



Les pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques : classification et démarche diagnostique



Rev Med Suisse 2010; 6: 2222-7

**T. Rochat
J.-C. Pache**

Pr Thierry Rochat
Service de pneumologie
Dr Jean-Claude Pache
Service de pathologie clinique
HUG, 1211 Genève 14
thierry.rochat@hcuge.ch
jean-claude.pache@hcuge.ch

Idiopathic interstitial pneumonia: classification and diagnostic work-up

Idiopathic interstitial pneumonias represent a group of complex lung diseases among which the most frequent types are idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), idiopathic non-specific interstitial pneumonia (idiopathic NSIP), and cryptogenic organizing pneumonia (COP). Clinicians may rely on a precise classification of these diseases from an America-European consensus that has been published in 2002. However it appears that diagnosis should always be confirmed by a multidisciplinary team discussion with experience in the field. There are generally tremendous prognostic and therapeutic implications for the patient.

Les pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques représentent un groupe complexe de maladies dont les plus fréquentes sont la fibrose pulmonaire idiopathique, la pneumopathie interstitielle non spécifique ou NSIP, et la pneumopathie organisée cryptogénique ou COP. Une classification rigoureuse résultant d'un consensus américano-européen de 2002 permet de s'y retrouver. Cependant, le diagnostic devrait toujours être confirmé par une consultation multidisciplinaire habituée à ce type de pathologie. Les conséquences pronostiques et thérapeutiques pour le patient sont souvent considérables.

INTRODUCTION

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) d'origine non infectieuse représentent un ensemble de maladies pulmonaires très diverses mais qui entrent souvent dans le diagnostic différentiel les unes des autres. Elles ont en commun de devoir être évaluées par le CT-scan thoracique à haute résolution, les examens fonctionnels respiratoires, l'analyse de la cellularité du liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA), la recherche d'auto-anticorps dans le sérum et la discussion d'une éventuelle biopsie pulmonaire.

Le sujet est à première vue compliqué pour le non-spécialiste, mais les efforts de classification comme celui qui est présenté

à la **figure 1** permettent de s'orienter. On distingue ainsi d'une part un certain nombre de PID d'origine exogène (pneumoconioses, pneumopathies médicamenteuses, alvéolite allergique) ou liées à une maladie systémique (collagénoses, sarcoïdose, histiocytose de Langerhans, etc.) et d'autre part des PID considérées comme «idiopathiques», c'est-à-dire non liées à une cause externe ou à une maladie systémique.

Les sociétés savantes (American Thoracic Society/ATS et European Respiratory Society/ERS) ont publié en 2002 un document de consensus¹ qui définit précisément sept types de PID idiopathiques, qui apparaissent également sur la **figure 1**.

Ces PID idiopathiques sont caractérisées chacune par leur clinique et surtout par une histopathologie différente. Le **tableau 1** donne le nom de chacune de ces maladies dans la terminologie française, accompagné de son abréviation dans la terminologie anglaise. La deuxième colonne indique pour chaque entité clinique le type histopathologique selon la terminologie anglaise avec son abréviation. Plusieurs revues extensives excellentes ont été publiées sur ce sujet.^{2,3}

La complexité des pneumopathies interstitielles vient en partie de ce que ces divers types histopathologiques se retrouvent aussi dans les PID secondaires ou les PID associées aux collagénoses. Ainsi typiquement, une histologie de type UIP (usual interstitial pneumonia) ne se retrouve pas seulement dans la fibrose idiopathique, mais peut aussi se retrouver dans les différentes formes de collagénose, dans l'asbestose, dans des pneumopathies d'origine médicamenteuse, ou dans le stade terminal d'une alvéolite allergique comme l'illustre la **figure 2**. Le **tableau 2** indique les différentes maladies qui peuvent correspondre à un même type histopathologique.



Pneumopathies interstitielles diffuses (PID)

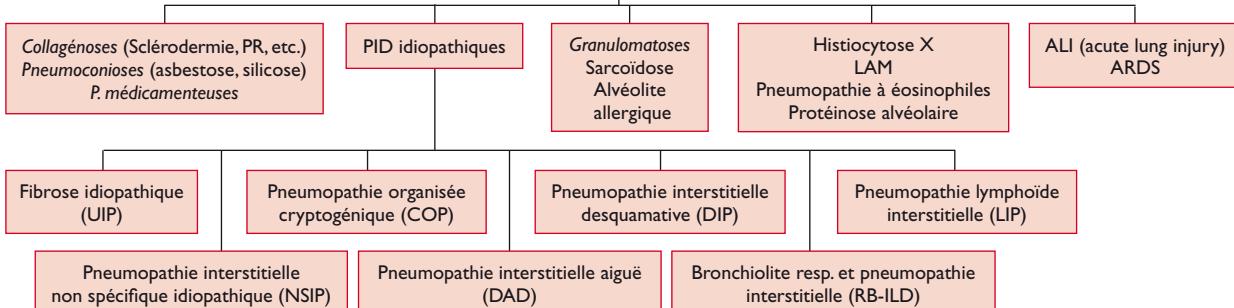


Figure 1. Classification des pneumopathies interstitielles diffuses

ARDS: syndrome de détresse respiratoire aigu.

Dans cet article, nous nous proposons de revoir brièvement les caractéristiques des différentes PID idiopathiques en mettant l'accent sur les plus fréquentes d'entre elles.

Tableau 1. Nomenclature des pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques et leurs correspondances histopathologiques

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

FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE

La fibrose pulmonaire idiopathique est la plus fréquente des PID idiopathiques. Elle survient à une moyenne d'âge de 65 ans avec une dyspnée d'effort d'installation progressive. La présence de râles fins aux deux bases (râles inspiratoires imitant le bruit du «velcro») est constante. Le lavage broncho-alvéolaire montre une élévation anormale des neutrophiles, généralement de quelques pour cent seulement, associée parfois à une légère élévation des éosinophiles. Dans environ 50% des cas, l'image est suffisamment caractéristique au CT pour que l'on puisse renon-

Tableau 2. Types histopathologiques et leurs diagnostics différentiels cliniques

UIP

- Fibrose idiopathique
- Collagénoses: polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, etc.
- Asbestose
- Alvélite allergique chronique
- Pneumopathie médicamenteuse

NSIP

- NSIP idiopathique
- Collagénoses: sclérodermie, polymyosite, polyarthrite rhumatoïde, etc.
- Alvélite allergique
- Pneumopathie médicamenteuse

OP

- Pneumopathie organisée cryptogénique (COP)
- Collagénoses: polyarthrite rhumatoïde, polymyosite, sclérodermie, etc.
- Alvélite allergique
- Pneumopathie médicamenteuse
- Pneumopathie actinique (cancer du sein)
- Phase d'organisation de la pneumopathie interstitielle aiguë idiopathique

DAD

- Pneumopathie interstitielle aiguë idiopathique (AIP)
- Acute lung injury (ALI), syndrome de détresse respiratoire aigu (ARDS)
- Syndrome de pneumonie idiopathique après greffe de moelle

LIP

- Pneumopathie interstitielle lymphocytaire (LIP) idiopathique
- Collagénoses: syndrome de Sjögren, etc.
- Immunodéficience: VIH, immunodéficience commune variable

RB-ILD

- Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle (RB-ILD)

DIP

- Pneumopathie interstitielle desquamative (DIP)

Pneumopathie interstitielle de type UIP «usual interstitial pneumonia»

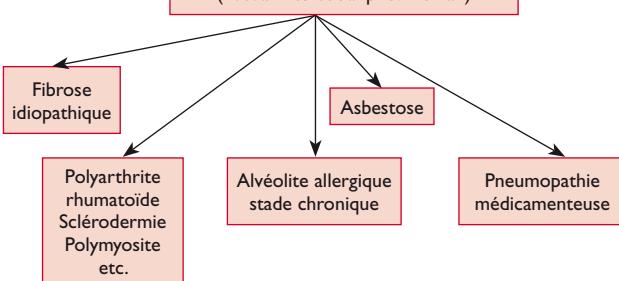


Figure 2. Représentation schématique du diagnostic différentiel du type histologique: usual interstitial pneumonia (UIP)

cer à une biopsie pulmonaire pour vérifier le diagnostic. Il s'agit d'opacités réticulaires avec épaississement des septa interlobulaires prédominant aux bases et en périphérie. Ces opacités réalisent souvent un aspect pseudo-kystique dit «en rayon de miel» dans les régions sous-pleurales, aspect qui est caractéristique de la maladie. A l'inverse, les opacités dites «en verre dépoli» sont rares. L'ensemble conduit à une perte de volume des lobes inférieurs et à une distorsion des scissures, ainsi qu'à des bronchiolectasies et bronchectasies de traction. Dans une bonne proportion des cas, les images radiologiques ne sont pas assez caractéristiques pour qu'un diagnostic puisse être retenu sans devoir recourir à une biopsie pulmonaire. L'image histopathologique est alors celle d'une *usual interstitial pneumonia – UIP* comme illustrée sur la **figure 3**. Même documenté par la biopsie, le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique ne pourra être retenu que si une asbestose (anamnèse, recherche de corps asbestosiques dans le LBA), une pneumopathie médicamenteuse ou une collagénose auront été exclues.

Il n'existe pas de traitement efficace de la fibrose pulmonaire idiopathique actuellement. On recommande généralement un essai thérapeutique combinant de la prednisone (0,2 mg/kg/j), de l'azathioprine (1,5 à 2 mg/kg/j) et de la N-acétylcystéine (3x600 mg/j). De nombreux essais contrôlés utilisant des substances telles que le gamma-interféron, le bosentan, la pirfénidone, l'étanercept ont été récemment conduits avec des résultats négatifs ou très mitigés.⁴ Chez les patients de moins de 65 ans, une évaluation en vue d'une transplantation pulmonaire doit être rapidement discutée.

Plusieurs travaux récents attirent l'attention sur la fréquence augmentée de maladie coronarienne dans la fibrose pulmonaire idiopathique.⁵ Par ailleurs, certains cas peuvent aller de pair avec une hypertension pulmonaire précapillaire hors de proportion avec l'hypoxémie causée par la maladie.⁶ Enfin, parfois peut survenir une exacerbation aiguë de la maladie et cette situation très particulière fait l'objet d'un autre article dans ce même numéro de la *Revue Médicale Suisse*.

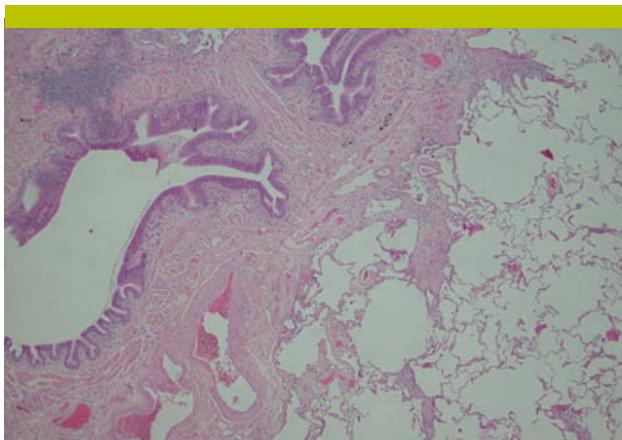


Figure 3. Histopathologie de type UIP (usual interstitial pneumonia): l'atteinte fibrosante du poumon est hétérogène dans l'espace

Observez à gauche la fibrose dense, ancienne, alors que, à droite, la structure alvéolaire est intacte.

PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE NON SPÉCIFIQUE (NSIP) IDIOPATHIQUE

Contrairement à ce que son nom pourrait suggérer, la NSIP idiopathique n'est pas un fourre-tout ou une entité mal définie, mais bien une maladie que des travaux récents cherchent à bien individualiser. Ainsi, un groupe d'experts a récemment tenté de préciser les contours de cette affection.⁷

Par rapport à la fibrose pulmonaire idiopathique, la NSIP idiopathique survient en moyenne plus tôt dans la vie (45 à 50 ans), les signes généraux sont plus fréquents (par exemple perte de poids) et les râles fins à l'auscultation sont un peu moins constants. Le début est moins insidieux, mais dans certains cas le délai jusqu'au diagnostic peut prendre de nombreux mois. Contrairement à la fibrose idiopathique, le LBA peut montrer une augmentation anormale des lymphocytes dans la moitié des cas.

Le CT à haute résolution peut montrer des opacités réticulaires qui, comme dans la fibrose idiopathique, prédominent aux bases, ainsi que des bronchectasies et bronchiolectasies de traction. A la différence de la fibrose idiopathique cependant, les images en verre dépoli sont fréquentes (44% des cas dans la série mentionnée plus haut) alors que les images «en rayon de miel» sont rares (5% des cas). La présence de bronchiolectasies de traction au sein de plages de verre dépoli est caractéristique et doit faire évoquer le diagnostic. La distribution des lésions peut prédominer dans les zones périphériques, comme dans la fibrose idiopathique, mais dans plus de la moitié des cas elle est au contraire diffuse ou centrale et on note même dans 21% des cas une épargne des régions sous-pleurales.⁷

L'image radiologique ne peut pas, contrairement à certains cas de fibrose idiopathique, être retenue comme formellement diagnostique de NSIP et il est recommandé de considérer une biopsie pulmonaire dans tous les cas. L'image histopathologique de type NSIP est illustrée à la **figure 4**.

Parmi 193 cas présentés au groupe d'experts mentionné plus haut comme NSIP idiopathique, seuls 67 ont été finalement retenus pour ce diagnostic par consensus.⁷ Ces 67 cas

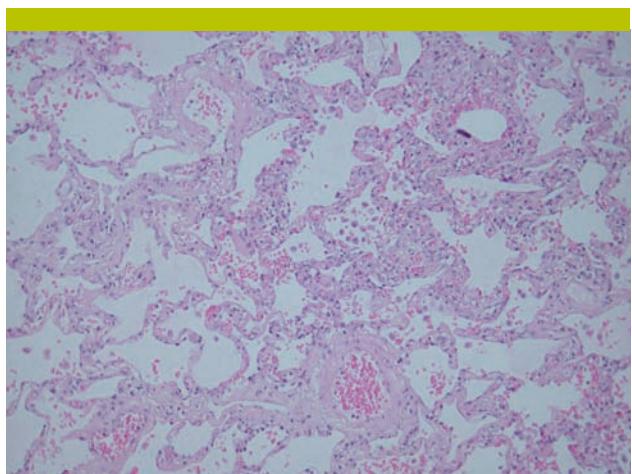


Figure 4. Histopathologie de type NSIP (non-specific interstitial pneumonia)

L'atteinte fibrosante des septa alvéolaires est ici homogène: notez que ces derniers sont épais de façon régulière.



avaient tous une biopsie montrant une histologie considérée comme certaine/probable par le pathologiste, alors que seuls 51 cas étaient considérés comme certains/probables par le radiologue isolément et 59 comme certains/probables par le pneumologue isolément. Inversement, 38 cas que le pathologiste seul aurait considéré comme certains/probables étaient exclus du diagnostic par le consensus du groupe d'experts. Ce travail souligne la difficulté du diagnostic et la nécessité de le faire confirmer dans tous les cas par une consultation multidisciplinaire habituée à cet exercice. Les diagnostics alternatifs les plus souvent retenus parmi les cas exclus étaient des alvéolites allergiques, des pneumonies organisées cryptogéniques (ou COP, cf. ci-dessous) et des fibroses idiopathiques. Enfin, il faut se souvenir que la NSIP d'origine médicamenteuse ou associée à une collagénose est plus fréquente que la NSIP idiopathique. Il n'est pas rare que la NSIP soit la première manifestation d'une collagénose dont les manifestations extrathoraciques sont encore à venir.⁸

Il n'existe pas de traitement codifié pour la NSIP idiopathique, mais les experts recommandent un traitement d'attaque de prednisone à la dose de 0,75 à 1,0 mg/kg/j complété après 4 à 6 semaines par l'introduction d'azathioprine qui permet de diminuer la dose de prednisone.² Le traitement est ajusté à la réponse clinique mais doit se poursuivre généralement sur une durée d'une, voire de plusieurs années.

PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE AIGUË IDIOPATHIQUE (AIP)

Elle correspond à la dénomination ancienne de syndrome de Hamman-Rich et représente une forme rapidement progressive de fibrose pulmonaire idiopathique. Il y a en moyenne trois semaines entre les premiers symptômes et le diagnostic. L'histologie sous-jacente est celle d'un dommage alvéolaire diffus (DAD). On retrouve la même histologie dans les pneumopathies interstitielles aiguës secondaires à un sepsis, un polytraumatisme ou d'autres causes externes et désignées alors, selon un consensus américano-européen publié en 1994, sous le nom de *acute lung injury – ALI* ou de syndrome de détresse respiratoire aigu – ARDS d'après la gravité de l'atteinte des échanges gazeux (ALI = PaO₂/FIO₂ < 300 mmHg/40 kPa. ARDS = PaO₂/FIO₂ < 200 mmHg/27 kPa, avec une pression capillaire pulmonaire bloquée < 18 mmHg).⁹ L'évolution clinique et l'aspect radiologique sont semblables à celle d'un ALI/ARDS. La ventilation mécanique est généralement nécessaire et la mortalité supérieure à 50%.

PNEUMOPATHIE ORGANISÉE CRYPTOGÉNIQUE (COP)

Le terme de «cryptogénique» est équivalent à celui de «idiopathique». Son inclusion dans les PID est sur le plan formel un peu discutable car il s'agit avant tout d'une pathologie de type intra-alvéolaire caractérisée par un remplissage des alvéoles, canaux alvéolaires et bronchioles terminales par du tissu conjonctif composé de fibroblastes et de collagène. L'architecture pulmonaire reste préservée

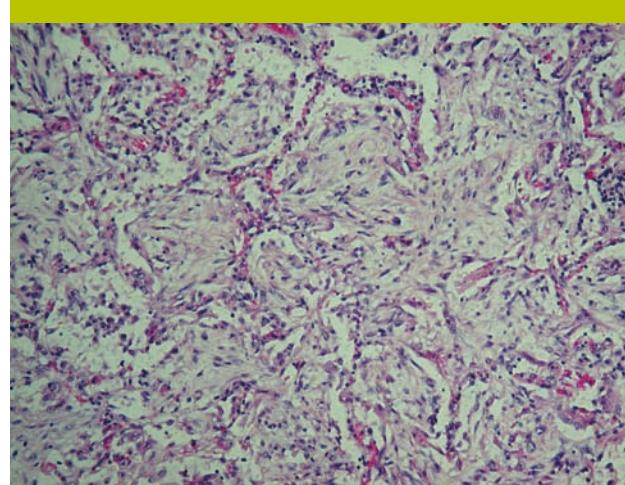


Figure 5. Histopathologie de type COP (cryptogenic organizing pneumonia)

L'atteinte fibrosante est localisée à l'intérieur des espaces aérés alvéolaires sous forme de bourgeons fibro-prolifératifs appelés corps de Masson.

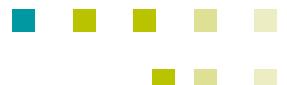
et il n'y a pas de distorsion des structures pulmonaires. Une telle histologie est illustrée à la figure 5. Cette entité a été décrite en 1985 sous le nom de BOOP (*bronchiolitis obliterans and organizing pneumonia*), une dénomination qui doit être abandonnée aujourd'hui en raison du poids qu'elle donne à la notion de bronchiolite alors qu'il s'agit avant tout d'une pathologie du parenchyme pulmonaire.

La traduction radiologique se fait sous la forme d'opacités de type alvéolaire, imitant des foyers de pneumonie multiples, souvent périphériques et jouxtant la plèvre ou alors répartis le long des axes broncho-vasculaires. Il s'y associe des opacités réticulo-nodulaires non spécifiques et de fréquentes opacités en verre dépoli. Une autre caractéristique est le caractère occasionnellement migrateur de ces lésions, certains foyers se résolvant spontanément alors que de nouveaux foyers apparaissent.

Le patient se présente souvent avec une clinique de «pneumonies» récidivantes malgré de multiples traitements antibiotiques, avec un syndrome inflammatoire et des symptômes généraux. Il y a parfois une hypoxémie importante. Le LBA montre le plus souvent une formule «panachée», non spécifique, avec augmentation des neutrophiles, des éosinophiles et des lymphocytes. La bronchoscopie est ici impérative pour exclure une infection.

Le diagnostic formel se fait par biopsie pulmonaire, mais la réponse au traitement par corticostéroïdes est souvent si spectaculaire qu'il est licite de faire un traitement d'épreuve après avoir exclu une cause infectieuse par un lavage broncho-alvéolaire. Il est aussi essentiel de se souvenir que la présentation clinico-radiologico-histologique de pneumopathie organisée est identique lorsqu'elle est secondaire à une cause médicamenteuse ou lorsqu'elle survient en association avec une collagénose. De plus, la même pathologie a été associée à une réaction post-actinique lors de la radiothérapie du cancer du sein.

Le traitement consiste en l'administration de prednisone à la dose 0,75 mg/kg/j pendant quatre semaines suivie d'une diminution très progressive de la dose sur une période de



six mois selon un schéma empirique proposé par le groupe français de recherche sur les maladies orphelines.¹⁰ L'amélioration clinique fonctionnelle et radiologique doit survenir très rapidement (une à deux semaines) faute de quoi le diagnostic doit être remis en question, particulièrement s'il n'y a pas eu de vérification histopathologique. Les récidives ne sont pas rares, particulièrement lorsque la prednisone passe en dessous du seuil de 20 mg/j, et nécessitent un réajustement du traitement. La guérison sans séquelle est obtenue dans la plupart des cas.

PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE LYMPHOÏDE (LIP) IDIOPATHIQUE

La LIP idiopathique est une affection très rare,¹¹ alors que la LIP secondaire est plus fréquente, associée à une collagénose, en particulier au syndrome de Sjögren, ainsi qu'à une déficience immunitaire, en particulier l'infection VIH et l'immunodéficience commune variable. L'histopathologie est celle d'un infiltrat lymphoïde dense des septa alvéolaires (lymphocytes, plasmocytes, histiocytes) avec la présence de follicules lymphoïdes. Il existe souvent une hyperplasie des pneumocytes de type II, une distorsion de l'architecture pulmonaire et la constitution de pseudo-kystes. Le pathologiste se doit d'exclure un lymphome pulmonaire de bas grade du BALT (*bronchial associated lymphoid tissue*).

Au CT-scan, les images caractéristiques sont des micronodules centro-lobulaires et sous-pleuraux, associés à un épaississement des septa interlobulaires et de l'interstice péri-broncho-vasculaire. Une autre image caractéristique est la présence occasionnelle d'images kystiques «à l'emporte-pièce», périvasculaires.

Le traitement de la LIP idiopathique repose sur la corticothérapie par voie générale qui entraîne généralement une amélioration des symptômes respiratoires, mais n'empêche pas la progression possible vers une pneumopathie fibrosante et une insuffisance respiratoire.

BRONCHIOLITE RESPIRATOIRE AVEC PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE (RB-ILD)

Il s'agit d'une affection rare, directement liée à la fumée de cigarette et son inclusion dans les PID idiopathiques est donc discutable. La bronchiolite du fumeur est généralement asymptomatique, mais certains sujets développent une pneumopathie interstitielle associée qui va de pair avec une dyspnée croissante et une toux, alors qu'ils sont relativement jeunes (30 à 60 ans), les plus jeunes étant de très gros fumeurs. L'image au CT-scan est alors caractérisée par des micronodules centro-lobulaires peu denses, des plages de verre dépoli et des épaississements des parois bronchiques. Les symptômes régressent avec l'arrêt du tabagisme.

PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE DESQUAMATIVE (DIP)

C'est une affection proche de la précédente, qui touche essentiellement les fumeurs entre 30 et 50 ans, exceptionnellement des non-fumeurs mais sans doute exposés au tabagisme passif. Elle est caractérisée par l'accumulation

massive de macrophages chargés de pigments bruns dans les espaces alvéolaires. Leur aspect a fait penser à l'origine à une desquamation des cellules épithéliales dans les alvéoles d'où la dénomination impropre de pneumopathie «desquamative». Au CT thoracique, la présence d'opacités en verre dépoli en plages dispersées est constante, prédominant dans les champs pulmonaires inférieurs, avec des opacités réticulaires ou linéaires irrégulières. La réponse à l'arrêt du tabac et à une corticothérapie par voie générale est habituellement favorable.

AUTRES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES IDIOPATHIQUES

Au cours des dernières années, certaines formes additionnelles de PID idiopathiques ont été décrites. Il s'agit en particulier du *syndrome de fibrose pulmonaire et d'emphysème combinés* (*combined pulmonary fibrosis and emphysema – CPFE*) qui associe une image de fibrose idiopathique prédominant aux bases avec une atteinte emphysémateuse prédominant aux champs supérieurs. Il se caractérise par une spirométrie subnormale (résultant des effets opposés de la fibrose et de l'emphysème) mais avec une forte diminution de la diffusion du CO, une hypoxémie d'effort et une importante dyspnée. Les patients sont à risque de développer une hypertension pulmonaire sévère avec un mauvais pronostic.¹² D'autres entités plus rares comme la *pneumopathie organisée fibrinouse aiguë* (*acute fibrinous and organizing pneumonia – AFOP* peut-être une variante du DAD (*diffuse alveolar damage*))¹³ ou la *fibro-elastose pleuro-parenchymateuse idiopathique* (*idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis*)¹⁴ doivent encore être mieux précisées et correspondent à de nouvelles entités cliniques qui figureront peut-être dans des classifications à venir.

CONCLUSION

Les PID idiopathiques forment un groupe de pathologies pulmonaires relativement rares, mais dont le pronostic est extrêmement varié et l'approche complexe. Le diagnostic et la prise en charge devraient être déterminés par des consultations multidisciplinaires habituées à ces pathologies et incluant pneumologue, radiologue, immunologue et pathologiste. Une étude américaine démontre que l'évaluation de tels cas par des groupes spécialisés est plus précise et surtout mieux reproductible que lorsqu'elle est faite par des médecins moins spécialisés.¹⁵ Au vu de la gravité de ces affections et des traitements envisagés, les enjeux pour le patient sont souvent considérables. ■



Implications pratiques

- > Les pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques représentent un groupe d'entités nosologiques diverses caractérisées par des cliniques et des histopathologies différentes
- > La fibrose idiopathique n'est qu'une forme particulière parmi diverses autres entités
- > Certaines entités ont un mauvais pronostic (fibrose idiopathique), d'autres un pronostic excellent sous traitement (COP), d'autres enfin un pronostic intermédiaire
- > Les patients devraient être référés à un groupe multidisciplinaire spécialisé pour une évaluation de base en raison des implications importantes pronostiques et thérapeutiques

Bibliographie

- 1** American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
- 2** * Cottin V, Capron F, Grenier P, et al. Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques. *Rev Mal Respir* 2004;21:299-318.
- 3** Wittram C, Mark EJ, McLoud TC. CT-histologic correlation of the ATS/ERS 2002 classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics* 2003;23:1057-71.
- 4** ** du Bois RM. Strategies for treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:129-40.
- 5** Hubbard RB, Smith C, Le Jeune I, et al. The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease: A population-based study. *Am J Respir* Crit Care Med 2008;178:1257-61.
- 6** Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2008;31:1357-67.
- 7** Travis WD, Hunninghake G, King TE, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: Report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1338-47.
- 8** Cottin V. Interstitial lung disease: New challenges and evolving phenotypes. *Eur Respir Rev* 2010;19:91-3.
- 9** Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
- 10** Lazor R, Vandevenne A, Pelletier A, et al. Cryptogenic organizing pneumonia. Characteristics of relapses in a series of 48 patients. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies «Orphelines» Pulmonaires (GERM»O»P). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:571-7.
- 11** Cha SI, Fessler MB, Cool CD, et al. Lymphoid interstitial pneumonia: Clinical features, associations and prognosis. *Eur Respir J* 2006;28:364-9.
- 12** 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.
- 13** Beasley MB, Franks TJ, Galvin JR, et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia: A histological pattern of lung injury and possible variant of diffuse alveolar damage. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1064-70.
- 14** Frankel SK, Cool CD, Lynch DA, et al. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: Description of a novel clinicopathologic entity. *Chest* 2004;126:2007-13.
- 15** Flaherty KR, Andrei AC, King TE, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: Do community and academic physicians agree on diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1054-60.

* à lire

** à lire absolument