



LA PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE NON SPÉCIFIQUE : ASPECTS CLINIQUES, RADIOLOGIQUES ET ÉVOLUTIFS

MÉMOIRE PRÉSENTÉ PAR :

Docteur Sqalli Houssaini Meryem

Née le 13/03/1992

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Radiologie

Sous la direction du Professeur Badreddine Alami

Session Septembre 2023

Dr. ALAMI BADREDDINE
Professeur Agrégé
Spécialiste en Radiologie
CHU Hassan II - Fès



LA PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE NON SPÉCIFIQUE : ASPECTS CLINIQUES, RADIOLOGIQUES ET ÉVOLUTIFS

MÉMOIRE PRÉSENTÉ PAR :

Docteur Sqalli Houssaini Meryem

Née le 13/03/1992

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPÉCIALITÉ EN MÉDECINE

OPTION : Radiologie

Sous la direction du Professeur Badreddine Alami

Session Septembre 2023

Remerciements

***A notre maître, Monsieur le Professeur
et Chef du service de Radiologie centrale
Professeur Mustapha MAAROUFI***

Votre bonté, votre modestie, ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter mon estime et mon profond respect.

Veillez trouver ici cher Maître, l'assurance de ma reconnaissance, de mon admiration et de mon plus profond respect.

***A notre maitre, Madame le Professeur
et Chef du service de Radiologie Mère-Enfant
Meryem BOUBBOU,***

Votre bonté, votre écoute ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter mon estime et mon profond respect.

Veillez, Chère Professeur, trouver dans ce modeste travail l'expression de ma haute considération et mon profond respect pour avoir guidé mes premiers pas en radiologie pédiatrique.

***A notre maitre, Monsieur le professeur
Moulay Youssef ALAOUI LAMRANI***

Votre dévouement, votre écoute ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter mon estime et mon profond respect.

Veillez, Cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de ma haute considération et mon profond respect.

***A notre maitre, Monsieur le Professeur
Badreddine ALAMI***

Votre dévouement, votre écoute ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter mon estime et mon profond respect.

Veillez, Cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de ma haute considération et mon profond respect

***A notre maitre, Madame le
Professeur Meryem HALOUA***

Votre bonté, votre écoute ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter mon estime et mon profond respect.

Veillez, Cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de ma haute considération et mon profond respect

***A notre maitre, Monsieur le
Professeur Nizar EL BOUARDI***

Votre modestie, votre bonté, votre écoute ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter mon estime et mon profond respect.

Veillez trouver ici cher Maître, l'assurance de ma reconnaissance, de mon admiration et de mon plus profond respect

A notre maitre, Madame le

Professeur Amal Akammar

Votre bonté, votre modestie, ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter mon estime et mon profond respect.

Veillez, Cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de ma haute considération et mon profond respect

A mes collègues radiologues :

Plus que des ami(e)s, vous avez été pour moi des frères et des sœurs.

Je vous remercie pour tous les bons moments passés avec vous au service de radiologie. Et je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite dans vos projets professionnels et familiaux.

A mes parents, mon mari et ma famille :

Mon amour pour vous est inconditionnel. Merci pour vos sacrifices et votre présence rassurante. Que ce travail soit l'expression de ma profonde reconnaissance

PLAN

PLAN	6
LISTE DES ABREVIATION	9
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX	12
INTRODUCTION	13
OBJECTIFS	15
MATERIELS ET METHODES	17
I. LE TYPE D'ÉTUDE	18
II. CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	18
A. CRITÈRES D'INCLUSION	18
B. CRITÈRES D'EXCLUSION	18
III. MÉTHODES DE RECUEIL DES DONNÉES	18
IV. MÉTHODES DE RECHERCHE	19
V. PROTOCOLE DE TOMODENSITOMÉTRIE UTILISÉ :	19
VI. ANALYSE STATISTIQUE	19
RESULTATS	20
I. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES	21
A. NOMBRE DES PATIENTS ET PRÉVALENCE.....	21
B. RÉPARTITION DES CAS SELON L'ÂGE	22
C. RÉPARTITION DES CAS SELON LE SEXE	23
II. ANTÉCÉDENTS	24
A. CONSOMMATION DU TABAC	24
B. EXPOSITION DOMESTIQUE ET PROFESSIONNELLE.....	24
C. MALADIE DE SYSTÈME	24
III. ÉTIOLOGIES	25
IV. DONNÉES CLINIQUES	28
V. DONNÉES DE LA SPIROMÉTRIE	28
VI. DONNÉES CYTOLOGIQUES DU LAVAGE BRONCHO-ALVÉOLAIRE (LBA)	28
VII. DONNÉES RADIOLOGIQUES DU SCANNER THORACIQUE	29
A. TYPE DE PINS	29
B. SIGNES RADIOLOGIQUES ÉLÉMENTAIRES	32
C. TOPOGRAPHIE DES LÉSIONS	36
D. SIGNES RADIOLOGIQUES ASSOCIÉS.....	36
VIII. DONNÉES HISTOLOGIQUES	39

IX. TRAITEMENT	39
X. ÉVOLUTION	39
A. ÉVOLUTION CLINIQUE	39
B. ÉVOLUTION RADIOLOGIQUE	40
DISCUSSION	44
I. GÉNÉRALITÉS :	45
II. EPIDÉMIOLOGIE :	46
III. DIAGNOSTIC CLINIQUE :	47
A. PRÉSENTATION CLINIQUE.....	47
B. ÉPREUVES FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES (EFR).....	49
IV. LBA	49
V. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE	50
VI. ASPECT RADIOLOGIQUE	52
A. RADIOGRAPHIE THORACIQUE	52
B. TDM THORACIQUE	52
1. <i>Technique de réalisation</i>	52
2. <i>Lésions élémentaires</i>	53
3. <i>Topographie des lésions</i>	53
4. <i>Corrélation anatomo-radiologique</i>	54
5. <i>Evolution radiologique :</i>	55
VII. HISTOLOGIE :	57
VIII. DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE	59
IX. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL	60
A. LA PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE COMMUNE (PIC)	60
B. PNEUMOPATHIE D’HYPERSENSIBILITÉ (PHS)	63
X. TRAITEMENT	68
XI. PRONOSTIC	69
CONCLUSION	70
RESUMÉ	72
BIBLIOGRAPHIE	77

LISTE DES ABREVIATION

- PINS** : Pneumopathie interstitielle non spécifique.
- PID** : pneumopathie interstitielle diffuse
- ATS** : American Thoracic Society
- ERS** : European Respiratory Society
- PHS** : pneumopathie d'hypersensibilité
- PIC** : pneumopathie interstitielle commune
- PR** : polyarthrite rhumatoïde
- LED** : lupus érythémateux disséminé
- CPT** : capacité pulmonaire totale
- CV** : capacité vitale
- LBA** : lavage bronchoalvéolaire
- EFR** : exploration fonctionnelle respiratoire
- CVF** : capacité vitale forcée
- VEMS** : volume expiratoire maximal par seconde
- DLCO** : capacité de diffusion du monoxyde de carbone
- FPI** : fibrose pulmonaire idiopathique
- PII** : pneumopathies interstitielles idiopathiques
- BPC** : biopsie pulmonaire chirurgicale

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Histogramme représentant le nombre des patients diagnostiqués par année

Figure 2 : Histogramme représentant la répartition des cas selon les tranches d'âge

Figure 3 : Répartition des cas selon le sexe

Figure 4 : Répartition de l'échantillon en fonction de la consommation du tabac

Figure 5 : Répartition des cas en fonction des étiologies

Figure 6 : Cas clinique d'une PINS chez une patiente suivie pour sclérodermie.

Figure 7 : Cas clinique d'une PINS chez une patiente suivie pour syndrome des antisynthétase + syndrome de Gougerot Sjogren.

Figure 8 : Répartition de l'échantillon en fonction du type de PINS

Figure 9 : Cas clinique d'une **PINS cellulaire** chez une patiente suivie pour sclérodermie

Figure 10 : Cas clinique d'une **PINS fibrosante** chez un patient suivi pour lupus érythémateux disséminé.

Figure 11 : Répartition des cas en fonction des signes radiologiques

Figure 12 : TDM thoracique montrant des **plages en verre dépoli** diffuses plus marquées au niveau basal en bilatéral de distribution périphérique associées à des réticulations intra-lobulaires.

Figure 13 : TDM thoracique montrant des **bronchectasies et bronchiolectasies par traction** associées à des plages de verre dépoli plus marquées en postéro-basal en bilatéral.

Figure 14 : TDM thoracique montrant un aspect en **rayon de miel** sous pleural, bilatéral et symétrique prédominant aux segments postérieurs des LI, en rapport avec une PINS fibrosante confirmé par biopsie.

Figure 15 : Cas clinique d'une PINS fibrosante de **topographie apicale** chez une patiente suivie pour PR.

Figure 16 : Cas clinique d'une PINS avec **bande d'épargne sous-pleurale**.

Figure 17 : Répartition des patients en fonction de l'évolution clinique sous traitement

Figure 18 : Répartition des patients en fonction de l'évolution radiologique.

Figure 19 : Cas clinique d'une PINS cellulaire avec amélioration radiologique.

Figure 20 : Cas clinique de PINS fibrosante sur biopsie avec aggravation radiologique.

Figure 21 : Cas clinique d'une PINS chez une patiente suivie pour sclérodémie évoluant vers un aspect de PIC.

Figure 22 : Aspect histologique de PINS (biopsie pulmonaire chirurgicale).

Figure 23 : Cas clinique de PIC.

Figure 24 : Cas clinique de pneumopathie d'hypersensibilité.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Signes cliniques rapportés par les patients au moment du diagnostic

Tableau 2 : Principales caractéristiques cliniques des patients atteints de PINS selon les différentes séries.

Tableau 3 : Caractéristiques radiologiques de la PHS non fibrosante

Tableau 4 : Caractéristiques radiologiques de la PHS fibrosante

INTRODUCTION

La pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) a été individualisée au sein des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) sur des critères anatomopathologiques [1].

Elle se manifeste principalement par une toux sèche et une dyspnée. Le lavage broncho-alvéolaire et la biologie sont aspécifiques. Le scanner thoracique permet de suspecter le diagnostic, mais c'est l'examen histologique d'une biopsie pulmonaire qui reste l'examen de référence et qui permet, selon les critères de l'ATS/ERS, de poser un diagnostic avec grande probabilité [2].

Bien que le plus souvent idiopathique, la PINS peut se rencontrer dans diverses situations cliniques : connectivites, PHS, pneumopathie médicamenteuse, suites d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte, infection par le VIH, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et fibrose pulmonaire familiale.

Le diagnostic final de PINS repose sur une discussion multidisciplinaire réunissant cliniciens (pneumologues et internistes), radiologues et anatomopathologistes experts ; il est essentiel de faire le diagnostic différentiel avec une PIC vu que la majorité des patients présentant une PINS reste de meilleur pronostic et répond bien au traitement corticoïde [3].

OBJECTIFS

Ce travail a pour but de décrire la séméiologie radiologique de la pneumopathie interstitielle non spécifique avec un rappel sur les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histologiques, ainsi que les traitements appropriés et les aspects évolutifs à travers une série de 30 patients.

MATERIELS ET METHODES

I. Le type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant 30 cas de pneumopathie interstitielle non spécifique colligés aux services de radiologie et de pneumologie du CHU Hassan II de Fès, étalée sur une période de 4 ans (entre Janvier 2017 et Décembre 2020).

II. Critères d'inclusion et d'exclusion

A. Critères d'inclusion

Sont inclus dans notre étude, tous les patients suivis au service de pneumologie pour pneumopathie interstitielle non spécifique, qui ont bénéficié des examens d'imagerie au service de radiologie du CHU HASSAN II de Fès, et qui ont été discutés en DMD entre Janvier 2017 et décembre 2020.

B. Critères d'exclusion

Tous les patients qui ont bénéficié d'un examen d'imagerie en dehors du CHU HASSAN II de Fès.

Malades pour qui le diagnostic de PINS était revu après confrontation aux données clinico-biologiques et au profil évolutif sur l'imagerie.

III. Méthodes de recueil des données

Les données ont été recueillies à partir du système d'archivage des données clinico-biologiques et radiologiques HOSIX. Nous avons constitué une base de données pour chaque patient inclus dans l'étude à l'aide d'une fiche d'exploitation incluant les données épidémiologiques, clinico-biologiques, les résultats d'imagerie, le traitement et l'évolution des patients.

Nous avons recensé 30 patients dont l'âge moyen était de 49,5 ans.

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan clinico-biologique exhaustif complété par un scanner thoracique (64 barrettes).

Le diagnostic a été retenu en réunion de concertation pluridisciplinaire en se basant sur ces données et sur le profil évolutif des patients.

IV. Méthodes de recherche

Nous avons effectué une recherche sur les articles traitant la PINS depuis 1992 jusqu'à 2020 sur la bibliothèque de MEDLINE, HINARI, Pubmed et sur Google en utilisant les mots clés suivants :

- Pneumopathie interstitielle non spécifique.
- Imagerie de la pneumopathie interstitielle non spécifique.
- Pneumopathies interstitielles diffuses.
- Non-specific interstitial pneumonia.
- High resolution thoracic tomodensitometry and interstitial lung diseases.

V. Protocole de tomodensitométrie utilisé :

Les examens tomodensitométriques ont été réalisés à l'aide d'un scanner GE 64 barrettes. Les acquisitions ont été réalisées en décubitus dorsal en fin d'inspiration.

Les paramètres du scanner étaient les suivants : épaisseur de coupe de 5 mm avec reconstruction de 1,25 mm ; tension du tube de 120 kV ; courant du tube de 100-200 mAs ; collimation de 3 mm ; pitch de 1-1,5 ; taille de la matrice de 512 x 512, FOV de 35 cm.

VI. Analyse statistique

L'analyse statistique est effectuée en utilisant le logiciel SPSS version 26.

Une analyse descriptive a été réalisée, elle consistait à présenter les variables qualitatives sous forme de pourcentages, et les variables quantitatives sous forme de moyennes + écart type.

RESULTATS

I. Données épidémiologiques

A. Nombre des patients et prévalence

Durant notre période d'étude nous avons colligé 30 cas de pneumopathie interstitielle non spécifique repartis en année selon l'histogramme ci-dessous (Figure 1).

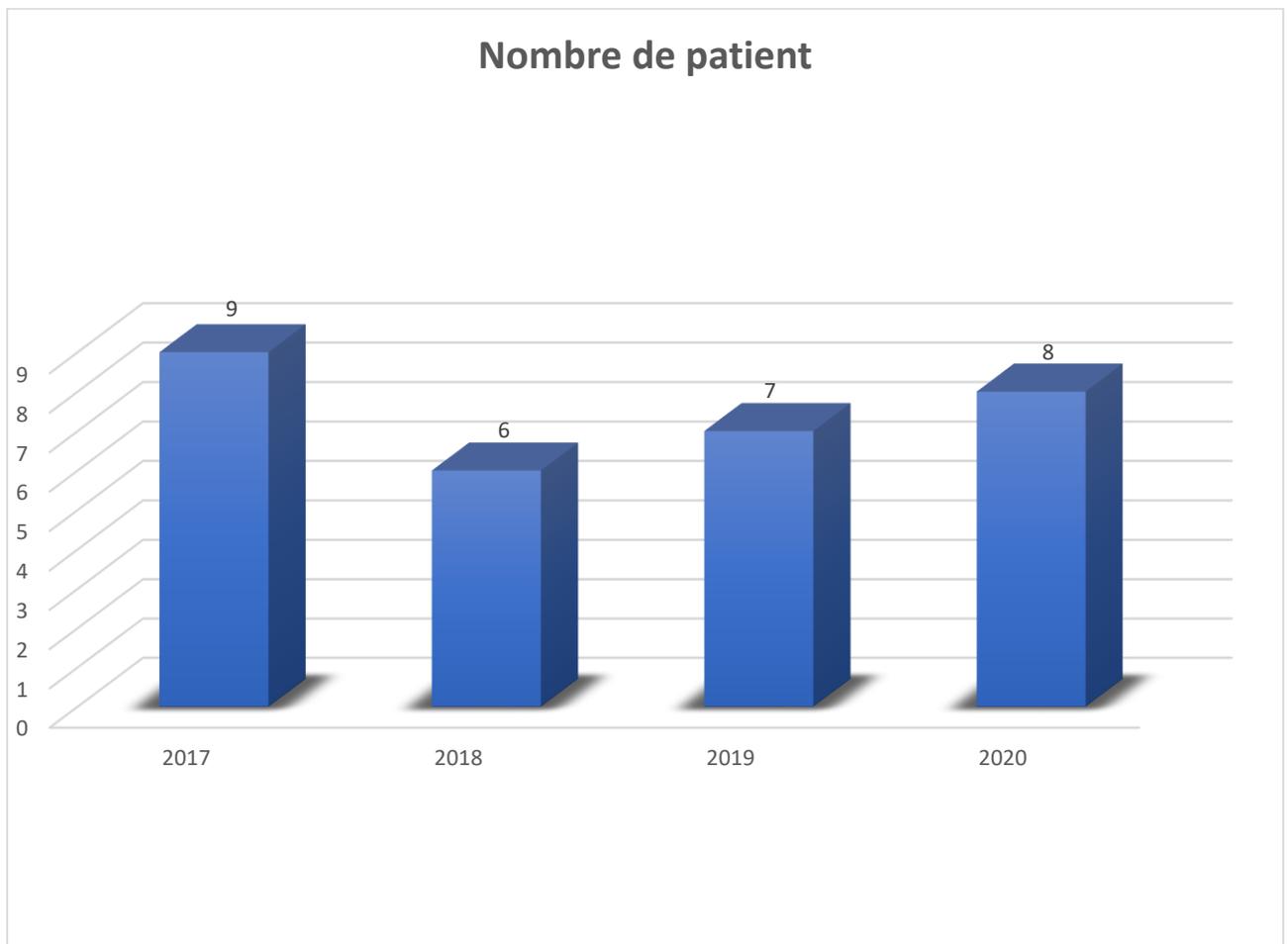


Figure 1 : Histogramme représentant le nombre des patients diagnostiqués par année

B. Répartition des cas selon l'âge

Dans notre échantillon, l'âge moyen était de 49,5 ans avec des extrêmes allant de 26 à 70 ans. (Figure 2)

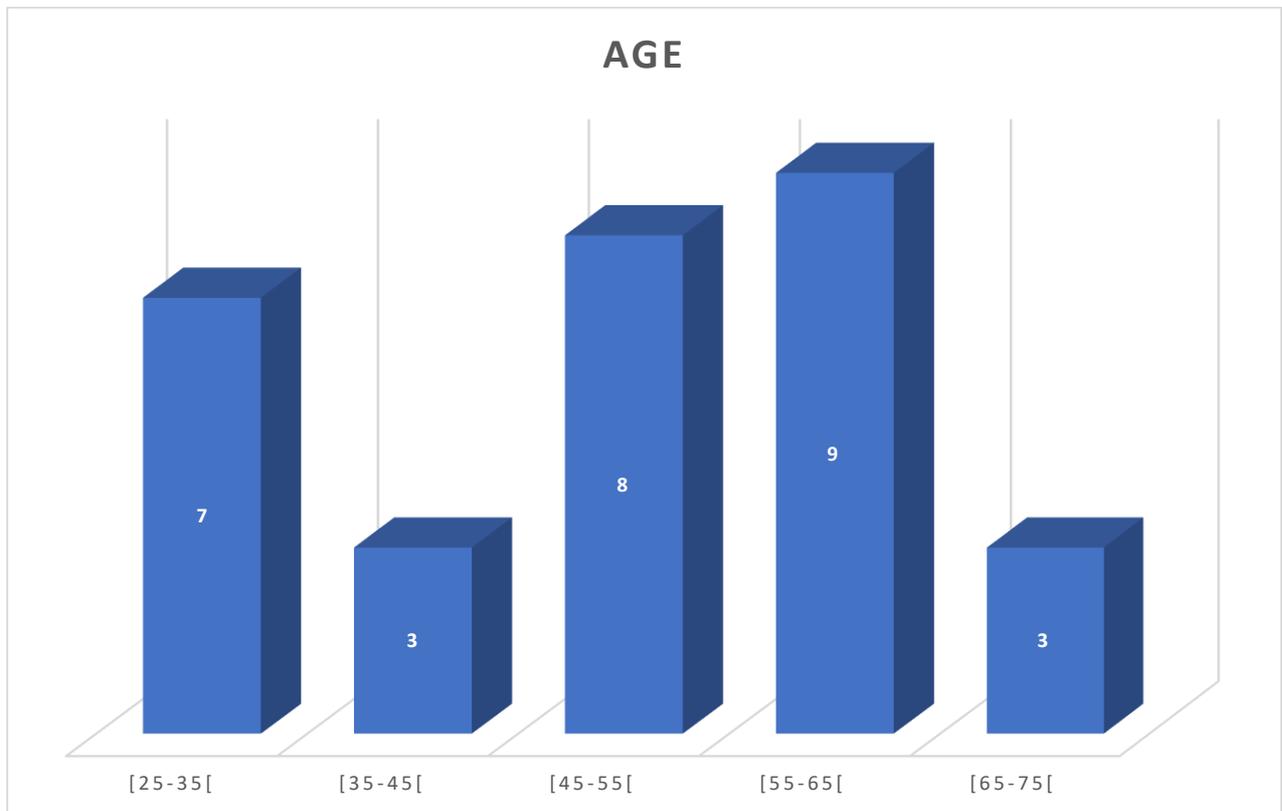


Figure 2 : Histogramme représentant la répartition des cas selon les tranches d'âge

C. Répartition des cas selon le sexe

Dans notre série, on note une prédominance féminine avec un pourcentage de 83% (n=25) Le sex-ratio F/H était de 5. (Figure 3).

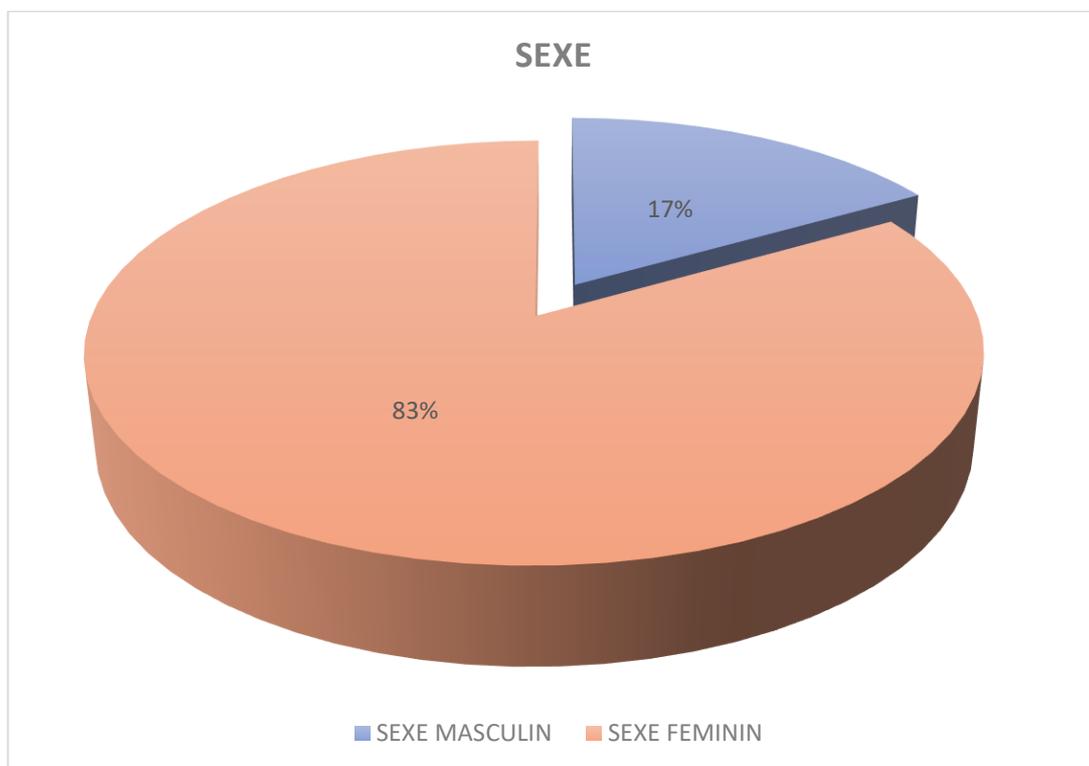


Figure 3 : Répartition des cas selon le sexe

II. Antécédents

A. Consommation du tabac

Dans notre étude, juste 13,3% (n=4) des patients étaient fumeur ou ex fumeur (Figure 4).

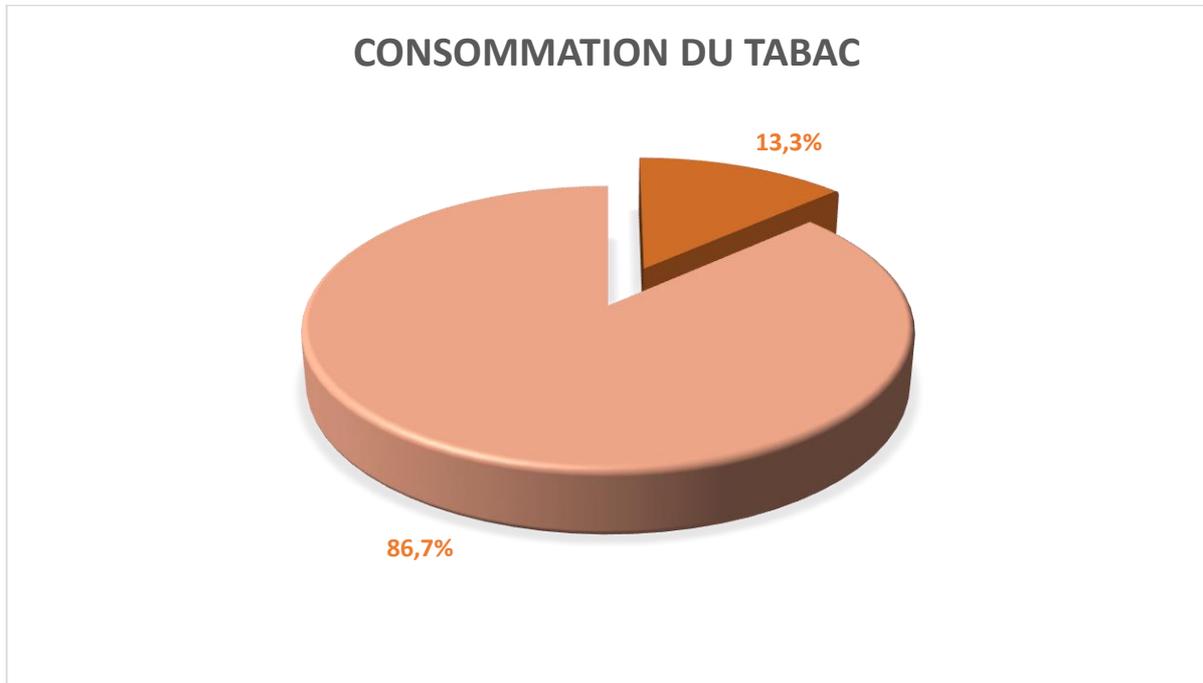


Figure 4 : Répartition de l'échantillon en fonction de la consommation du tabac

B. Exposition domestique et professionnelle

On a noté une exposition aux foins moisés chez 7 cas, au fumés de four chez 4 cas et une exposition aviaire chez 2 cas.

C. Maladie de système

Dans notre série, 16 patients étaient déjà suivis pour maladie de système avant l'apparition de l'atteinte pulmonaire ; dont 8 patients suivis pour sclérodémie systémique, 4 cas pour syndrome des anti-synthétases, 3 patients pour polyarthrite rhumatoïde (PR), 2 cas pour syndrome de Gougerot Sjogren et un seul patient suivi pour lupus érythémateux disséminé (LED).

III. Étiologies

Dans notre série, la PINS était idiopathique chez 11 cas (37 %) et associée à une connectivite chez 19 cas (Figure 5).

Les étiologies étaient prédominées par la sclérodémie systémique retrouvée dans 11 cas (Figure 6), syndrome des anti-synthétases (4 cas), PR (3 cas), syndrome de Gougerot Sjogren [2 cas dont un associé à une sclérodémie et l'autre associé à un syndrome des anti-synthétase (Figure 7)], LED (1 cas).

La majorité de ces patients était déjà suivi pour maladie de système avant l'apparition de l'atteinte pulmonaire, chez seulement 3 patients (10 %) ; la PINS était secondaire à une sclérodémie diagnostiquée ultérieurement après bilan immunologique.

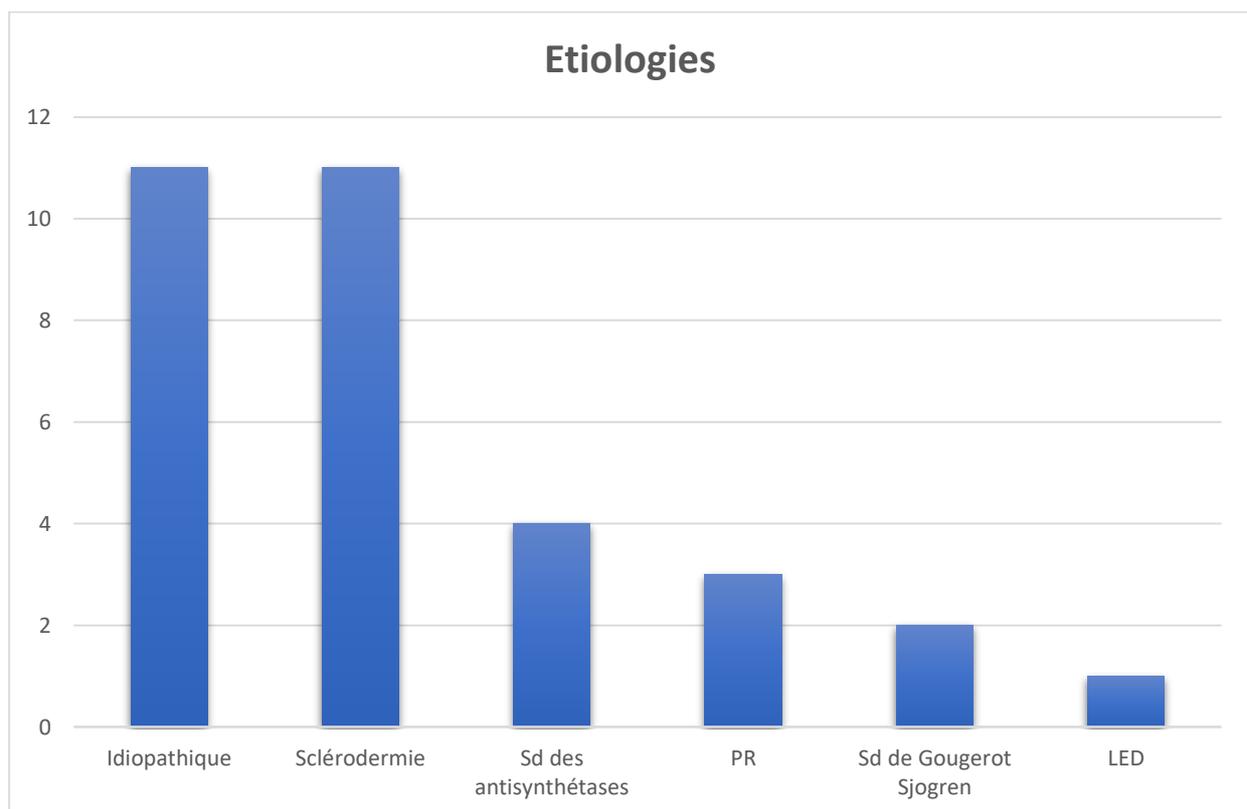


Figure 5 : Répartition des cas en fonction des étiologies

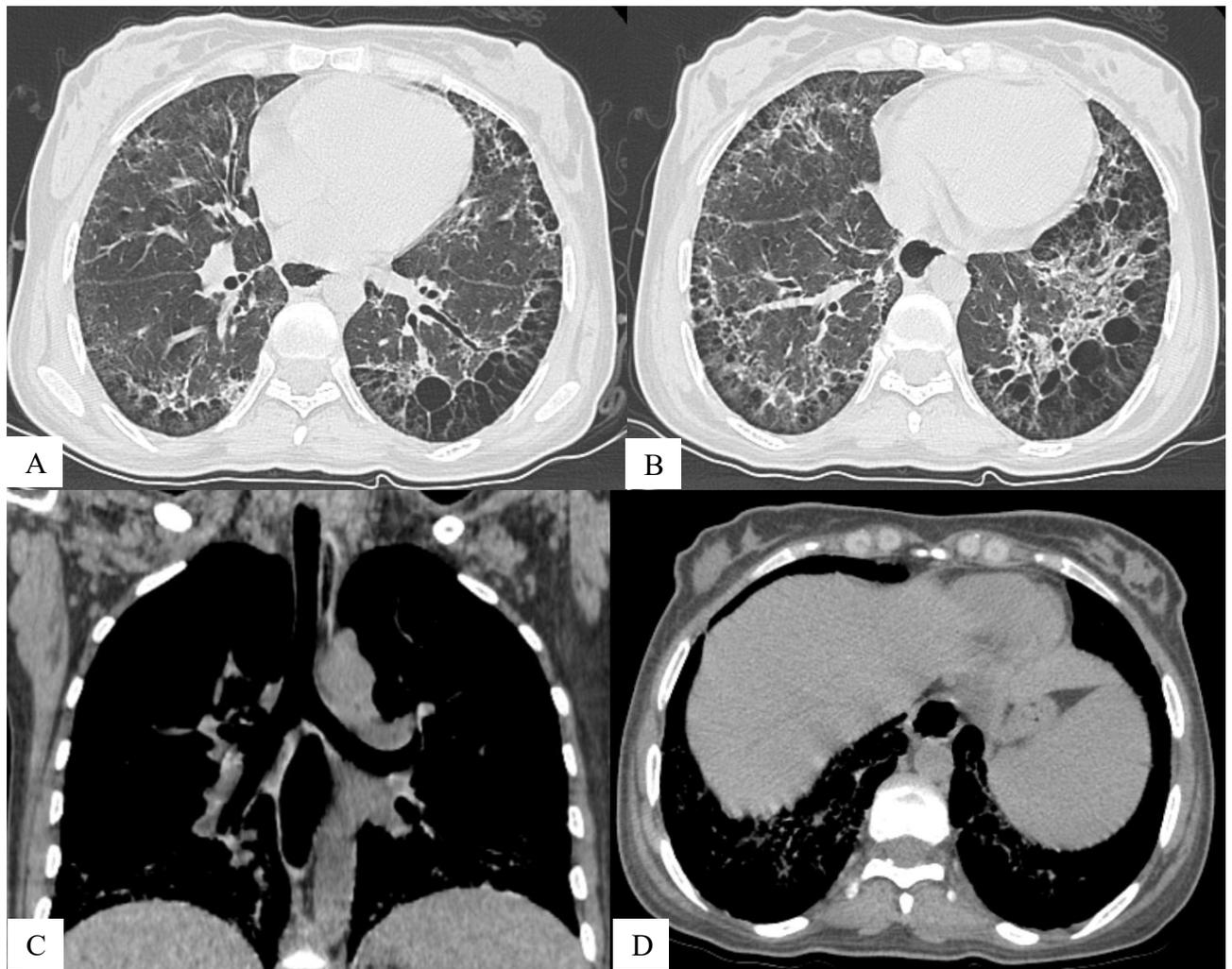


Figure 6 : TDM thoracique chez une patiente suivie pour sclérodémie en fenêtre parenchymateuse (A, B) et médiastinale (C, D) : syndrome interstitiel bilatéral et symétrique fait d'épaississement péri-broncho-vasculaire, de bronchectasies et bronchiolectasies par traction, ainsi que des formations kystiques sous-pleurales séparées par des septas épais, réalisant un aspect en « rayon de miel », prédominant au niveau basal. Il s'y associe un aspect béant de l'œsophage thoracique.

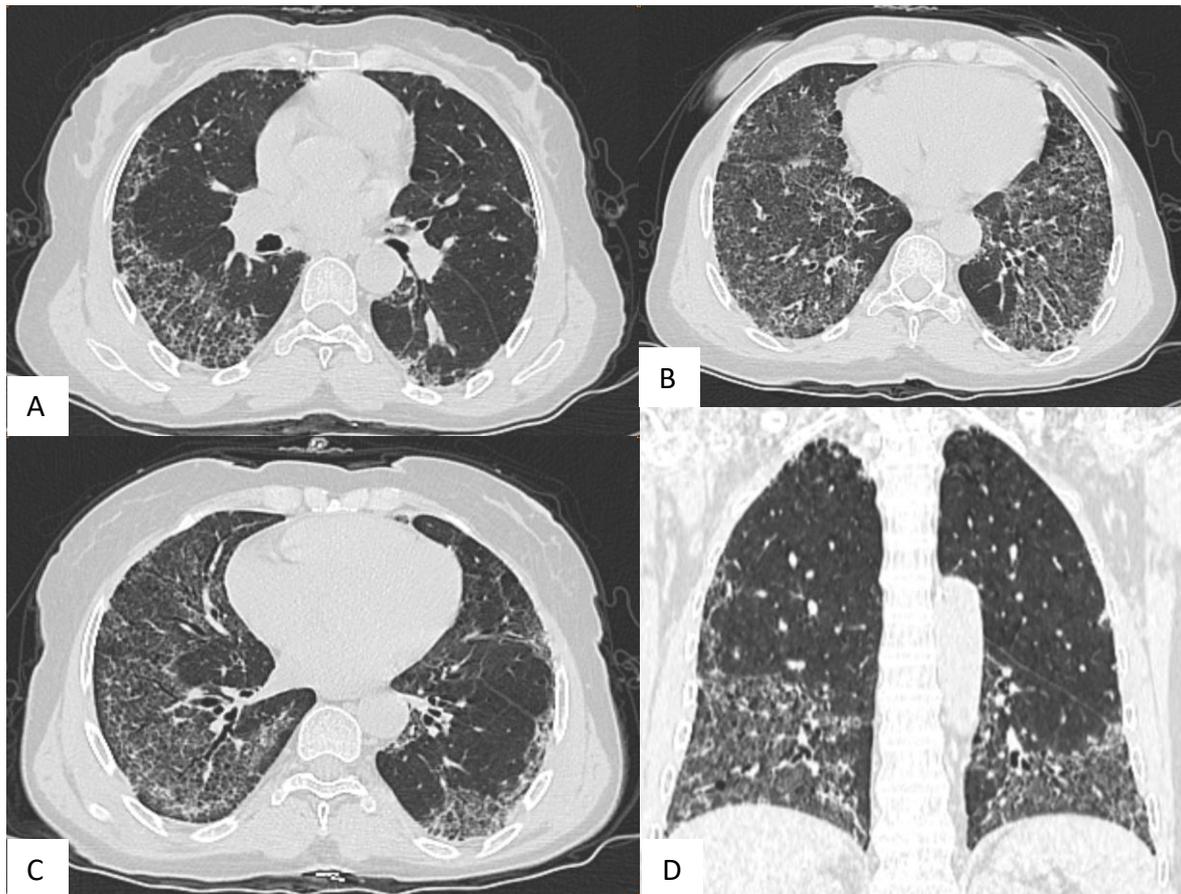


Figure 7 : TDM thoracique chez une patiente suivie pour syndrome des antisynthétase + syndrome de Gougerot Sjogren en fenêtre parenchymateuse (A, B, C) et coronale (D) : réticulations intra-lobulaires associées à des plages en verre dépoli diffuses plus marquées au niveau basal en bilatéral de distribution mixte à prédominance périphérique avec zone d'épargne sous pleurale.

IV. Données cliniques

La symptomatologie clinique était dominée par la dyspnée (87 %) et la toux (63 %) (Tableau 1) :

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage
Dyspnée	26	87 %
Toux	19	63 %
Douleur thoracique	4	13 %
AEG	9	30 %
Fièvre	1	3 %

Tableau 1 : Signes cliniques rapportés par les patients au moment du diagnostic

V. Données de la spirométrie

La spirométrie a montré un trouble ventilatoire restrictif avec une diminution de la capacité vitale (CV), chez 26 cas soit un pourcentage de 87 %

La spirométrie était normale chez seulement 4 cas.

VI. Données cytologiques du lavage broncho-alvéolaire (LBA)

Le LBA était réalisé chez 11 cas : Une alvéolite neutrophilique était constatée chez 4 cas, macrophagique chez 2 cas, mixte chez 2 cas et lymphocytaire chez 3 cas avec un pourcentage de lymphocyte entre 25 % et 64% pour les alvéolites lymphocytaire et mixte.

VII. Données radiologiques du scanner thoracique

A. Type de PINS (Figure 8).

L'aspect radiologique était en faveur de PINS cellulaire (Figure 9) chez 10 patients et de PINS fibrosante (Figure 10) chez 20 cas.

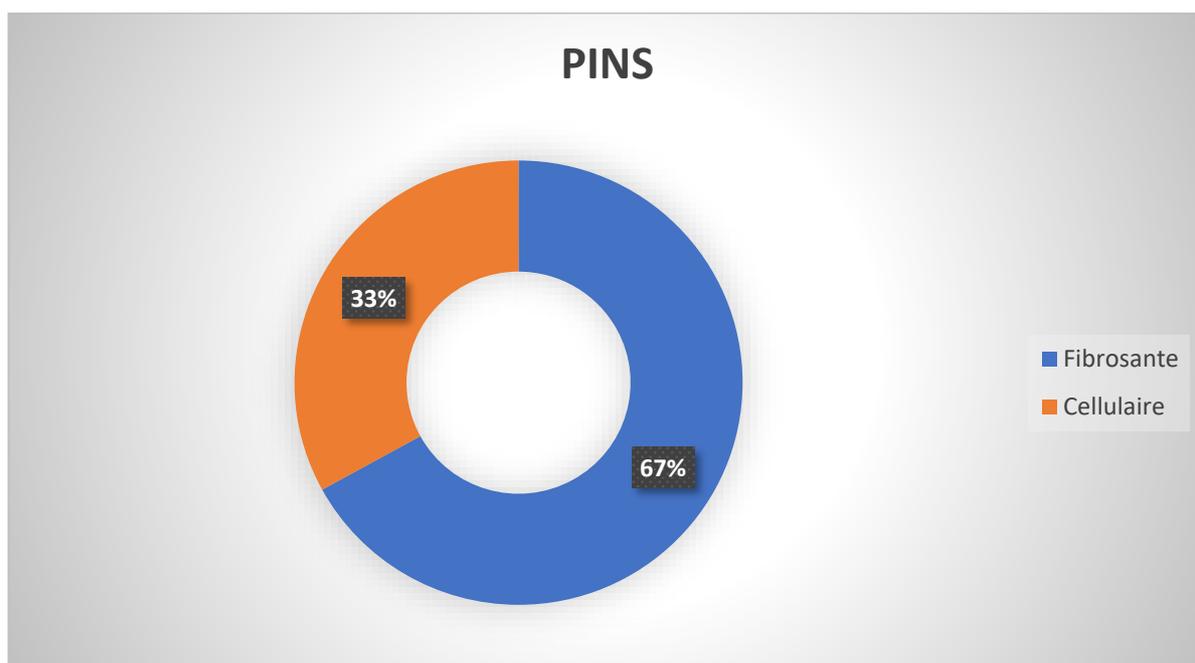


Figure 8 : Répartition de l'échantillon en fonction du type de PINS

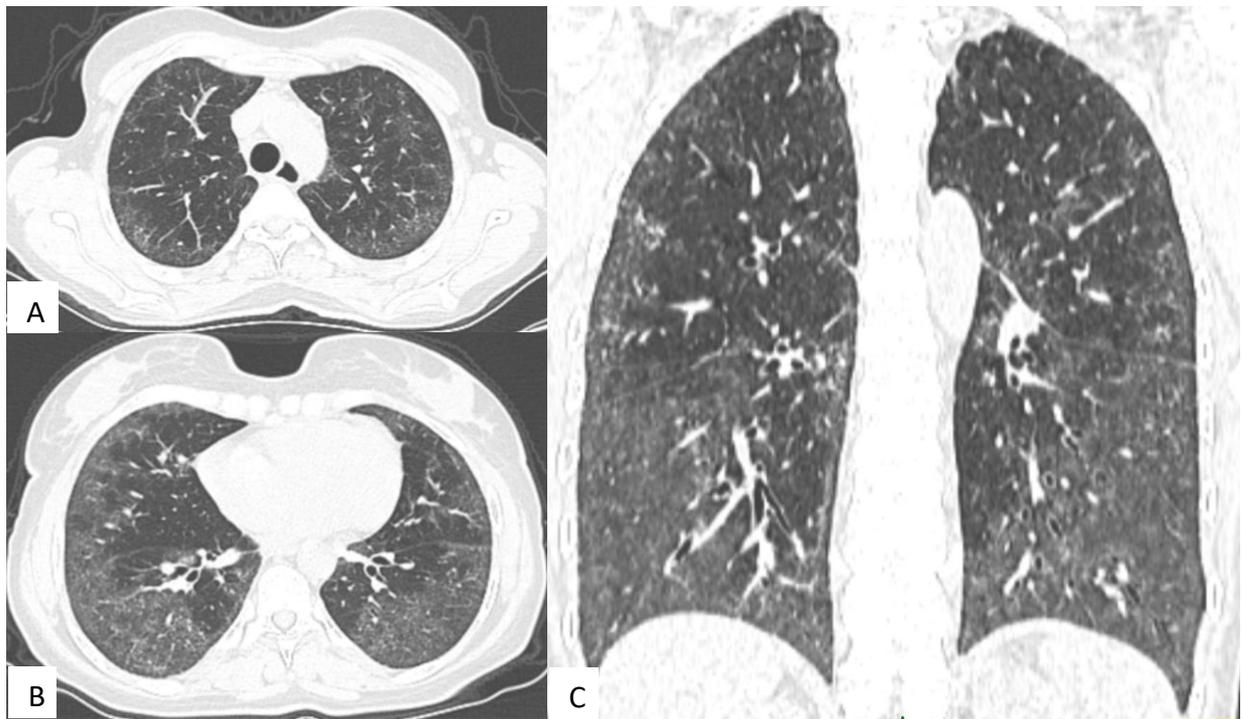


Figure 9 : TDM thoracique chez une patiente suivie pour sclérodermie en fenêtré parenchymateuse en coupes axiales (A, B) et coronale (C) : plages en verre dépoli diffuses plus marquées au niveau basal en bilatéral de distribution périphérique associées à quelques réticulations intra-lobulaires avec zone d'épargne sous pleurale en faveur d'une **PINS cellulaire**.

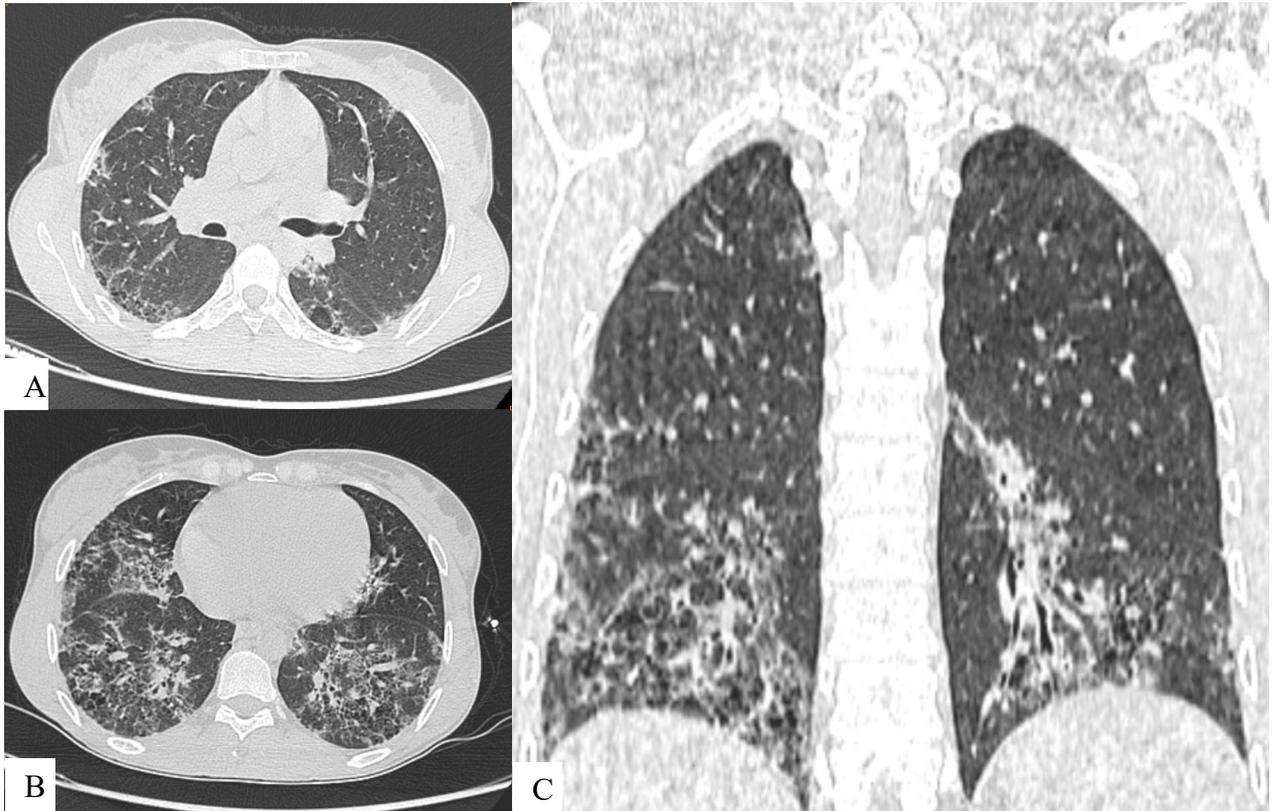


Figure 10 : TDM thoracique en fenêtre parenchymateuse coupes axiales (A, B) et coronale (C) chez un patient suivi pour lupus érythémateux disséminé : syndrome interstitiel de topographie basale et sous-pleurale fait de : Réticulations intra-lobulaires, bronchectasies et bronchiolectasies par traction ainsi que des lésions kystiques jointives au niveau basale réalisant un aspect de « rayon de miel ». En rapport avec une **PINS fibrosante**.

B. Signes radiologiques élémentaires (Figure 11)

Les lésions scanographiques élémentaires étaient dominées par les réticulations intra-lobulaires chez 29 patients (97 % des cas), verre dépoli dans 83 % des cas (Figure 9, 12), bronchectasies et bronchiolectasies chez 87 %, lignes septales chez 80 % et un épaissement péri-bronchovasculaire chez 27% (Figure 13).

Le rayon de miel (Figure 14) et les micronodules étaient présent chez seulement 20 % des cas.

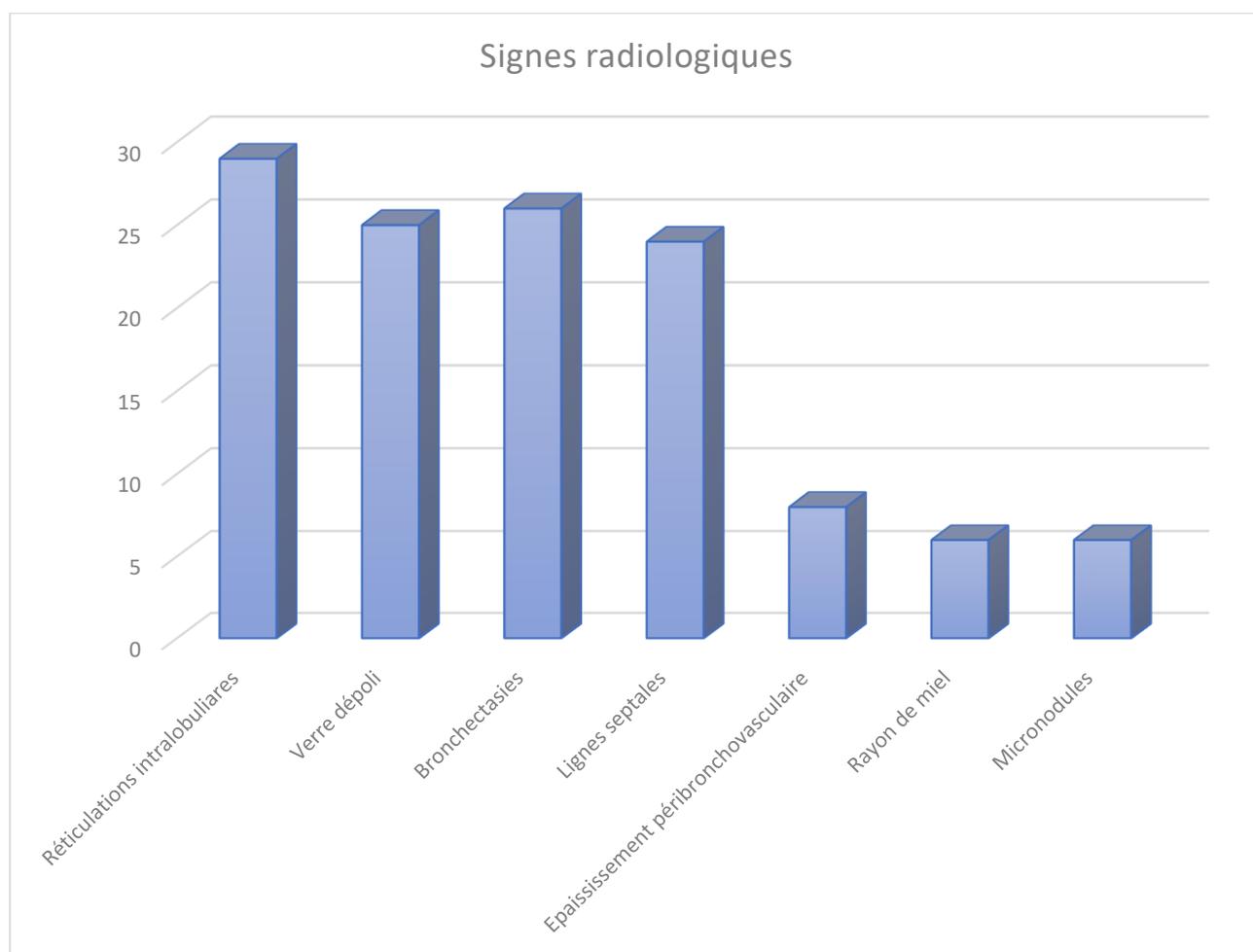


Figure 11 : Répartition des cas en fonction des signes radiologiques

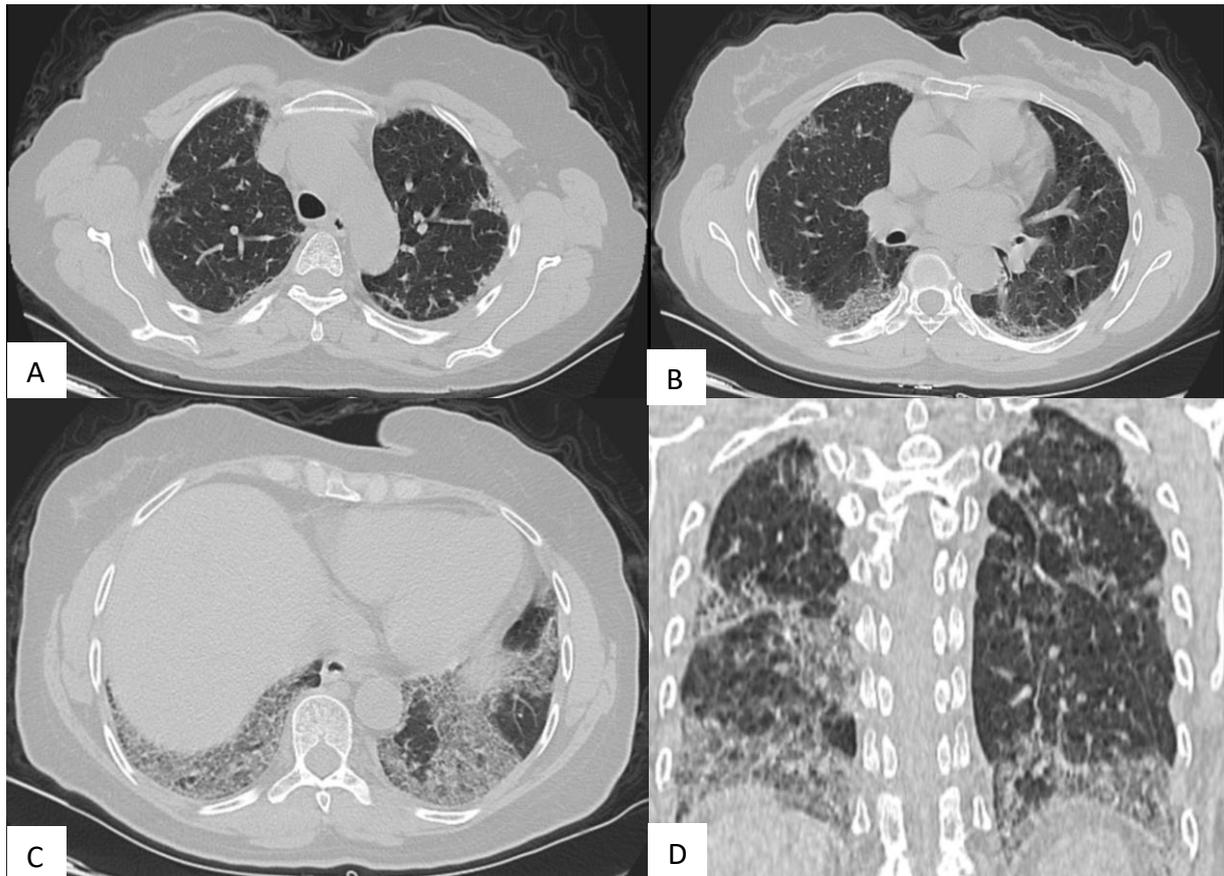


Figure 12 : TDM thoracique chez une patiente suivie pour syndrome des anti-synthétases en fenêtré parenchymateuse en coupes axiales (A, B, C) et coronale (D) : **plages en verre dépoli** diffuses plus marquées au niveau basal en bilatéral de distribution périphérique associées à des réticulations intra-lobulaires.

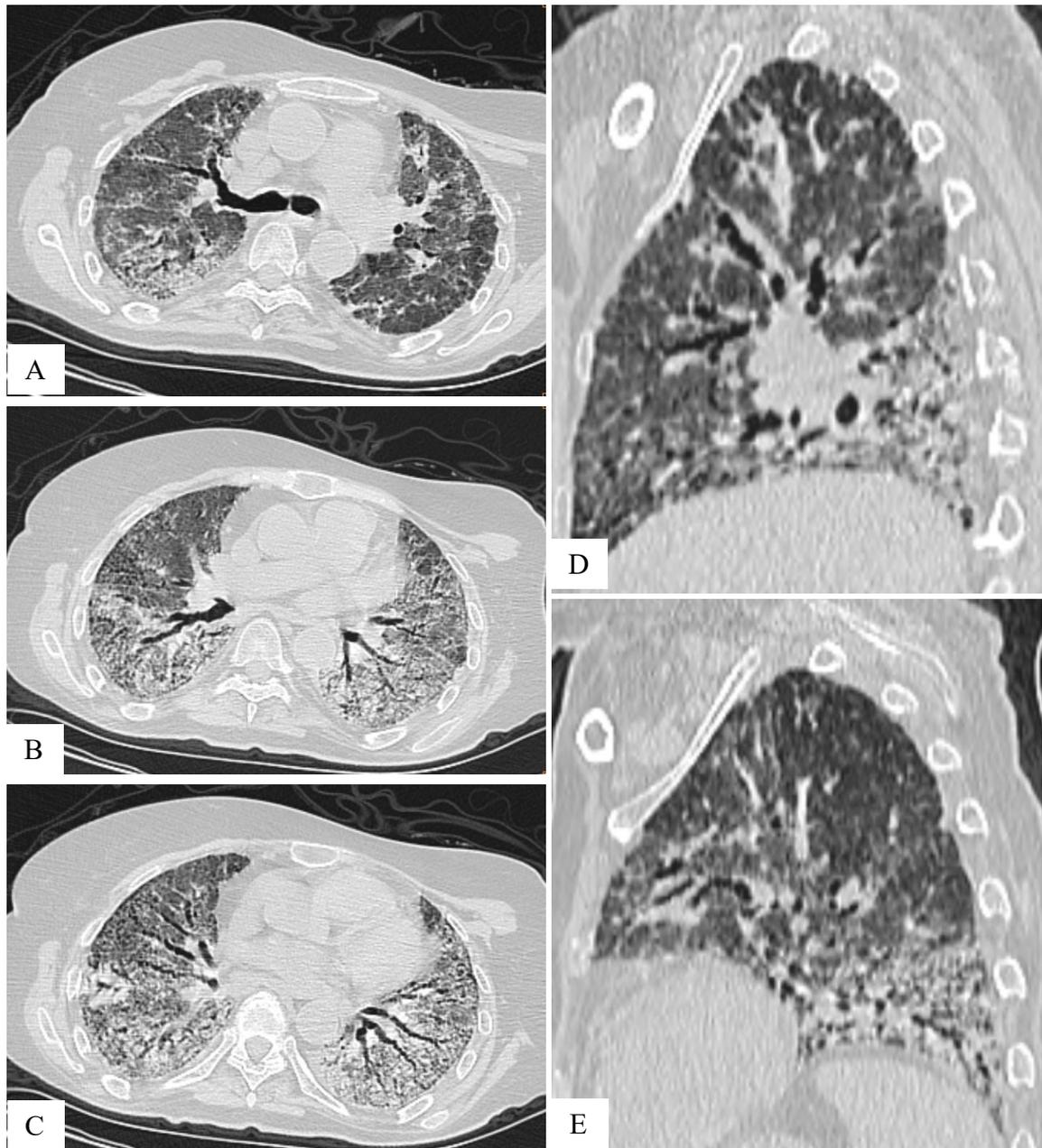


Figure 13 : TDM thoracique en fenêtre parenchymateuse coupes axiales (A, B, C) et sagittales (D, E) : Multiples **bronchectasies et bronchiolectasies par traction** associées à des plages de verre dépoli au niveau des deux hémichamps pulmonaires plus marquées en postéro-basal en bilatéral, de disposition périphérique et centrale, ainsi que des réticulations intra-lobulaires et des épaissements des septas inter-lobulaires. Il s'y associe un épaissement péri-bronchovasculaire.

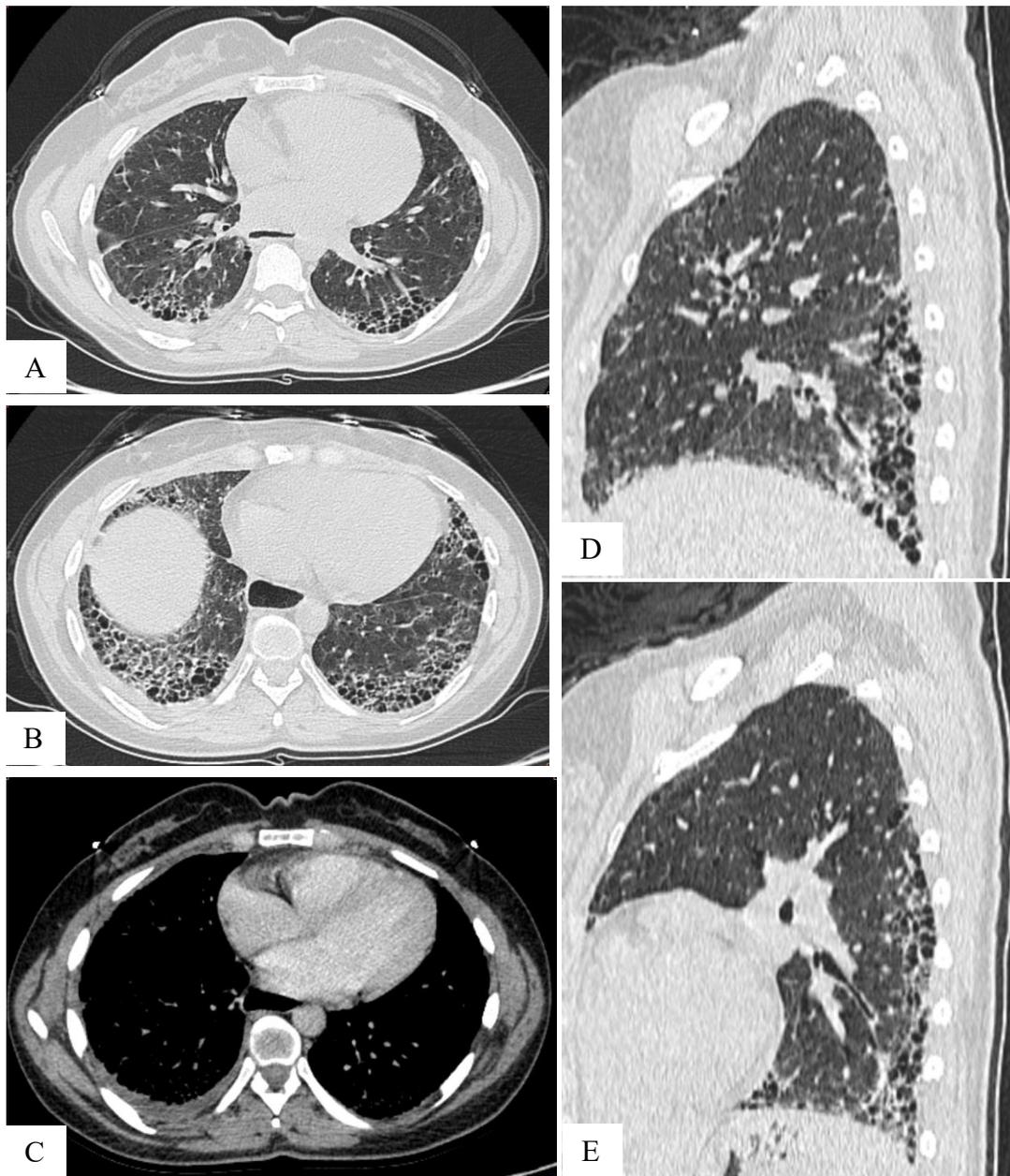


Figure 14 : TDM thoracique en fenêtre parenchymateuse coupes axiales (A, B) et sagittales (D, E) et en fenêtre médiastinale (C) : Aspect en **rayon de miel** sous pleural, bilatéral et symétrique prédominant aux segments postérieurs des LI, il s’y associe quelques réticulations intra-lobulaires et un épanchement pleural droit de faible abondance en rapport avec une PINS fibrosante confirmée par biopsie.

C. Topographie des lésions

Les anomalies étaient bilatérales et diffuses chez tous les patients.

Une prédominance basale était retrouvée chez 26 cas (87 %) (Figure 12). Une topographie apicale prédominante était retrouvée chez seulement 3 cas (10 %) (Figure 15) et l'absence de gradient apico-basal était notée chez un seul cas.

Les anomalies étaient périphériques chez 24 patients (80 %) et mixtes avec prédominance périphérique chez 6 cas.

Le respect des zones sous-pleurales était présent chez 6 cas (20 %) (Figure 16).

D. Signes radiologiques associés

On a objectivé des adénopathies médiastinales et un épanchement pleural (Figure 14) chez 3 patients (10 %), une dilatation œsophagienne chez 3 patients suivis pour sclérodermie (Figure 6).

Par ailleurs, on n'a pas objectivé d'épaississement pleural, de lésions parenchymateuses suspectes ou de lésions osseuses chez tous nos patients.

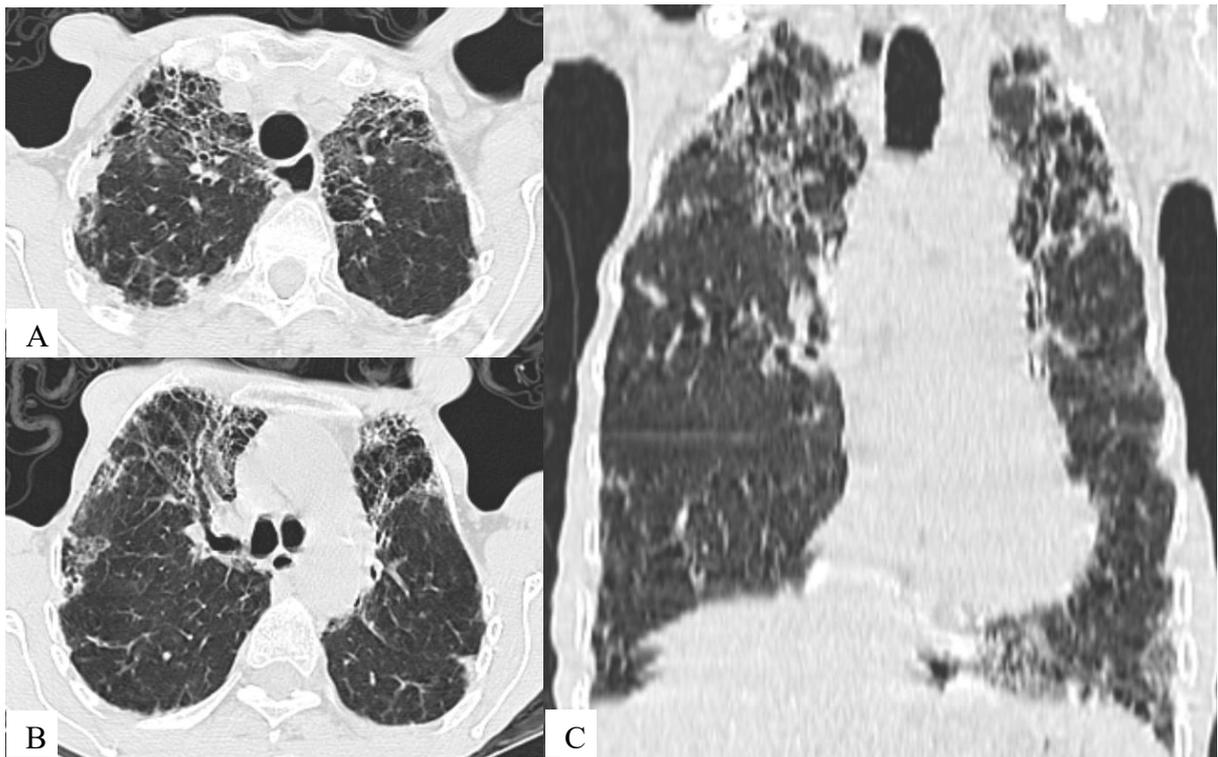


Figure 15 : TDM thoracique en fenêtre parenchymateuse coupes axiales (A, B) et coronale (C) chez une patiente suivie pour PR : lésions kystiques en couches jointives successives au niveau des régions sous pleurales réalisant un rayon de miel prédominant **au niveau apical** en bilatéral associées à des bronchectasies et de bronchiolectasies par traction ainsi qu'un épaissement des septas péri-lobulaires. En rapport avec une PINS fibrosante.

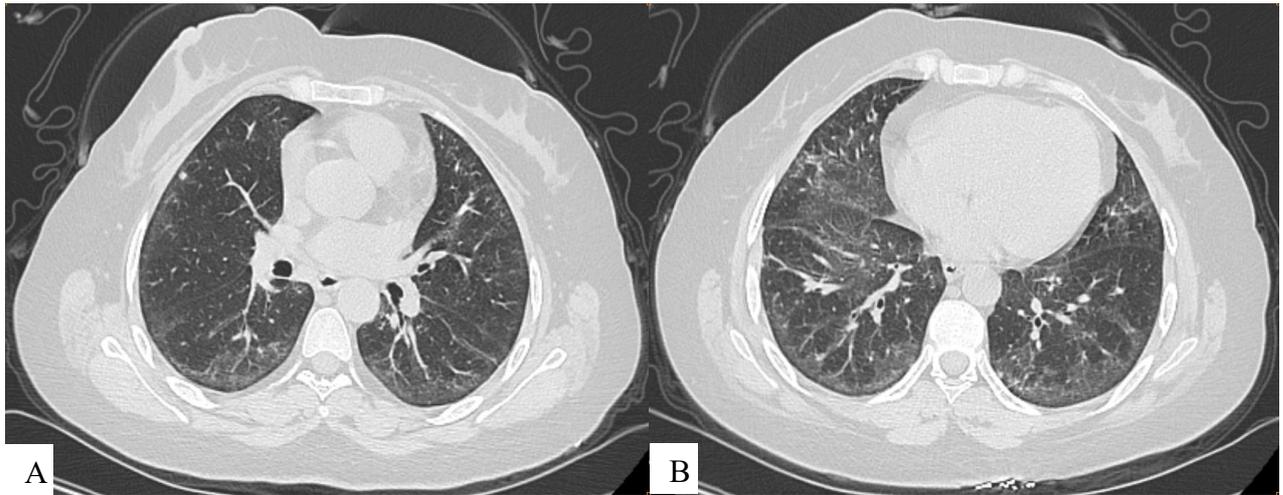


Figure 16 : TDM thoracique en fenêtre parenchymateuse coupes axiales (A, B) : atteinte interstitielle faite de : plages de verre dépoli périphériques et basales bilatérales associées à des réticulations intra-lobulaires et quelques *micronodules sous-pleuraux*. A noter la présence d'une **bande d'épargne sous-pleurale**

VIII. Données histologiques

La biopsie pulmonaire était indiquée chez tous les patients présentant une PINS idiopathique (11 cas). Elle a été réalisée chez seulement 4 patients dont les résultats sont revenus en faveur de PINS cellulaire chez 2 patients et de PINS fibrosante chez 2 cas (Figure 14). 7 patients n'ont pas bénéficié d'une biopsie pour des raisons de comorbidités ou d'altération fonctionnelle respiratoire.

IX. Traitement

Une corticothérapie systémique était prescrite chez 26 patients et les immunosuppresseurs en deuxième intention chez 21 cas, 4 patients étaient perdus de vue et n'ont pas reçu de traitement.

X. Évolution

A. Evolution clinique

L'évolution sous traitement était marquée par une nette amélioration clinique chez 14 patients (47%), une stabilité chez 8 patients (27%) et une aggravation chez 4 patients (13%) (Figure 17).

Cette aggravation était secondaire à : une mauvaise observance thérapeutique chez un seul patient, une toxicité liée au traitement immunosuppresseur (Imurel) chez 2 patients et probablement à des comorbidités associées (HTA, diabète) chez un patient.

Ces 4 patients présentant une aggravation étaient suivis pour une PINS fibrosante, tandis que la quasitotalité des patients suivis pour une PINS cellulaire (9 patients) ont présenté une amélioration clinique. Cela signifie que les patients ayant une PINS cellulaire ont bien répondu au traitement comparativement aux patients présentant une PINS fibrosante.

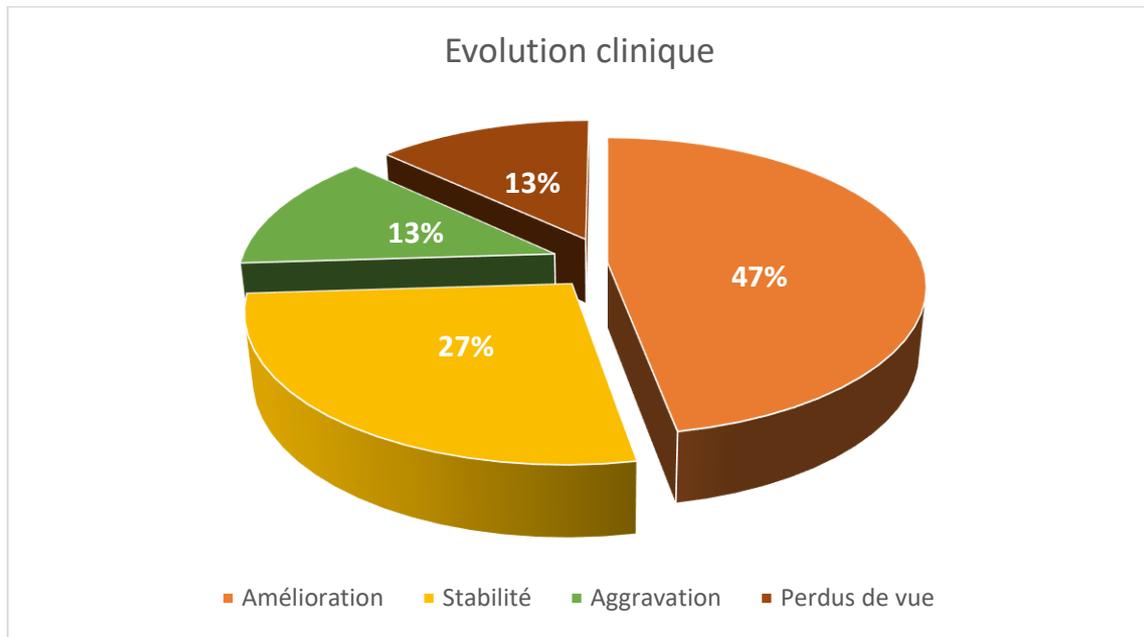


Figure 17 : Répartition des patients en fonction de l'évolution clinique sous traitement

B. Evolution radiologique (Figure 18)

L'évolution radiologique après un an était marquée par une amélioration avec régression des plages de verre dépoli chez 6 patients (Figure 19), une stabilité de l'imagerie chez 12 patients et une aggravation des lésions chez 2 patients (Figure 20). 10 patients n'ont pas bénéficié de contrôle scanographique dans notre formation.

On a constaté que chez la majorité de nos patients qui avaient une amélioration clinique après un an présentaient une stabilité radiologique (n=8), tandis que le reste des patients (n=6) présentaient une amélioration clinico-radiologique. Cela signifie que la réponse clinique a précédé la réponse radiologique dans la majorité des cas.

Parmi les 4 patients qui présentaient une aggravation clinique, deux patients présentaient également une aggravation radiologique, cependant les deux autres n'ont pas bénéficié de contrôle scanographique.

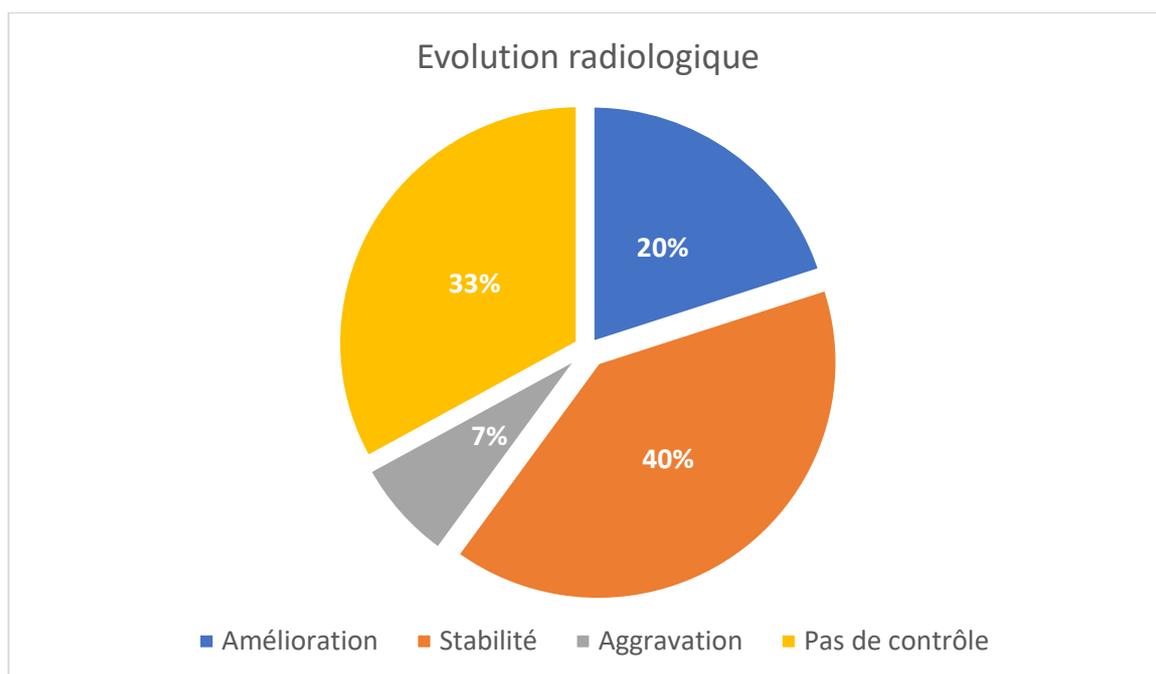


Figure 18 : Répartition des patients en fonction de l'évolution radiologique

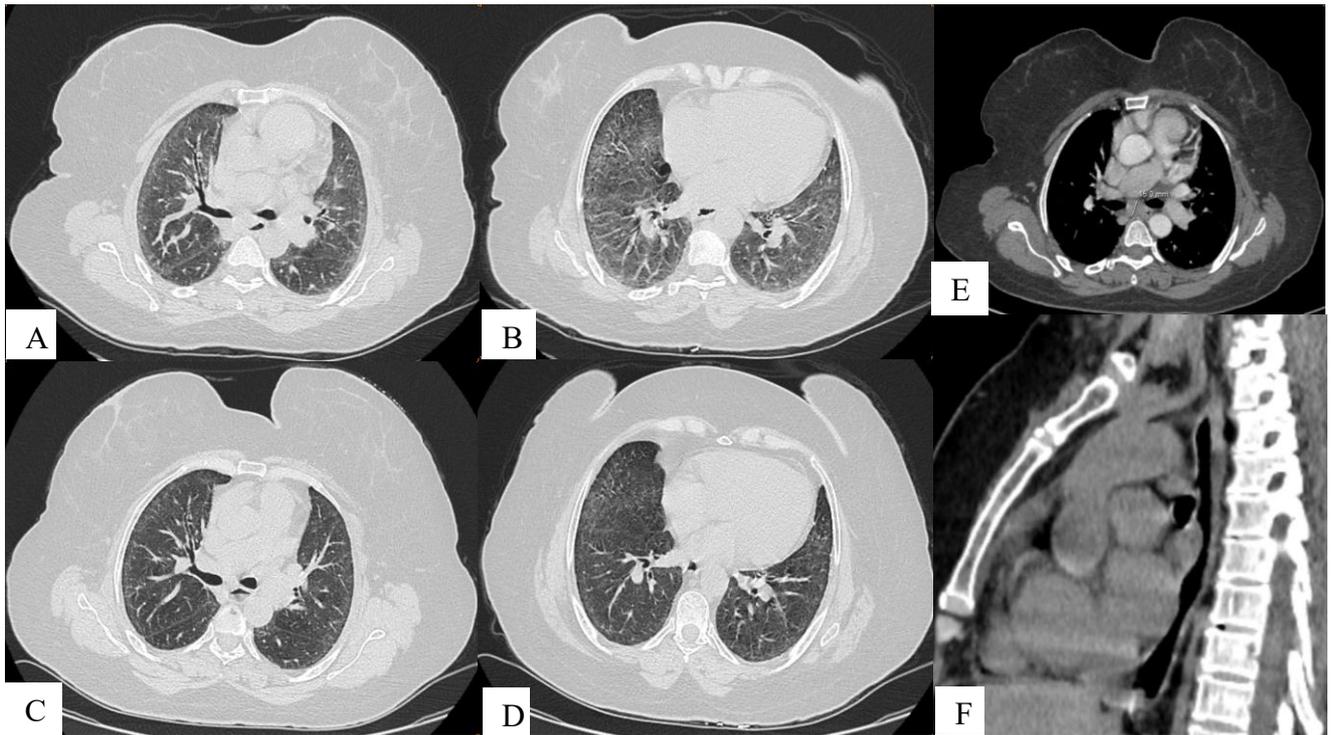


Figure 19 : TDM thoracique en fenêtre parenchymateuse du 12/2020 (A, B) et du 09/2021 (C, D) et en fenêtre médiastinale (E, F) : régression des plages de verre dépoli diffuses à disposition périphérique sans gradient apico-basal associées à des réticulations intra-lobulaires avec bande d'épargne sous pleurale. Il s'y associe des ADPs médiastinales et une dilatation œsophagienne

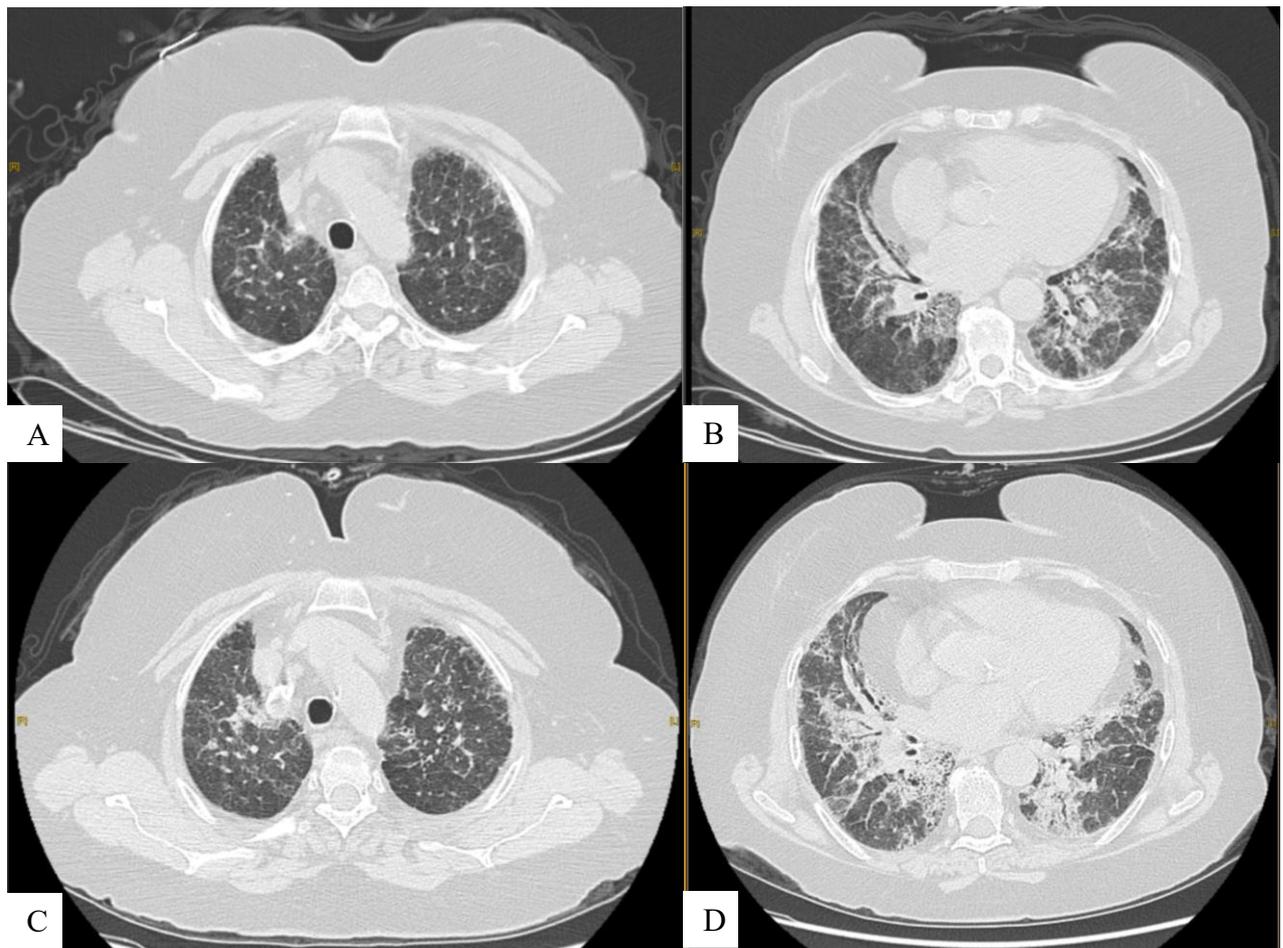


Figure 20 : TDM thoracique en fenêtre parenchymateuse : du 01/2018 (A, B) et du 06/2019 (C, D) chez un patient suivi pour PINS fibrosante sur biopsie : Majoration des plages en verre dépoli devenant diffuses en bilatéral, ainsi que des réticulations intra-lobulaires et des bronchectasies par traction plus marquées au niveau des bases pulmonaires.

DISCUSSION

I. Généralités :

La PINS a été décrite pour la première fois comme un pattern histopathologique observé chez les patients infectés par le VIH. La description initiale des caractéristiques histologiques comprenait une infiltration lymphoïde légère à modérée, principalement répartie de manière péribronchiolaire et périvasculaire. La PINS a été observée chez des patients ne présentant aucun signe d'infection par la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* et s'est avérée représenter 32 % de tous les épisodes de pneumopathie clinique dans une étude de cohorte sur le VIH [4].

En 1994, Katzenstein et Fiorelli ont décrit les caractéristiques histologiques de la PINS dans leur article portant sur 101 biopsies pulmonaires ouvertes. Ils ont rapporté 64 cas présentant des degrés variables de processus inflammatoires ou fibrotiques qui ne répondaient pas aux critères histologiques d'autres pneumonies interstitielles spécifiques, à savoir la pneumonie interstitielle commune, la pneumonie interstitielle desquamative ou la pneumonie interstitielle lymphoïde.

L'uniformité temporelle des lésions est la principale caractéristique qui différencie la PINS de la pneumopathie interstitielle commune : toutes les lésions présentent le même degré de sévérité du processus fibrosant, de cellularité, et de dépôt de collagène. Elle fait ainsi partie de la définition anatomopathologique de cette entité. Parmi les autres différences figurent la prédominance des lésions interstitielles inflammatoires au cours de la PINS, et la rareté des lésions en rayons de miel.

Initialement, la PINS était considérée comme un ensemble de signes qui ne pouvait pas être classé dans l'un des patterns histopathologiques bien définis des pneumopathies interstitielles diffuses [5].

Katzenstein et Fiorelli [5] ainsi que d'autres séries (Bjoraker et al [6], Flaherty et al [7]) ont abouti à des résultats similaires, à savoir que les patients présentant un pattern de PINS avaient un meilleur pronostic que leurs homologues présentant un pattern de PIC.

Dans une petite série de 12 cas réalisée par Cottin et al, un pattern histologique de PINS a été associé à une variété d'étiologies, y compris une PID liée à une maladie du tissu conjonctif et une PHS, mais aucune étiologie n'a pu être identifiée dans la moitié de leur cohorte de patients, ce qui suggère la présence d'une forme idiopathique de l'affection [8].

La PINS a d'abord reçu une entité clinique provisoire propre dans la classification des pneumopathies interstitielles idiopathiques de l'ATS et de l'ERS de 2002, avec des suggestions pour la poursuite des recherches. En 2008, un atelier de l'ATS sur les PINS a été organisé pour parvenir à un consensus sur le diagnostic de la forme idiopathique des PINS [9]. Bien que les PINS idiopathiques ont été officiellement incluses en tant que PII distincte en 2013, les PINS dans leur ensemble présentent de nombreuses caractéristiques communes avec d'autres PID et sont connues pour être associées à un large éventail de pathologies, en particulier dans les PID liées à une maladie du tissu conjonctif [10].

II. Epidémiologie :

La PINS est la deuxième PID en termes de fréquence, représentant 14 à 36 % de l'ensemble des cas, contre 47 à 64 % pour la PIC. Certaines caractéristiques épidémiologiques distinguent la PINS de la PIC : il existe une prévalence féminine (51 à 67 % de femmes en fonction des séries), les patients sont plus jeunes (âge au moment du diagnostic : 43 à 58 ans) (Tableau 2) et consomment moins souvent des cigarettes (jusqu'à 69 % sont non-fumeurs) [5, 11, 12].

Ces données de la littérature vont dans le même sens que nos résultats car la majorité de nos patients étaient dans cette fourchette d'âge (17 patients entre 45 à 65 ans) avec prédominance féminine à 83 % et presque la majorité des patients (87 %) étaient non-fumeurs.

III. Diagnostic clinique :

A. Présentation clinique

La présentation clinique retrouvée lors d'une PINS est similaire à celle des PID [13]. En effet, Elle est non spécifique et souvent insidieuse. Les deux symptômes les plus fréquents sont une dyspnée développée de façon subaiguë (68– 100 %) et une toux sèche (33–91 %). Par ailleurs, La fièvre (8–36 %) et d'autres signes tels qu'une anorexie, une fatigue ou une perte de poids peuvent être présents (Tableau 2).

Dans notre série, la dyspnée (87%) et la toux (63%) dominaient le tableau clinique. Un seul patient a présenté une fièvre.

A l'examen clinique, on objective, en général, des crépitements fins et secs à l'inspiration (79–100 %), une tachypnée et, parfois, des signes de lutte respiratoire, avec, dans les atteintes plus sévères, une hypoxie. On peut observer une cyanose à l'effort et un hippocratisme digital (0–40 %). Il est également important d'être attentif à la présence de manifestations extra-pulmonaires (arthralgies, rash cutané, phénomène de Raynaud, sécheresse oculaire ou buccale...), plaidant pour une pathologie systémique sous-jacente [13,14,15].

Références	Nombre de patient	Age (moyenne, extrêmes)	Sexe (M/F)	Symptômes
Katzenstein et Fiorelli [5]	64	46 (9-78)	26/38	Dyspnée (80%), toux (33%), fièvre (22%)
Bjoraker et coll [6]	14	57 (40-73)	8/6	Dyspnée (100%), toux (85%)
Cottin et coll [8]	12	52 (31-68)	6/6	Dyspnée (100%), toux (67%), amaigrissement (42%)
Kim et coll [25]	23	55 (43-69)	1/22	Dyspnée (83%), toux (83%)
Nagai et coll [26]	31	58 (40-72)	15/16	Dyspnée (100%), toux (100%), fièvre (32%)

Tableau 2 : Principales caractéristiques cliniques des patients atteints de PINS selon les différentes séries.

B. Epreuves fonctionnelles respiratoires (EFR)

Les EFR montrent, classiquement, un trouble ventilatoire restrictif avec une diminution de la CVF, une diminution de la CPT et une diminution du VEMS, avec un indice de Tiffeneau (VEMS/CVF), en général, normal. La capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) sera diminuée. Une légère hypoxémie de repos peut également être présente [2,15].

Dans notre série la spirométrie a révélé un trouble ventilatoire restrictif chez 87 % des cas.

IV. LBA

La cellularité du lavage broncho-alvéolaire est habituellement élevée, et peut être à prédominance lymphocytaire, neutrophilique, ou mixte. Bien qu'une lymphocytose alvéolaire soit fréquente dans la PINS idiopathique, le taux de lymphocytes est très variable, mesuré entre 5 et 40 % selon les études, et dépend du caractère plus ou moins cellulaire ou fibrosant de la PINS [16, 17]. Certains auteurs ont suggéré qu'un seuil de lymphocytes de 30 % permettrait de distinguer une PINS idiopathique d'une PIC [18]. Ce point est néanmoins très débattu, et il est probable que le lavage broncho-alvéolaire soit peu discriminant. Les résultats de cet examen doivent donc être interprétés dans le contexte clinico-radiologique pour conforter l'hypothèse d'une PINS idiopathique mais non pour l'affirmer ni exclure une PIC.

Dans notre série le LBA était réalisé chez 11 cas : Une alvéolite neutrophilique était constatée chez 4 cas, macrophagique chez 2 cas, mixte chez 2 cas et lymphocytaire chez 3 cas avec un pourcentage de lymphocyte entre 25 % et 64% pour les alvéolites lymphocytaire et mixte.

V. Diagnostic étiologique

Bien que le plus souvent idiopathique, la PINS peut se rencontrer dans diverses situations cliniques : connectivites, pneumopathie d'hypersensibilité chronique (PHS), pneumopathie médicamenteuse, séquelle d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte, infection par le VIH et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [5, 11].

La PINS est l'aspect le plus souvent observé au cours des connectivites avérées, qui répondent aux critères diagnostiques classiques de l'American Rheumatism Association, y compris dans leur forme fruste, notamment la sclérodermie ou la dermatomyosite cliniquement amyopathique [19, 20].

Fujita et al. ont réalisé une étude rétrospective de 46 patients au Japon qui, sur la base de critères cliniques, radiographiques, physiologiques et pathologiques, ont été diagnostiqués avec une PINS. Sur les 46 patients, 26 (62 %) présentaient une connectivite sous-jacente, notamment une polymyosite/dermatomyosite (12), une sclérodermie systémique (5), une polyarthrite rhumatoïde (2), un syndrome de Sjögren (2), une colite ulcéreuse (1) et une cirrhose biliaire primitive (1) [15].

Bien que le plus souvent antérieure ou concomitante au diagnostic de la maladie respiratoire, la connectivite apparaît au cours du suivi dans 3 à 19 % des cas de PINS initialement étiquetés "idiopathiques" [9].

Dans notre série, la PINS était associée à une connectivite chez 63% des cas, les étiologies étaient prédominées par la sclérodermie systémique retrouvée dans 11 cas, syndrome des anti-synthétases (4 cas), polyarthrite rhumatoïde (3 cas), syndrome de Gougerot Sjogren (2 cas), lupus érythémateux disséminé (1 cas).

La majorité de ces patients étaient déjà suivis pour maladie de système avant l'apparition de l'atteinte pulmonaire, seulement 10 % des cas étaient secondaire à une sclérodermie diagnostiquée ultérieurement après bilan immunologique.

Une enquête étiologique est donc indispensable, d'autant plus qu'elle pourrait avoir un impact sur la prise en charge. Un interrogatoire et un examen physique attentifs rechercheront des signes discrets de connectivite, et l'avis d'un interniste doit être demandé au moindre doute.

Une éventuelle exposition à des antigènes inhalés organiques devra également être recherchée. Devront être réalisés une biologie inflammatoire, un dosage des créatines phosphokinases, un bilan auto-immun et, le cas échéant, des précipitines spécifiques. Concernant le bilan auto-immun, le type de demande sera idéalement discuté avec un immunologiste et/ou un interniste. Il comprendra au minimum une recherche de facteurs rhumatoïdes, des anticorps antipeptides cycliques citrullinés, des anticorps antinucléaires et des anticorps antigènes nucléaires solubles, et sera complété par la recherche spécifique de certains anticorps tels que les autoanticorps des myosites, selon le contexte [3].

VI. Aspect radiologique

A. Radiographie thoracique

La radiographie du thorax est généralement le premier examen demandé pour les patients présentant des symptômes respiratoires, car le tableau clinique peut ressembler à des affections plus courantes telles qu'une infection ou un œdème pulmonaire. Pour les patients atteints d'une PINS, la radiographie pulmonaire montre généralement des opacités infiltrantes diffuses prédominant au niveau des bases, ce qui, dans le contexte aigu, ne permettrait pas de la différencier d'une pneumonie aiguë ou d'un œdème pulmonaire. Cependant, la persistance des symptômes, les modifications de l'examen physique et les résultats de la radiographie thoracique font souvent suspecter une pneumopathie interstitielle, ce qui incite à réaliser une TDM thoracique [15, 21].

B. TDM thoracique

La tomodensitométrie (TDM) thoracique est un examen clé pour le diagnostic.

1. Technique de réalisation

La technique optimale pour l'évaluation des maladies pulmonaires interstitielles consiste à la réalisation de scanners sans injection du produit de contraste avec au minimum les éléments suivants :

- Inspiration complète sans mouvement respiratoire.
- Coupes axiales fines de 2 mm.
- Reconstructions multiplanaires à haute résolution
- L'acquisition expiratoire est utile pour exclure le piégeage lobulaire de l'air suggérant une pneumopathie d'hypersensibilité.
- Acquisition en procubitus pour différencier les troubles ventilatoires par gravito-dépendance et les PID localisées dans les régions sous-pleurales postérieures [22].

2. Lésions élémentaires

La PINS peut prendre des apparences hétérogènes à la TDM, et, contrairement au cas de la PIC, aucun aspect spécifique n'a été validé [18].

Les formes typiques associent de façon variable :

- ✓ Un aspect de verre dépoli (50 à 100 % des cas) ;
- ✓ Des réticulations fines intra-lobulaires (87 %) ;
- ✓ Des bronchectasies et bronchiolectasies par traction (82 %) ;
- ✓ Et une perte de volume des lobes inférieurs (77 %) [3].

Des condensations alvéolaires sont parfois observées (13 %), dont la présence pourrait refléter une pneumopathie organisée associée et une connectivite sous-jacente. On peut également retrouver un épaississement péri-bronchovasculaire (7 %). Un aspect de rayon de miel est possible mais rare (5 %) [23].

Ces données de la littérature vont dans le même sens que nos résultats car les lésions scanographiques élémentaires retrouvées chez nos patients étaient dominées par les réticulations intra-lobulaires chez 97 % des cas, un aspect de verre dépoli dans 83 % des cas, des bronchectasies chez 87 % et un épaississement péri-bronchovasculaire chez 27 %.

Le rayon de miel était présent chez 20 % des patients.

3. Topographie des lésions

Les anomalies TDM au cours de la PINS sont souvent bilatérales et diffuses, mais prédominent dans les territoires inférieurs des poumons (> 90 %). Bien que la distribution soit fréquemment périphérique, il a été démontré que chez environ 21 % des patients avec PINS, l'atteinte respecte le parenchyme pulmonaire immédiatement adjacent à la plèvre. Ce respect relatif des zones sous-pleurales peut être utilisé pour différencier les PINS fibrosantes de la PIC [23,24].

Dans notre série, les anomalies étaient bilatérales et diffuses chez tous les patients avec une topographie basale prédominante chez 87 % des patients.

Les anomalies étaient périphériques chez 80 % des patients et mixtes avec prédominance périphérique chez 20 % cas.

Le respect des zones sous-pleurales était présent dans 20 % des cas.

4. Corrélation anatomo-radiologique

Des opacités en verre dépoli représentent l'anomalie la plus fréquemment observée. Les corrélations anatomoradiologiques [21] montrent que ces zones de verre dépoli correspondent à des aires d'inflammation ou de fibrose interstitielle ; la fibrose serait présente lorsque le verre dépoli est associé à des opacités linéaires irrégulières ou des bronchectasies.

Des opacités alvéolaires sont présentes chez deux tiers des patients. Toutefois celles-ci présentent rarement un aspect de condensation alvéolaire caractéristique, et ne sont pas systématisées. Elles sont plutôt représentées par des opacités irrégulières de distribution péri-bronchovasculaire, en foyers disséminés, ou parfois sous-pleurale. Cette distribution est probablement à mettre en parallèle avec la distribution également péri-bronchovasculaire ou en foyers disséminés des lésions anatomopathologiques. Ces zones de condensation alvéolaire traduisent des anomalies histologiques variées : accumulation de macrophages intra-alvéolaires, bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée ou mucostase [25].

Un épaississement des septas inter-lobulaires et intra-lobulaires, ainsi que des opacités linéaires non septales sont également fréquents. En revanche, il faut noter qu'un aspect pseudokystique sous-pleural (équivalent radiologique du « rayon de miel » histologique) n'est que rarement observé et ce de façon localisée. Des opacités micronodulaires et des adénomégalies médiastinales sont parfois observées [26].

5. Evolution radiologique :

Le suivi évolutif des patients atteints de PINS a montré que ceux avec verre dépoli prédominant sur la TDM initiale avaient tendance à s'améliorer sous traitement avec un meilleur pronostic à long terme que les patients avec signes TDM de fibrose prédominante. L'évolution vers un aspect typique de FPI est possible chez 25 % des patients (Figure 21). L'aspect TDM initial des poumons des patients atteints de PINS est significativement associé aux modifications ultérieures sur les examens de surveillance. Ainsi, dans une étude de Sreaton et al, tous les patients présentant des lésions inflammatoires prédominantes sur l'examen TDM initial montraient, après 1 an d'évolution, des signes d'amélioration tandis que ceux ayant une atteinte initiale de fibrose prédominante avaient une évolution très variable : soit ils s'amélioraient, soit ils se détérioraient, soit ils restaient stables [24].

Dans notre série un contrôle scanographique était réalisé chez 20 patients, l'évolution radiologique était marquée par une amélioration avec régression des plages de verre dépoli chez 6 patients, une stabilité de l'imagerie chez 12 patients et une aggravation des lésions chez 2 patients.

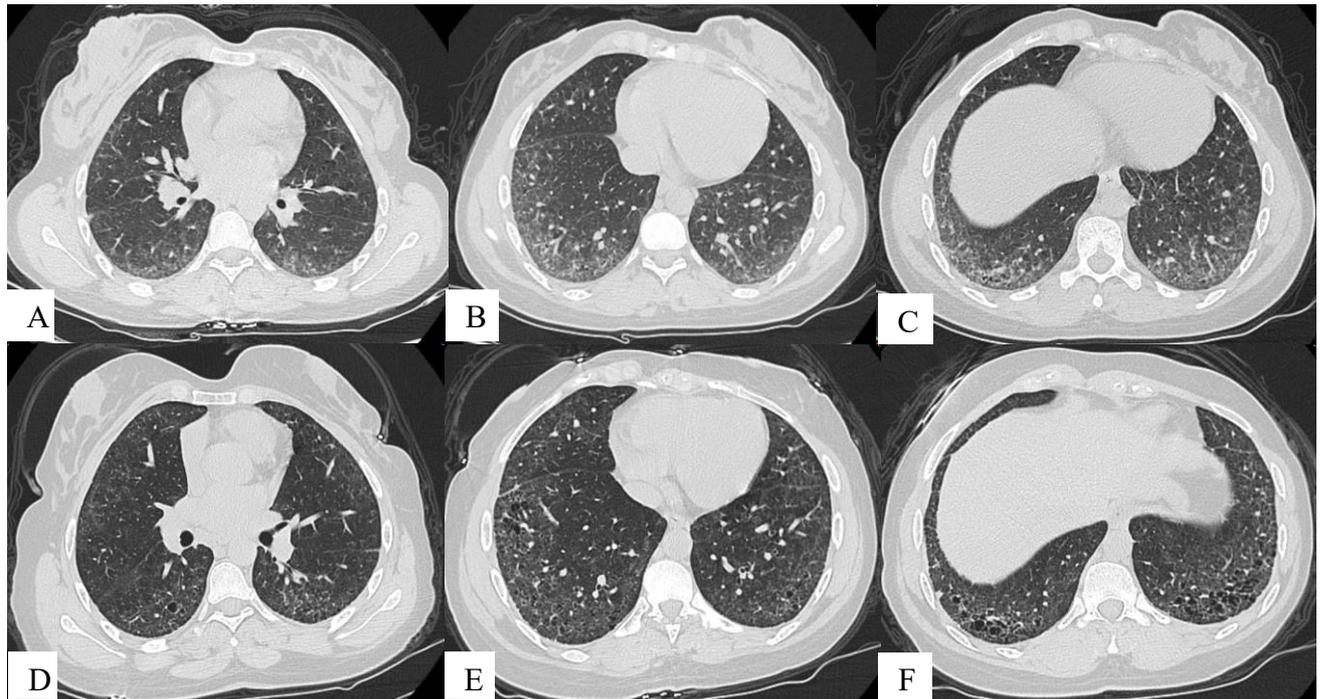


Figure 17 : TDM thoracique en fenêtre parenchymateuse en coupes axiales chez une patiente suivie pour sclérodémie du 01/2018 (A, B, C) et du 02/2023 (D, E, F) : Régression des plages en verre dépoli diffuses plus marquées au niveau basal en bilatéral, de distribution périphérique associées à des réticulations intra-lobulaires avec majoration des images en rayon de miel plus marquées au niveau LI.

VII. Histologie :

L'échantillon tissulaire est souvent obtenu à partir d'une biopsie pulmonaire chirurgicale (BPC) à ciel ouvert, par thoracoscopie vidéo-assistée [2]. Les cryobiopsies transbronchiques pourraient représenter une alternative crédible à la biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale, même si un certain nombre de prérequis restent à acquérir. En effet, même si le nombre d'études reste limité et qu'il n'existe pas encore de comparaison directe entre cryobiopsie et biopsie chirurgicale, cette méthode pourrait à l'avenir se situer en première ligne des prélèvements histologiques [27].

La PINS se caractérise par des lésions interstitielles diffuses inflammatoires et fibrosantes de degré variable, avec une architecture qui reste relativement conservée et, surtout, une homogénéité temporelle et spatiale des anomalies (figure 22, A et B) ; une caractéristique qui est maintenant bien décrite dans la PINS et qui contraste fortement avec l'hétérogénéité temporelle des caractéristiques histopathologiques de la PIC. L'infiltrat pathologique de la PINS comprend généralement un mélange de lymphocytes et de plasmocytes, souvent observés dans les septa alvéolaires. Le processus est aussi fréquemment accentué dans l'interstitium péribronchiolaire, et il peut aussi y avoir des pneumocytes alvéolaires proéminents. Dans les cas de PINS où la fibrose est présente, les faisceaux de collagène sont entrelacés avec une infiltration cellulaire avec peu de fibroblastes, ce qui contraste à nouveau avec la PIC où des foyers fibroblastiques sont observés en abondance [10].

Selon l'importance respective de l'inflammation et de la fibrose, on distingue la forme cellulaire et la forme fibrosante de la PINS, cette dernière étant beaucoup plus fréquente. En effet, la majorité des cas sont typiquement classés comme fibrosants, moins de 20 % étant considérés comme cellulaires [9].

Bien que parfois retrouvées, les lésions de pneumopathie organisée restent mineures ; elles pourraient orienter vers une connectivite sous-jacente (figure 22, C). Les foyers de fibroblastes jeunes sont habituellement absents, de même que les lésions de dommage alvéolaire, notamment les membranes hyalines [5, 11, 23].

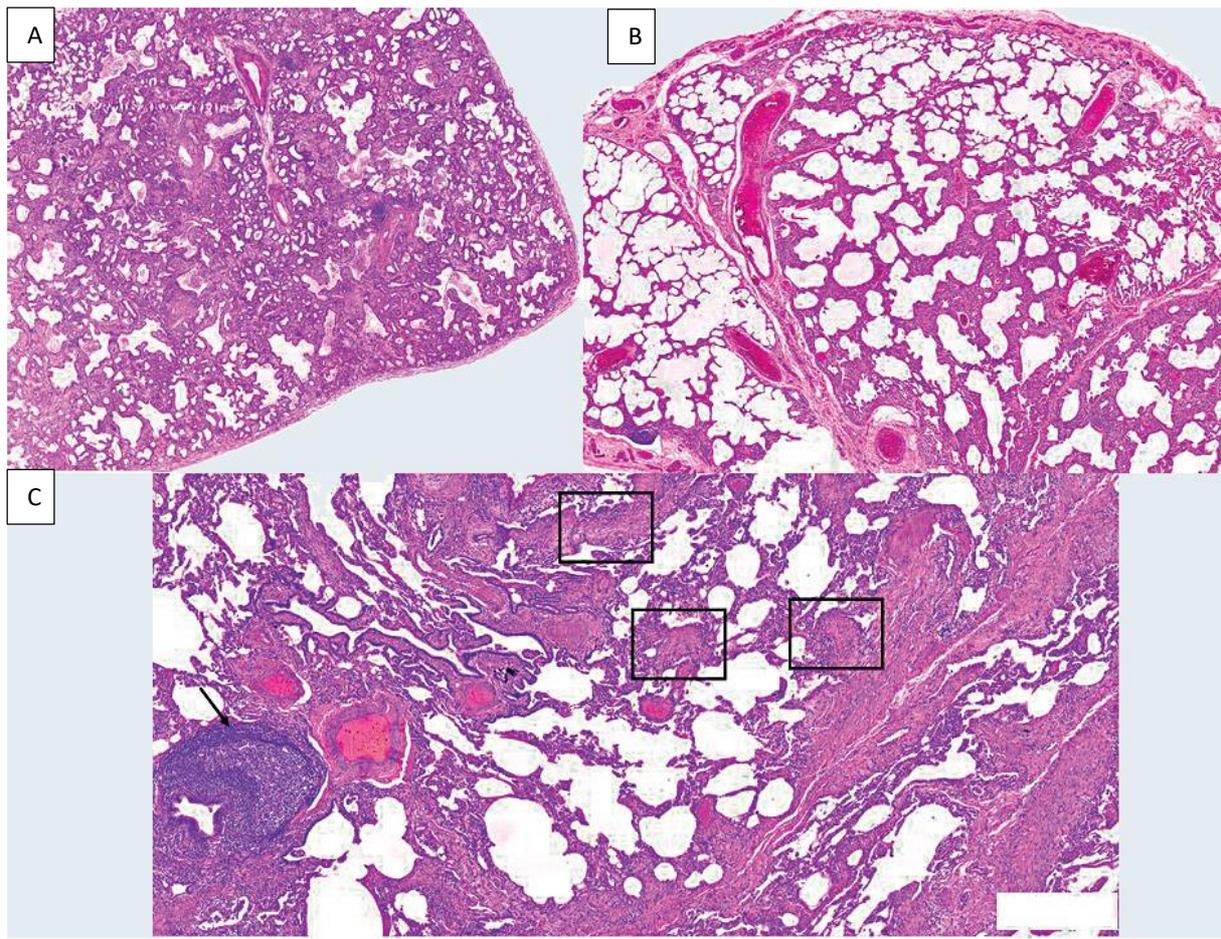


Figure 18 : Aspect histologique de PINS (biopsie pulmonaire chirurgicale). A et B. Les lésions sont caractérisées par leur homogénéité temporo-spatiale sans systématisation topographique, et la fibrose est ici modérée, sans distorsion architecturale. Présence dans l'interstitium pulmonaire d'un infiltrat inflammatoire mononucléé à faible (coloration HES, $\times 25$) et fort grossissement (HES, $\times 50$). C. En plus de l'aspect typique de PINS, on note quelques lésions de pneumopathie organisée (rectangles) et une bronchiolite folliculaire avec un volumineux follicule lymphoïde à centre clair comprimant la lumière bronchique (flèche), chez une patiente ayant une connectivite indifférenciée (HES, $\times 50$).

Ref : NUNES, H., UZUNHAN, Y., PIVER, D., et al. Pneumopathie interstitielle non spécifique : la reconnaître et la prendre en charge. La Lettre du pneumologue, 2014, vol. 17, no 5, p. 160-164.

VIII. Démarche diagnostique

Le diagnostic final de PINS repose sur une discussion multidisciplinaire réunissant cliniciens (pneumologues et internistes), radiologues et anatomopathologistes experts ; il est dynamique, pouvant être redressé au cours de l'évolution de la maladie.

Le recours à une biopsie pulmonaire chirurgicale (BPC) à visée diagnostique est inutile lorsque la PINS est de cause connue, notamment au cours des connectivites. Dans la majorité des cas de PINS idiopathique, une BPC est nécessaire pour confirmer le diagnostic. Néanmoins, il faut mettre en balance les risques de la procédure chirurgicale (âge, comorbidités et altération fonctionnelle respiratoire) et les enjeux thérapeutiques [23].

Le diagnostic différentiel doit principalement écarter une PIC. L'existence d'un aspect de rayon de miel basal et périphérique, pour la PIC, et de verre dépoli étendu, pour la PINS, en particulier si la zone sous-pleurale est épargnée, est le meilleur signe tomodensitométrique discriminant [28].

Les techniques de traitement d'image en projection d'intensité minimale (mini-MIP) peuvent être utiles pour différencier des lésions en rayon de miel de bronchioectasies par traction. La situation est plus difficile lorsque la TDM ne permet pas de trancher, notamment en présence de réticulations à prédominance basale et périphérique avec éventuellement des broncheectasies par traction, un aspect de verre dépoli non prédominant et en absence de rayon de miel.

La vidéo-thoracoscopie est la technique chirurgicale de prédilection. Il est indispensable d'effectuer plusieurs prélèvements dans 2 lobes différents, habituellement le lobe supérieur et le lobe inférieur. En effet, le diagnostic histologique peut être difficile, et la concordance inter-observateurs s'améliore si plusieurs prélèvements sont disponibles. De plus, une discordance inter-lobaire, avec un aspect de PINS dans un lobe et de PIC dans l'autre lobe, est notée dans 12,5 à 26 % des cas, le pronostic étant alors conditionné par l'aspect le plus péjoratif (29, 30).

IX. Diagnostic différentiel

A. La pneumopathie interstitielle commune (PIC)

Les caractéristiques cliniques de la PINS et de la PIC se chevauchent largement, les deux types de patients se présentant avec une dyspnée et une toux sèche d'apparition insidieuse. La réponse au traitement et le pronostic global sont toutefois différents, la détérioration progressive de la fonction pulmonaire et le décès précoce étant la norme dans la PIC, tandis que la stabilisation ou l'amélioration sont plus typiques de la PINS [8,31].

Le taux de survie à 5 ans de la PINS est de 70 à 100 %. En revanche, la PIC est presque uniformément fatale, avec une survie médiane d'environ 3 ans [5,32].

Le fait que les patients atteints de PINS répondent mieux au traitement et vivent beaucoup plus longtemps que ceux atteints de PIC souligne l'importance d'un diagnostic précis ; cependant, la différenciation entre ces deux entités est un défi pour le clinicien, le radiologue et l'anatomo-pathologiste [33].

Caractéristiques radiologiques pour différencier entre PINS et PIC :

En raison du chevauchement important des caractéristiques cliniques de la PIC et de la PINS, l'utilisation de la TDM comme procédure non invasive pour distinguer ces deux entités a suscité beaucoup d'intérêt [34]. Les caractéristiques d'imagerie de la PINS ont été décrites dans des études antérieures. L'atténuation en verre dépoli, seule ou associée à une condensation, est la caractéristique tomodynamométrique la plus fréquente et elle est observée dans 73 à 100 % des cas [35–36]. En outre, des réticulations intralobulaires, définies comme des épaissements de l'interstitium intralobulaire, peuvent être observées chez la majorité des patients et sont situées dans les zones d'atténuation du verre dépoli. Des épaissements des septas interlobulaires peuvent également être observées, mais elles ne sont pas apparentes chez tous les patients et sont quantitativement moins fréquentes que les réticulations intralobulaires.

En raison de l'hétérogénéité des résultats histologiques de la PINS, qui peuvent présenter des degrés variables de caractéristiques cellulaires et fibrotiques, les résultats radiologiques peuvent également varier en fonction du sous-type

spécifique trouvé chez un individu donné. En particulier chez les patients atteints de PINS qui présentent une fibrose à la biopsie, il peut y avoir un épaississement péri-bronchovasculaire avec des signes de bronchectasie et de bronchiolectasie qui se trouvent généralement dans les zones d'opacités en verre dépoli [35].

En outre, bien que la présence du rayon de miel dans la PINS a été identifiée chez 0 à 16 % des patients dans différentes séries, le rayon de miel ne constitue pas la caractéristique radiologique prédominante de cette affection, alors que les opacités en verre dépoli sont plus représentatives et la distribution de ces opacités est souvent symétrique avec une atteinte des zones moyennes et inférieures ou des zones inférieures seules, alors que la région sous-pleurale peut être épargnée [37].

Contrairement à la PINS, la PIC s'accompagne de différents signes radiologiques. Le rayon de miel est une caractéristique plus spécifique de la PIC, définie comme des espaces aériens groupés, typiquement de 3 à 10 mm, avec des parois bien définies. Il est présent chez 88 % des patients, voire plus, chez qui les kystes s'agrandissent progressivement et deviennent étendus (Figure 23) [38]. Bien que l'on puisse trouver des opacités en verre dépoli dans la PIC, cette caractéristique est souvent localisée et elle est probablement liée à une distorsion architecturale d'un point de vue histologique, signifiant le développement d'une fibrose microscopique [33]. Les caractéristiques de la PIC comprennent également un épaississement interlobulaire et plus fréquemment un épaississement intralobulaire [39]. En outre, la distorsion architecturale du parenchyme pulmonaire, associée à des bronchectasies et bronchiolectasies de traction et à un emphysème cicatriciel, est fréquente.

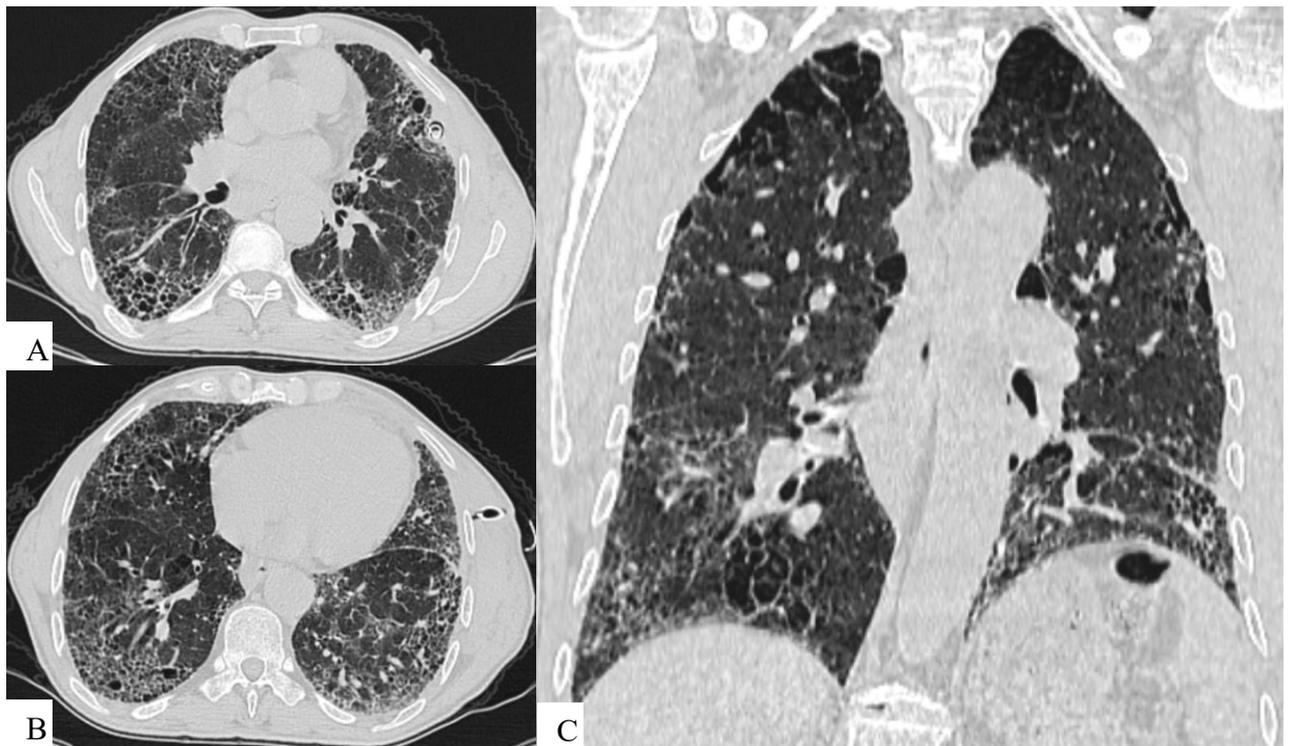


Figure 23 : TDM thoracique en fenêtre parenchymateuse en coupes axiales (A, B) et coronale (C) : Images en rayon de miels périphériques, diffuses en bilatéral, plus marquées au niveau des bases associées à des réticulations sous pleurales diffuses en bilatéral ainsi que quelques bronchectasies par traction en faveur d'une pneumopathie interstitielle diffuse avec pattern de «**PIC**».

B. Pneumopathie d'hypersensibilité (PHS)

La PHS est une maladie inflammatoire et/ou fibrotique qui affecte le parenchyme pulmonaire et les petites voies respiratoires. Elle résulte généralement d'une réaction à médiation immunitaire provoquée par un antigène inhalé chez les personnes sensibles [40].

Historiquement, la PHS était appelée "alvéolite allergique extrinsèque" et classée en trois catégories : aiguë, subaiguë ou chronique. Cependant, ces catégories ne sont pas faciles à délimiter et leur définition a été variable et arbitraire dans de nombreuses études. Étant donné que la présence d'une fibrose radiologique ou histologique est le principal déterminant du pronostic [41], le comité des lignes directrices a décidé de classer la PHS en deux catégories : fibrotique (c'est-à-dire mixte inflammatoire et fibrotique ou purement fibrotique) ou non fibrotique (c'est-à-dire purement inflammatoire), compte tenu de la plus grande utilité clinique de cette stadification.

Pour la PHS non fibrotique (tableau 3), nous utilisons les descriptions consensuelles des changements inflammatoires souvent réversibles établies dans la littérature [42]. Pour la PHS fibrotique (tableau 4), nous proposons une nouvelle approche qui intègre les résultats scanographiques précédemment décrits comme PHS chronique [43] et des données récentes sur l'impact diagnostique de plusieurs modèles radiologiques [44].

Cette nouvelle approche permet donc de distinguer trois sous types pour chaque catégorie [40] :

- ✓ Aspect fortement évocateur de PHS = PHS typique
- ✓ Aspect moins évocateur, moins fréquemment signalé mais compatible = aspect compatible avec PHS
- ✓ Aspect ni évocateur ni compatible = aspect indéterminé

Plusieurs études ont rapporté que l'opacité en verre dépoli était une caractéristique commune à la PINS et aux cas de PHS [45].

Bien que jusqu'à 34 % des cas de PINS ont présenté des zones lobulaires d'atténuation en mosaïque, cette caractéristique semble être plus spécifique de la PHS (figure 24), tandis que l'épargne sous-pleurale serait plus évocatrice de la PINS. D'autres caractéristiques distinctives de PHS, telles que la distribution centrolobulaire des opacités en verre dépoli et des réticulations prédominantes dans des zones supérieures, ont été proposées mais ne sont pas standardisées dans tous les cas [46].

En résumé, la présence des opacités en verre dépoli prédominantes, de l'épargne sous-pleurale avec ou sans bronchectasie de traction, suggèrent un Pattern de PINS [10].

Pattern CT	PHS typique	Compatible avec PHS	Indéterminé pour PHS
Description	Au moins 1 anomalie TDM indiquant une Infiltration parenchymateuse + au moins 1 anomalie indiquant une atteinte bronchiolaire	non spécifiques	Non applicable
Anomalies TDM	<p>Infiltration parenchyme</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verre dépoli - Atténuation en mosaïque <p>Atteinte des PVA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nodules centro-lobulaires flous - Piégeage aérien 	<p>Infiltration parenchyme</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verre dépoli - Condensation - Lésions kystiques pulmonaires <p>Atteinte des PVA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Piégeage expiratoire 	Non applicable
Distribution	Distribution diffuse cranio-caudale	Distribution cranio-caudale diffuse (variante prédominance LI) Distribution axiale diffuse (variante péri bronchovasculaire)	

Tableau 3 : Caractéristiques radiologiques de la PHS non fibrosante

Pattern CT	PHS typique	Compatible avec PHS	Indéterminé pour PHS
Description	Au moins 1 anomalie TDM indiquant une Infiltration fibrosante du parenchyme + au moins 1 anomalie indiquant une atteinte bronchiolaire	Infiltration fibrosante du parenchyme mais dont la distribution de la fibrose diffère de la forme typique Doit s'associer aux signes d'atteinte des PVA	Infiltration fibrosante isolée du parenchyme
Anomalies TDM	<p>Infiltration fibrosante du parenchyme</p> <ul style="list-style-type: none"> - Opacités linéaires, réticulations - Bronchectasies de traction - RDM <p>Atteinte des PVA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nodules centrolobulaires flous - Piégeage expiratoire - Aspect de 3 densités 	<p>Infiltration fibrosante du parenchyme</p> <ul style="list-style-type: none"> - PIC certaine - VD étendus superposés à des signes de fibrose - Condensation <p>Atteinte des PVA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nodules flous centrolobulaires - Piégeage expiratoire - Aspect de 3 densités 	<ul style="list-style-type: none"> - PIC certaine - PIC probable - PIC indéterminée - PINS fibrosante - PO - Scanner indéterminé
Distribution	Distribution cranio-caudale au hasard Distribution axiale au hasard	Distribution cranio-caudale possible prédominance supérieure Distribution axiale sous pleurale ou péri bronchovasculaire)	

Tableau 4 : Caractéristiques radiologiques de la PHS fibrosante

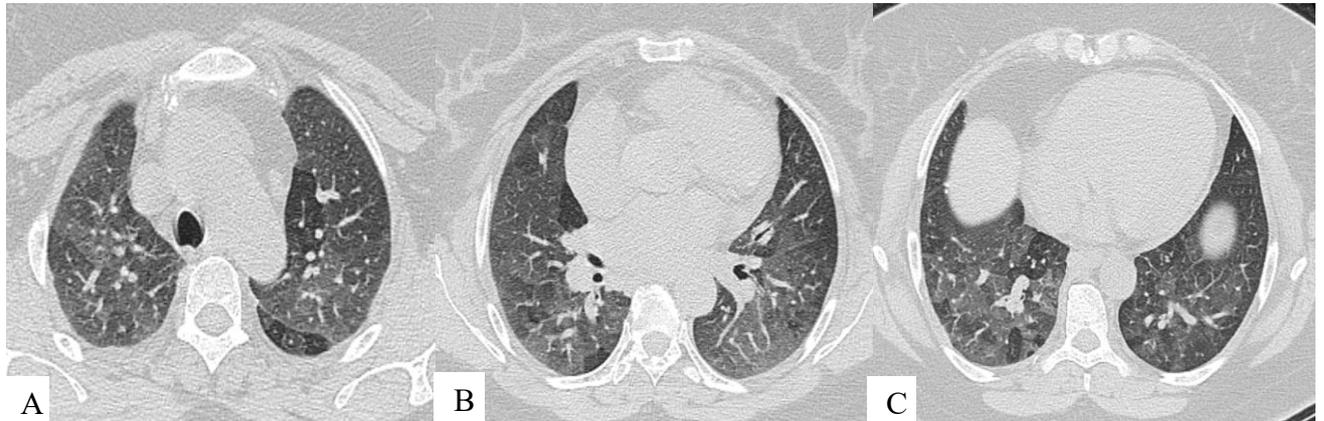


Figure 24 : TDM thoracique en fenêtre parenchymateuse en coupes axiales (A, B, C) : plages de verre dépoli diffuses aux 02 hémichamps pulmonaires sans gradient apico-basal associées à des plages en hyperclaretés en rapport avec un piégeage aérique multi-lobulaires et multi-lobaires avec intervalle de parenchyme pulmonaire sain réalisant l'aspect en « **fromage de tête** » en rapport avec **une pneumopathie d'hypersensibilité**.

X. Traitement

Environ 1/3 des patients ayant une PINS répondent objectivement au traitement ; la majorité reste stable. Il est néanmoins difficile de donner des recommandations thérapeutiques en l'absence d'essai contrôlé. Le traitement repose sur une corticothérapie générale associée d'emblée ou dans un deuxième temps, en fonction de la sévérité du retentissement fonctionnel respiratoire, à un agent immunosuppresseur, qui pourra être le cyclophosphamide ou l'azathioprine [3].

Dans la seule étude prospective publiée par Kondoh et al [47], portant sur 12 patients avec un protocole utilisant la méthylprednisolone par voie intraveineuse à 1 g/j 3 jours par semaine pendant 4 semaines avec un relais par prednisone à 20 mg tous les 2 jours et cyclophosphamide oral à 1-2 mg/kg/j pendant 1 an. Après 1 an de traitement, 8 cas s'étaient améliorés, 4 cas étaient restés stables et aucun ne s'était aggravé.

Par extrapolation des résultats obtenus dans les connectivites avérées, le mycophénolate mofétil pourrait être privilégié en présence d'un contexte auto-immun [48]. Aucune donnée n'est actuellement disponible sur l'efficacité du rituximab dans les PINS idiopathiques, mais certaines données rétrospectives sont encourageantes dans le cadre des connectivites différenciées [49]. Une éviction est indispensable en cas d'exposition environnementale ou médicamenteuse. La transplantation pulmonaire doit être envisagée en cas d'échec du traitement médical [3].

XI. Pronostic

Le pronostic de la PINS est globalement favorable par rapport à celui de la PIC, bien qu'il y ait un taux de mortalité d'environ 20 % à 5 ans [15]. Dans le rapport 2008 de l'ATS sur 67 cas de PINS, des taux de survie à 5 et 10 ans de 82 % et 73 %, respectivement, ont été rapportés [9]. Le pronostic de la PINS idiopathique est similaire à celui de la PINS secondaire au connectivite [50].

Les caractéristiques histopathologiques lors de la présentation initiale permettent non seulement de confirmer le diagnostic de PINS, mais aussi d'évaluer le pronostic.

Travis et al. ont examiné les caractéristiques histologiques de biopsies pulmonaires ouvertes réalisées chez 101 patients atteints de PII. Ils ont comparé les taux de survie et ont constaté que parmi les patients identifiés comme ayant une PINS (29/101), les patients ayant une histologie cellulaire (7/29), comparés à ceux ayant une maladie fibrosante (22/29), avaient une meilleure survie à 5 ans (100 % contre 90 %) et à 10 ans (100 % contre 35 %), respectivement. Bien que les patients atteints de PINS fibrosante aient de moins bons résultats que ceux atteints de PINS cellulaire, mais ils avaient de meilleurs taux de survie qu'une cohorte de FPI à 5 (90% vs 43%) et à 10 ans (35% vs 15%) [32].

Le suivi longitudinal des tests de la fonction pulmonaire constitue un outil efficace d'évaluation du pronostic au fil du temps. Les changements dans les valeurs spirométriques sont des marqueurs utiles de la survie et ont été étudiés spécifiquement chez les patients atteints de PINS. On a constaté qu'une baisse de 15 % de la DLCO sur 12 mois était associée à la mortalité [51].

Les mesures de la DLCO sont toutefois variables. La CVF est une mesure plus fiable et reproductible. Une chute de la CVF de plus de 10 % au cours des 6 à 12 mois de suivi a été indépendamment associée à la mortalité [52].

Au moment du diagnostic, l'histologie est le meilleur indicateur du pronostic ; cependant, les changements dans la spirométrie l'emportent parfois sur la valeur pronostique du sous-type histologique. Les patients qui présentent une baisse de la CVF > 10% ou de la DLCO > 15% inexpliquée par d'autres causes (par ex. infection, hypertension pulmonaire) doivent être considérés pour une intensification du traitement et/ou une transplantation pulmonaire [15].

CONCLUSION

La PINS est la PID la plus fréquente après la FPI. Malgré quelques différences épidémiologiques (prédominance féminine, pas de lien avec le tabac), la clinique, la spirométrie et le LBA ne sont pas discriminants.

En revanche la PINS se distingue de la FPI par des caractéristiques histologiques propres (inflammation et/ou fibrose de distribution relativement homogène sans important remodelage architectural), une meilleure réponse aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs, et un meilleur pronostic.

En imagerie, le signe TDM prédominant est le verre dépoli, de topographie basale, généralement bilatérale et symétrique, avec dans 20 % des cas un respect des zones sous-pleurales. Ce verre dépoli peut être isolé (PINS « cellulaire ») ou le plus souvent associé à des réticulations et une distorsion architecturale plus ou moins marquée (PINS « fibrosante »), notamment des bronchectasies de traction proximales. Les lésions TDM de PINS ont une distribution classiquement plus homogène que dans la PIC, et le rayon de miel y est généralement absent. Les lésions radiologiques de PINS ont en règle une évolutivité plus lente que les lésions de PIC.

L'aspect TDM des PINS manque globalement de spécificité, d'où un recours fréquent à la biopsie chirurgicale dans sa forme idiopathique.

À noter que des lésions de PINS peuvent également être associées aux connectivites, et ne requièrent dans ce cas pas de confirmation histologique.

RESUMÉ

RÉSUMÉ

Introduction : La pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) a été individualisée au sein des pneumopathies interstitielles diffuses sur des critères anatomopathologiques. Elle se manifeste principalement par une toux sèche et une dyspnée. Le lavage broncho-alvéolaire et la biologie sont aspécifiques. Le scanner thoracique permet de suspecter le diagnostic, mais c'est l'examen histologique d'une biopsie pulmonaire qui reste l'examen de référence et qui permet, de poser un diagnostic avec grande probabilité. Bien que le plus souvent idiopathique, la PINS peut se rencontrer dans diverses situations cliniques : connectivites, pneumopathie d'hypersensibilité chronique (PHS), pneumopathie médicamenteuse...

Objectifs : Décrire la séméiologie radiologique de la pneumopathie interstitielle non spécifique. Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histologiques, ainsi que les traitements appropriés et les aspects évolutifs des PINS à travers une série de 30 patients.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective de 30 cas de pneumopathie interstitielle non spécifique colligés aux services de radiologie et de pneumologie du CHU Hassan II de Fès, étalée sur une période de 4 ans (entre Janvier 2017 à Décembre 2020). Tous les patients ont bénéficié d'un bilan clinico-biologique exhaustif complété par un scanner thoracique (64 barrettes). Le diagnostic a été retenu en réunion de discussion multidisciplinaire en se basant sur ces données et sur le profil évolutif des patients. Étude statistique : réalisée par le logiciel SPSS version 10.

Résultat : Nous avons colligé 30 cas suivis pour PINS. L'âge moyen était de 49,5 ans, avec des extrémités allant de 26 à 70 ans. Une nette prédominance féminine a été notée (83% des cas). Une intoxication tabagique était trouvée dans 13 % des cas. La symptomatologie clinique était dominée par la dyspnée qui était présente chez 26 cas, une toux chez 19 patients et une douleur thoracique chez 4 cas et une fièvre chez seulement 1 patient. Un trouble ventilatoire restrictif était présent chez 87% des cas.

Les lésions scanographiques élémentaires étaient dominées par les réticulations intra-lobulaires chez 97 % des cas, présence de verre dépoli dans 83 % des cas, des bronchectasies chez 87 % et des lignes septales chez 80 % des cas. Le rayon de miel était présent chez et les micronodules dans 20 % des cas. Les anomalies étaient bilatérales avec une topographie basale prédominante chez 26 cas (87 %). La biopsie pulmonaire était réalisée chez 4 patients dont le résultat est revenu en faveur de PINS chez 2 patients et de PINS fibrosante chez 2 cas. La PINS était idiopathique chez 11 cas et associée à une connectivite chez 19 cas. Les étiologies étaient prédominées par la sclérodermie systémique retrouvé dans 11 cas, suivi du syndrome des anti-synthétases (4 cas), polyarthrite rhumatoïde (3 cas), syndrome de Gougerot Sjogren (2 cas), lupus érythémateux disséminé (1 cas). Une corticothérapie systémique était prescrite chez 26 patients et les immunosuppresseurs en deuxième intention chez 21 cas, 4 patients étaient perdus de vue n'ont pas reçu de traitement. L'évolution sous traitement était marquée par une nette amélioration clinique et radiologique chez 14 patients, une stabilité chez 8 patients et une aggravation chez 4 patient

Conclusion : Le diagnostic final de PINS repose sur une discussion multidisciplinaire réunissant cliniciens (pneumologues et internistes), radiologues et anatomopathologistes experts ; il est essentiel de faire le diagnostic différentiel avec une PIC vu que la majorité des patients présentant une PINS reste de meilleur pronostic et répond bien au traitement corticoïde.

Mots clés : PINS, TDM thoracique, PIC, connectivite.

ABSTRACT

Introduction: Nonspecific interstitial lung disease (NSIP) has been individualized within the diffuse interstitial lung diseases on pathological criteria. It is manifested mainly by a dry cough and dyspnea. Bronchoalveolar lavage and biology are aspecific. The thoracic CT scan allows the diagnosis to be suspected, but it is the histological examination of a lung biopsy that remains the reference examination and allows a diagnosis to be made with great probability. Although most often idiopathic, NSIP can occur in various clinical situations: connective tissue disease, chronic hypersensitivity pneumonitis, drug-induced pneumonitis, etc.

Objectives: To describe the radiological semiology of nonspecific interstitial lung disease. To describe the epidemiological, clinical and histological characteristics, as well as the appropriate treatments and the evolutionary aspects of NSIP through a series of 30 patients.

Materials and methods: This is a retrospective study of 30 cases of non-specific interstitial lung disease collected in the radiology and pneumology departments of the Hassan II University Hospital of Fez, spread over a period of 4 years (between January 2017 and December 2020). All patients underwent an exhaustive clinico-biological assessment completed by a chest CT scan (64 bars). The diagnosis was made in a multidisciplinary discussion meeting based on these data and on the patients' evolutionary profile. Statistical study: carried out with SPSS version 10 software.

Results: We collected 30 cases followed for NSIP. The mean age was 49.5 years, with extremes ranging from 26 to 70 years. A clear female predominance was noted (83% of cases). Smoking intoxication was found in 13% of cases. Clinical symptoms were dominated by dyspnea in 26 cases, cough in 19 patients, chest pain in 4 cases and fever in only 1 patient. A restrictive ventilatory disorder was present in 87% of cases.

Elemental scanographic lesions were dominated by intralobular reticulations in 97% of cases, presence of ground glass in 83% of cases, bronchiectasis in 87% and septal lines in 80% of cases. Honeycomb and micronodules were present in

20%. Abnormalities were bilateral with basal topography predominant in 26 cases (87%). Lung biopsy was performed in 4 patients and the result was in favor of cellular NSIP in 2 patients and fibrosing NSIP in 2 cases. NSIP was idiopathic in 11 cases and associated with a connective tissue disease in 19 cases. The etiologies were dominated by systemic scleroderma found in 11 cases, followed by anti-synthetase syndrome (4 cases), rheumatoid arthritis (3 cases), Gougerot Sjogren's syndrome (2 cases), systemic lupus erythematosus (1 case). Systemic corticosteroid therapy was prescribed in 26 patients and immunosuppressants in second intention in 21 cases, 4 patients were lost to follow-up and did not receive treatment. The evolution under treatment was marked by a clear clinical and radiological improvement in 14 patients, a stability in 8 patients and an aggravation in 4 patients.

Conclusion: The final diagnosis of NSIP relies on a multidisciplinary discussion between clinicians (pulmonologists and internists), radiologists and expert pathologists; it is essential to make the differential diagnosis with UIP as the majority of patients with NSIP have a better prognosis and respond well to corticosteroid treatment.

Key words: NSIP, chest CT, UIP, connective tissue disease.

BIBLIOGRAPHIE

1. HAMMIDI, S. La pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS). *Revue des Maladies Respiratoires*, 2017, vol. 34, p. A133.
2. VAN ZUYLEN, C., THIMMESCH, M., LEWIN, M., et al. Non-specific interstitial pneumonia: a rare clinical entity in adolescents. *Revue medicale de Liege*, 2019, vol. 74, no 4, p. 197-203.
3. NUNES, H., UZUNHAN, Y., PIVER, D., et al. Pneumopathie interstitielle non spécifique : la reconnaître et la prendre en charge. *La Lettre du pneumologue*, 2014, vol. 17, no 5, p. 160-164.
4. Sattler F, Nichols L, Hirano L, et al. Nonspecific interstitial pneumonitis mimicking *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ;156(3 Pt 1):912-917.
5. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/ fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:136-47.
6. Bjraker JA, Ryu JH, Edwin MK, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(01):199-203.
7. Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002;19(02):275-283.
8. Cottin V, Donsbeck AV, Revel D, Loire R, Cordier JF. Nonspecific interstitial pneumonia. Individualization of a clinicopathologic entity in a series of 12 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(04):1286-1293.
9. Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(12): 1338-1347.
10. TEOH, Alan KY et CORTE, Tamera J. Nonspecific interstitial pneumonia. In: *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. Thieme Medical Publishers, 2020. p. 184-201.
11. American Thoracic Society. American Thoracic Society/ European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:277- 304.

12. Nunes H, Schubel K, Magois E et al. Nonspecific interstitial pneumonia: survival is influenced by the underlying cause. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187: A1065.
13. Bush A, Nicholson AG. — Paediatric interstitial lung disease. In: *Interstitial Lung disease. European Respiratory Society Monograph*, 2009 (DOI: 10.1183/1025448x.ERM4609). *Eur Respir Mon*, 2009, 46, 319–354.
14. De Blic J, Abou T.— Pathologies infiltrantes diffuses, démarche diagnostique, étiologie et principes thérapeutiques, in *Médecine–Sciences Flammarion, Pneumologie Pédiatrique*. Flammarion, Paris, 2009, 329–339.
15. Belloli EA, Beckford R, Hadley R, et al.— Idiopathic non-specific interstitial pneumonia. *Respirology*, 2016, 21, 259–268.
16. Ryu YJ, Chung MP, Han J et al. Bronchoalveolar lavage in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias. *Respir Med* 2007; 101:655–60.
17. Veeraraghavan S, Latsi PI, Wells AU et al. BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 22:239–44.
18. 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.
19. Cottin V. Significance of connective tissue diseases features in pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22:273–80.
20. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet* 2012; 380:689–98.
21. COTTIN, V., LOIRE, R., CHALABREYSSE, L., et al. Pneumopathie interstitielle non spécifique : une nouvelle entité anatomoclinique au sein des pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques. *Revue des maladies respiratoires*, 2001, vol. 18, no 1, p. 25–33.
22. Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA 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
23. Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the

- international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:733–48.
24. Brauner.M, P.-Y. Brillet, N. Naggara, H. Ben Romdhane, T. Gille, D. Valeyre. Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques. EMC – Radiologie et imagerie médicale – cardiovasculaire – thoracique –cervicale, 1 Volume 32-464-A-16 2012.
 25. KIM TS, LEE KS, CHUNG MP et coll. : Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis : high resolution CT and pathologic findings. *AJR* 1998;777:1645–50.
 26. NAGAI S, KITAICHI M, ITOH H, NISHIMURA K, IZUMI T, COLBY TV : Idiopathic non-specific interstitial pneumonia/fibrosis : comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 1998 ;12:1010–9.
 27. ROMAGNOLI, M., AMALRIC, M., AHMED, E., et al. Cryobiopsies pulmonaires transbronchiques dans les pneumopathies interstitielles diffuses. *Âge (ans)*, 2015, vol. 60, no 61, p. 65.
 28. Sumikawa H, Johkoh T, Ichikado K et al. Usual interstitial pneumonia and chronic idiopathic interstitial pneumonia: analysis of CT appearance in 92 patients. *Radiology* 2006 ;241:258–66.
 29. Flaherty KR, Travis WD, Colby TV et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ;164 :1722–7.
 30. Monaghan H, Wells AU, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Nicholson AG. Prognostic implications of histologic patterns in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 2004 ;125 :522–6.
 31. Daniil ZD, Gilchrist FC, Nicholson AG, et al. A histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 ;160:899–905.
 32. Travis WD, Matsui K, Moss J, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol*. 2000 ;24:19–33.

33. ELLIOT, Tracy L., LYNCH, David A., NEWELL JR, John D., et al. High-resolution computed tomography features of nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Journal of computer assisted tomography*, 2005, vol. 29, no 3, p. 339–345.
34. MINK, Steven N. et MAYCHER, Bruce. Comparative manifestations and diagnostic accuracy of high-resolution computed tomography in usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2012, vol. 18, no 5, p. 530–534.
35. Akira M, Inoue G, Yamamoto S, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: findings on sequential CT scans of nine patients. *Thorax* 2000 ; 55:854–859.
36. Lynch DA, Travis WD, Muller NL, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology* 2005 ; 236:10–21.
37. Mueller-Mang C, Grosse C, Schmid K, et al. What every radiologist should know about idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics* 2007 ; 27:595–615.
38. Nishimura K, Kitaichi M, Takateru I, et al. Usual interstitial pneumonia: histologic correlation with high resolution CT. *Radiology* 1992 ; 182:337–342.
39. MacDonald SLS, Rubens M, Hansell DM, et al. Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia: comparative appearances and diagnostic accuracy of thin-section CT. *Radiology* 2001 ; 221:600–605.
40. RAGHU, Ganesh, REMY-JARDIN, Martine, RYERSON, Christopher J., et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults: an official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2020, vol. 202, no 3, p. e36–e69.
41. Churg A, Muller NL, Flint J, Wright JL. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol* 2006 ;30 :201–208.
42. Tateishi T, Ohtani Y, Takemura T, Akashi T, Miyazaki Y, Inase N, et al. Serial high-resolution computed tomography findings of acute and chronic hypersensitivity pneumonitis induced by avian antigen. *J Comput Assist Tomogr* 2011;35:272–279.

43. Chung JH, Montner SM, Adegunsoye A, Oldham JM, Husain AN, Vij R, et al. CT findings associated with survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Radiol* 2017;27:5127–5135.
44. Salisbury ML, Gross BH, Chughtai A, Sayyoub M, Kazerooni EA, Bartholmai BJ, et al. Development and validation of a radiological diagnosis model for hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2018 ;52 :1800443.
45. Mehrian P, Cheraghvandi A, Droudnia A, et al. Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)/overlap or distinct entity: a case report from the National Research Institute of Tuberculosis and Lung Disease (NRITLD). *Caspian J Intern Med* 2014 ;5(02): 118–122.
46. Dias OM, Baldi BG, Pennati F, et al. Computed tomography in hypersensitivity pneumonitis: main findings, differential diagnosis and pitfalls. *Expert Rev Respir Med* 2018 ;12(01):5–13.
47. Kondoh Y, Taniguchi H, Yokoi T et al. Cyclophosphamide and low-dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2005 ;25:528–33.
48. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2013 ;40:640–6.
49. Keir GJ, Maher TM, Hansell DM et al. Severe interstitial lung disease in connective tissue disease: rituximab as rescue therapy. *Eur Respir J* 2012 ;40:641–8.
50. Park JH, Kim DS, Park IN, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, Colby TV. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 705–11.
51. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, Veeraraghavan S, Hansell DM, Wells AU. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 531–7.
52. Jegal Y, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Do Lee S, Koh Y, Kim WS, Kim WD, Lee JS, Travis WD et al. Physiology is a stronger predictor of survival than

pathology in fibrotic interstitial pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 171: 639-44.