoso JJ, Silveira RJ, et al. Video-assisted thoraco-scopy for

- the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. *J Bras Pneumol* 2009; 35:234—41
138. Kayatta MO, Ahmed S, Hammel JA, et al. Surgical biopsy of suspected interstitial lung disease is superior to radiographic diagnosis. *Ann Thorac Surg* 2013; 96:399—401.
 139. Khalil M, Cowen M, Chaudhry M, et al. Single versus multiple lung biopsies for suspected interstitial lung disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2016; 24:788—91.
 140. Kreider ME, Hansen-Flaschen J, Ahmad NN, et al. Complications of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:1140—4.
 141. Luo Q, Han Q, Chen X, et al. The diagnosis efficacy and safety of video-assisted thoracoscopy surgery (VATS) in undefined interstitial lung diseases: a retrospective study. *J Thorac Dis* 2013; 5:283—8.
 142. Miller JD, Urschel JD, Cox G, et al. A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1647—50.
 143. Ooi A, Iyenger S, Ferguson J, et al. VATS lung biopsy in suspected, diffuse interstitial lung disease provides diagnosis, and alters management strategies. *Heart Lung Circ* 2005; 14:90-2.
 144. Pompeo E, Rogliani P, Cristino B, et al. Awake thoracoscopic biopsy of interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2013; 95:445—52.
 145. Qureshi RA, Ahmed TA, Grayson AD, et al. Does lung biopsy help patients with interstitial lung disease? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21:621—6, discussion
 146. Rotolo N, Imperatori A, Dominioni L, et al. Efficacy and safety of surgical lung biopsy for interstitial disease. Experience of 161 consecutive patients from a single institution in Italy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2015; 32:251—8.
 147. Samejima J, Tajiri M, Ogura T, et al. Thoracoscopic lung biopsy in 285 patients with diffuse pulmonary disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2015; 23:191—7.
 148. Sigurdsson MI, Isaksson HJ, Gudmundsson G, et al. Diagnostic surgical lung biopsies for suspected interstitial lung diseases: a retrospective study. *Ann Thorac Surg* 2009; 88:227—32.
 149. Sonobe M, Handa T, Tanizawa K, et al. Videothoracoscopy-assisted surgical lung biopsy for interstitial lung diseases. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 62:376—82.
 150. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al. Bronchosco-pic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary

- Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:745—52.
151. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, et al. Safety and Diagnostic Yield of Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Diseases: A Comparative Study versus Video-Assisted Thoracoscopic Lung Biopsy and a Systematic Review of the Literature. *Respiration* 2016; 91:215—27.
 152. Morell F, Reyes L, Domenech G, et al. Diagnoses and diagnostic procedures in 500 consecutive patients with clinical suspicion of interstitial lung disease. *Arch Bronconeumol* 2008; 44:185—91.
 153. Iftikhar IH, Alghothani L, Sardi A, et al. Transbronchial Lung Cryobiopsy and Video-assisted Thoracoscopic Lung Biopsy in the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Disease. A Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14:1197—211.
 154. Wollin, L., Wex, E., Pautsch, A., Schnapp, G., Hostettler, K. E., Stowasser, S., & Kolb, M. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 45(5), 1434-1445.
 155. Thabut, G., Mal, H., Castier, Y., Groussard, O., Brugière, O., Marrash-Chahla et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, aout 2003. 126(2), 469-475.
 156. Thabut G, Mal H. Outcomes after lung transplantation. *J Thorac Dis* [Internet] aout 2017 (9 avril 2020) Disponible sur : <https://jtd.amegroups.com/article/view/14758>.
 157. Park JH, Kim DS, Park IN, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:705—11.
 158. Cottin V. Interstitial lung disease: are we missing formes frustes of connective tissue disease? *Eur Respir J* 2006; 28:893—6.
 159. Suzuki A, Sakamoto S, Kurosaki A, et al., Chest High-Resolution CT. Findings of Microscopic Polyangiitis: A Japanese First Nationwide Prospective Cohort Study. *AJR Am J Roent-genol* 2019;213:104—1
 160. Swigris, J. J., Fairclough, D. L., Morrison, M., Make, B., Kozora, E., Brown, K. K., & Wamboldt, F.
 161. S. Benefits of pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir care*, 56(6), 783-789.
 162. Nishiyama, O., Kondoh, Y., Kimura, T., Kato, K., Kataoka, K., Ogawa, T et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*, 13(3), 394-399.