

Etude d'une cohorte de PID dans un service de pneumologie d'Alger

Study of a PID cohort in a pneumology department in Algiers

¹A. Kheliouen, ¹L. Baough, ²B. Mansouri, ³K. Bendissari, ¹N. Zidouni, ¹M. Gharnaout

¹ Service de pneumologie C « Matiben ». CHU Beni Messous. Université Alger 1. Faculté de médecine

²Service d'imagerie médicale. CHU BEO. Université Alger 1. Faculté de médecine

³Service d'anatomie pathologique. CHU Beni Messous. Université Alger 1. Faculté de médecine

Résumé

Le diagnostic des PID est souvent difficile nécessitant des confrontations pluridisciplinaires.

Matériel et méthodes : Etude prospective monocentrique regroupant des PID de plusieurs provinces d'Algérie.

But de l'étude : Décrire le profil étiologique de ces PID.

Examens complémentaires effectués : bilan inflammatoire, immunologique, ECA, TDM HR, fibroscopie bronchique, LBA, biopsies broncho pulmonaires, biopsies extra respiratoires.

Résultats : 110 cas de PID ont été notifiés représentant une morbidité de 3,29% des cas. Sexe ratio F/M, 14/1. Age médian 50 ans. 76, 36% non fumeurs. Exposition professionnelle 8,2% des cas. Exposition aviaire 6,5%.

Diagnoses retenues : Sarcoidose (n=37), PID-connectivite (n=29), PINSI (15), PHS (n=7), FPI (n=6), PID-bronchiolite respiratoire (n=5), pneumoconiose (n=5), pneumonie iatrogène (n=3), Histiocytose Langhéransienne (n=2), hémossidrose primitive (n=1)

Commentaires : cette étude montre que la sarcoidose occupe le premier rang suivie des PID associées aux connectivites. PINSI, PHS, FPI sont peu fréquentes. Un diagnostic précis et précoce s'impose avant le handicap respiratoire et nécessite une confrontation multidisciplinaire.

Mots clés

PID, sarcoidose, TDM-HR, PID-connectivite, FPI

Summary

The etiological diagnosis of IDPs is often difficult requiring multidisciplinary confrontations

Material and methods: Prospective monocentric study, collecting PID from several provinces of Algeria.

Aim of the study: to describe the etiological profile of these ILD

Complementary exams performed: inflammatory assessment, ACE, immunological assessment, high resolution thoracic computed tomography, spirometry, bronchial fibroscopy, BAL, bronchopulmonary biopsies, extra thoracic biopsies

Results: 110 cases of PID were notified, representing a morbidity burden about 3.29% of cases. Sex ratio F / M: 2.14 / 1 (SD, p < 10⁻⁶). Average age: 50 years. 76, 36% of non-smokers. Occupational exposure found in 8.2% of cases, bird exposure in 6.3% of cases.

Diagnosis retained: Sarcoidosis (n = 37), connective tissue diseases (n = 29), NSIP (n = 15), hypersensitivity pneumonitis (HSP, n = 7), FPI (n = 6), respiratory bronchiolitis-PID (n = 5), pneumoconiosis (n = 5), iatrogenic pneumonia (n = 3), Langhéransian histiocytosis (n = 2), primary hemosiderosis (n=1).

Comments: This study showed that mediastino-pulmonary sarcoidosis ranks first, followed by diffuse infiltrative pneumonia associated with connective tissue diseases. Idiopathic NSIP, hypersensitivity pneumonitis and idiopathic pulmonary fibrosis are less common. Accurate and early diagnosis is required before succeeding to respiratory disability and requires the use of multidisciplinary confrontations between pulmonologists, radiologists and pathologists

Key words

ILD, Sarcoidosis, HRTCT, ILD-connective tissue diseases, IPF

Introduction

Les pneumopathies infiltrantes diffuses (PID) forment un groupe hétérogène de plusieurs affections qui constituent une charge de morbidité exponentielle dans la plupart des pays du monde. En Algérie ces maladies constituent une part croissante de la pathologie observée actuellement. Cette situation, s'explique par, la persistance des maladies respiratoires transmissibles et l'émergence des maladies respiratoires chroniques(1).

La démarche diagnostique nécessite le recours à des confrontations pluridisciplinaires entre pneumologues, radiologues et pathologistes.

Une étude prospective descriptive monocentrique a été réalisée au service Matiben, regroupant les patients porteurs de PID en provenance de plusieurs provinces d'Algérie.

Patients et méthodes

Tous les patients adultes avec un syndrome interstitiel bilatéral évoluant selon le mode chronique entre 2005 et 2008, ont été inclus. Ont été exclus, les patients avec PID d'origine cardiaque, infectieuse ou néoplasique. Pour tout cas admis à l'étude, un examen clinique complet et des examens complémentaires ont été réalisés (tomodensitométrie thoracique haute résolution, bilan inflammatoire, bilan immunologique, exploration fonctionnelle respiratoire, lavage bronchoalvéolaire, biopsies bronchopulmonaires et biopsies extra thoraciques selon l'orientation diagnostique.

Analyse statistique

La saisie des données a été faite sur le logiciel EPI-DATA version 3.2. Le contrôle et l'analyse statistiques des données ont été réalisés sur le logiciel EPI-INFO6 version 6.04dfr. Pour la comparaison de deux moyennes : le test de Student a été utilisé pour cette comparaison et le test non paramétrique de Mann-Whitney a été utilisé lorsque les variances ne sont pas homogènes. Le test de chi² a été utilisé pour la comparaison des proportions, et le test de Fisher lorsque l'effectif a été inférieur à 5 dans l'analyse univariée. Les variables qualitatives ont été exprimées sous forme d'effectifs et de % ; Les variables quantitatives sous forme de moyennes (m) ± intervalles de confiance (IC) à 95 %. Le degré de significativité retenu α égal à 5

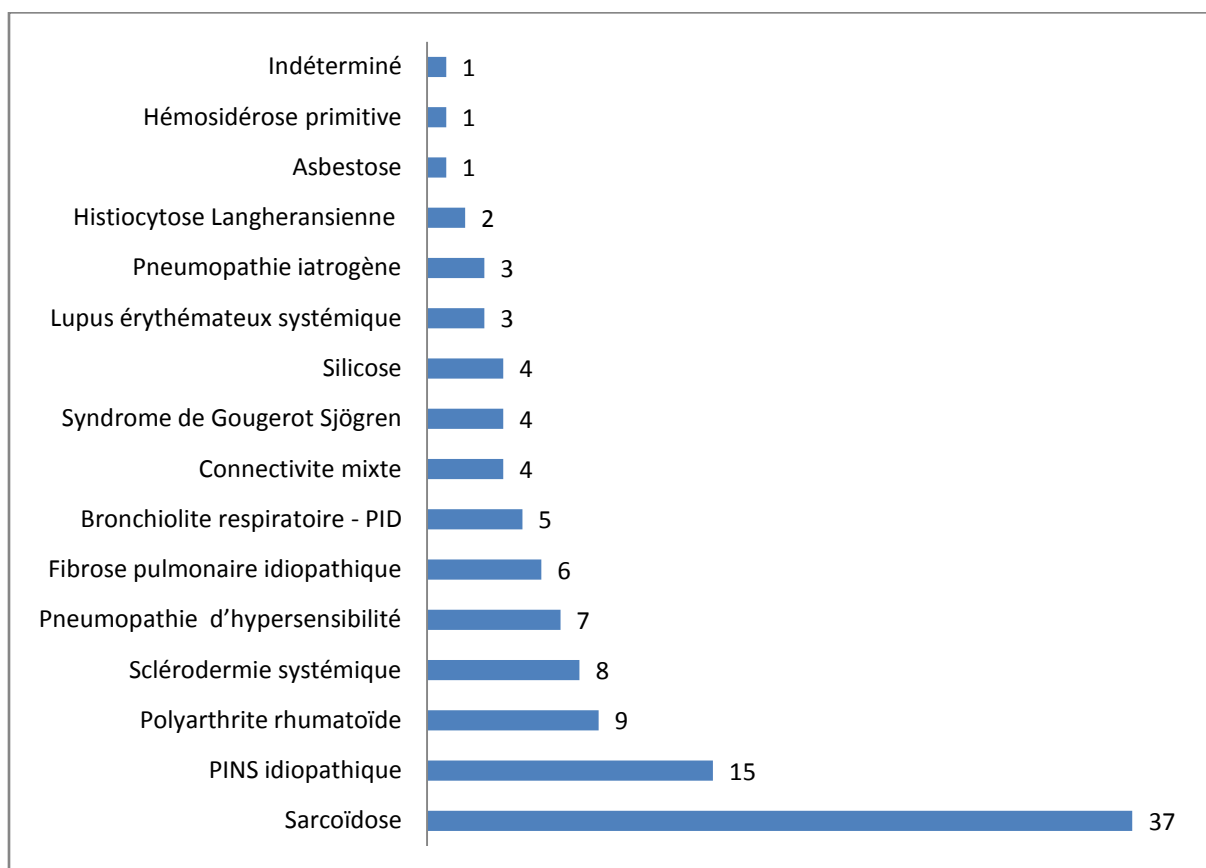
Résultats

Sur une période de 3 années, 110 cas de PID ont été identifiés

Répartition des diagnostics selon la fréquence observée

La répartition des diagnostics selon la fréquence observée dans cette étude (figure 1) a montré la sarcoïdose avec 37 cas suivie des PID associée aux connectivites 28 cas, la pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique (PINSI) dans 15 cas, la pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) dans 7 cas puis la FPI dans 6 cas.

Figure 1 : Répartition des diagnostics des PID



Caractéristiques des PID

Selon le sexe, les femmes ont représenté 68,2% des cas versus 31,8% chez les hommes (DS, $p < 10^{-6}$). Le sexe ratio est de 0,47. L'âge moyen était de 50 ans. 23,6% des patients avaient des antécédents de tabagisme et 13,64% des cas ont fumé plus de 20 P/A. L'exposition professionnelle a été retrouvée chez 8,1% des patients, représentée essentiellement par l'inhalation massive de poussière de silice. Dans 0,9% des cas, il s'agissait d'amiante, de cuivre, d'isocyanates contenue dans la colle et la peinture. L'exposition aux allergènes aviaires a été retrouvée chez 6,3% des patients. La PID a été révélatrice de la connectivite dans 12,7% des cas. Une prise d'Halopéridol au long cours, a été la seule étiologie dans un cas.

Les signes respiratoires et extra respiratoires :

La comparaison des signes cliniques respiratoires montre que la dyspnée était la plus fréquente avec 80,9% des cas versus la toux sèche avec 57,3% des cas ($p < 10^{-3}$).

Le délai moyen écoulé entre l'apparition des symptômes et la première consultation spécialisée est de 19,73 mois [IC 95%, 15,31 – 24,15].

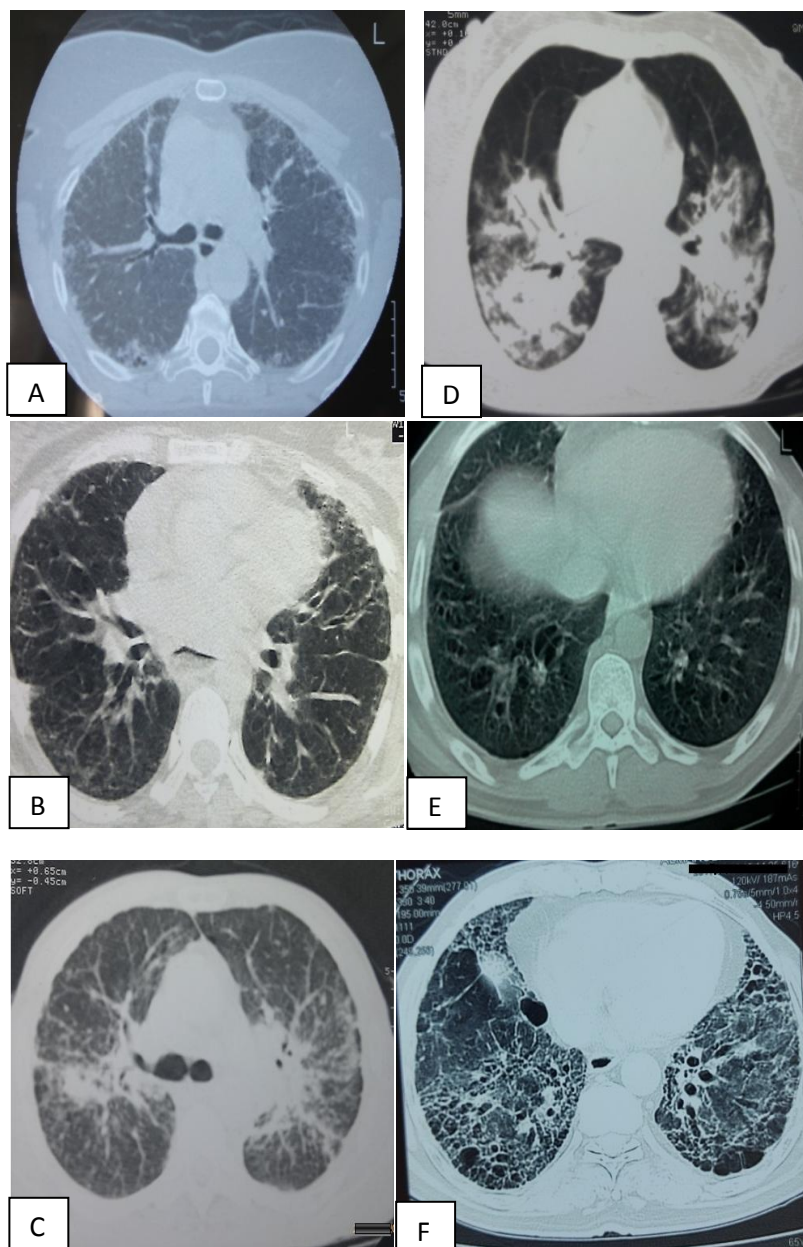
Les pathologies les plus fréquemment associées aux manifestations extra respiratoires étaient la sarcoïdose, la polyarthrite rhumatoïde et la sclérodermie systémique. 2 cas de sarcoïdose avaient une uvéite et dans 2 autres cas, une HPSM a été diagnostiquée. Le RGO a été retrouvé dans un cas de FPI et un cas de PINS. L'H T P a été découverte dans 2 cas de Sclérodermie systémique et un cas de LES.

Groupements lésionnels à la TDMHR et PID

La TDMHR a contribué au diagnostic de la majorité des cas de PID selon des groupements lésionnels caractéristiques(Figure 2)

Un aspect de PINS est retrouvé dans les PID avec connectivite,PIDI,PID à l'Halopéridol et aux isocyanates. Un aspect de PIC dans la FPI et un épaissement péri-bronchovasculaire avec adénopathies médiastinales dans la sarcoïdose

Figure 2 : aspects TDMHR



- A : Aspect de PINS
- B : PINS chez une patiente qui présente une Ss avec déformation œsophagienne.
- C : Sarcoïdose stade III
- D : Sarcoïdose au stade de fibrose
- E : Histiocytose langhéranienne
- F : Aspect de PIC chez un patient qui présente une FPI

Résultats de l'exploration fonctionnelle respiratoire et de la cytologie du LBA

-La fonction ventilatoire était normale dans 32,7% des cas qui ont concerné la sarcoïdose, la PINS. Elle a objectivé un syndrome restrictif dans 49,1% des cas (FPI ,PID-connectivite), un syndrome mixte à prédominance restrictive dans 6,3% des cas(pneumoconioses), une chute des débits périphériques dans 11,8%(sarcoïdose stade III voire IV).La gazométrie sanguine au repos était normale dans 63,6 % des cas.

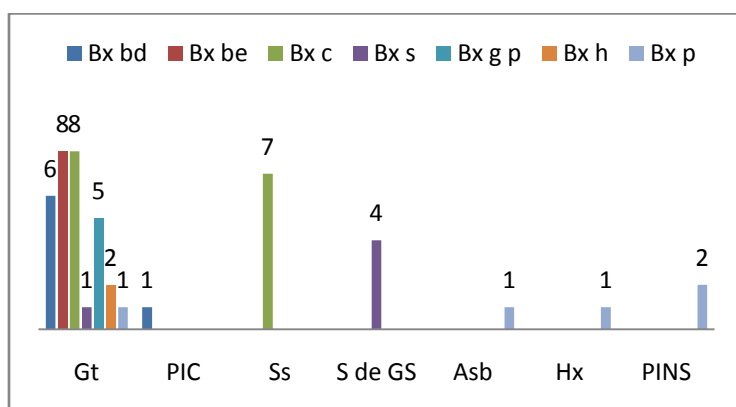
-L'étude cytologique du lavage bronchoalvéolaire(LBA) a montré une alvéolite lymphocytaire dans 31% des cas, dans la sarcoïdose, la PHS et la PINS ,l'alvéolite à polynucléaires neutrophiles en cas de FPI ou PHS au stade de fibrose

Résultats des prélèvements histologiques

La biopsie bronchique distale a confirmé 6 cas de sarcoïdose et un cas de fibrose pulmonaire idiopathique. La biopsie bronchique étagée a confirmé 8 cas de sarcoïdose.

Deux biopsies hépatiques ont été faites concluant à un granulome tuberculoïde dans 2 cas qui présentaient une atteinte mediastino-pulmonaire avec hépato-splénomégalie. 5 patients seulement ont bénéficié d'une biopsie pulmonaire chirurgicale .Elle a permis de poser le diagnostic d'asbestose pour un cas, celui de PINS chez 2 patients et le diagnostic du premier cas d'histiocytose langheransienne de l'étude. Les résultats des prélèvements histologiques sont résumés dans la figure 3.

Figure 3 : Résultats des prélèvements histologiques



BX bd :biopsie bronchique distale, Bxbe :Bx bronchique étagée, Bxc :Bx cutanée, Bxs :Bx salivaire,Bxgp :Bx ganglionnaire périphérique, Bxh :Bx hépatique, Bxp:Bx pulmonaire chirurgicale,Gt :granulome tuberculoïde,Ss :sclérodémie systémique,Sde GS :syndrome de Gougeröt Sjogren,Asb :asbestose, Hx :Histiocytose Langhérensienne

Corrélation entre la TDMHR EFR et cytologie du LBA

Le syndrome ventilatoire restrictif était beaucoup plus perturbé dans les images de rayon de miel diffus avec 88,2% des cas et l'hypoxémie au repos a concerné essentiellement ce rayon de miel diffus avec 76,4% des cas. L'alvéolite à polynucléaires neutrophiles a été retrouvée dans 97,05% des cas de rayon de miel diffus.

Discussion

Cette étude a ses limites devant le faible nombre de cas recrutés. Des contraintes imposées par la non disponibilité de certains tests, n'ont pas permis d'accroître la rentabilité du diagnostic comme la mesure de la DLCO qui n'a pu être effectuée par la non disponibilité du CO.

Dans l'étude présentée, la sarcoïdose est la maladie la plus fréquente, similaire à celle de l'étude grecque(7), italienne (6), suivie des PID associées aux connectivites. La fibrose pulmonaire idiopathique(FPI) est classée en 5^{ème} position.

La répartition selon le sexe montre que le sexe ratio : femme/homme dans l'étude présentée est de 2,14/1 (DS, $p < 10^{-6}$). Selon les données de la littérature, le sexe ratio des PID varie entre 1/1,5 dans la série de Tinelli C. (6) et 1,2/1 dans la série de Karakatsani A(7). L'âge moyen dans l'étude présentée chez la femme est de 50,21 ans et chez l'homme, il est de 51,74 ans avec une différence non significative ($p = 0,5$).

Dans l'étude de Coultas(2), et de KARAKATSANI (7), l'âge moyen des patients atteints de pneumopathie infiltrante diffuse est relativement avancé compris entre 51 et 69 ans. L'âge des patients de l'étude présentée se rapproche de celui de l'étude de Schweifurt H. (4) et de Thomeers. (3).

L'exposition professionnelle aux pneumoconioses est retrouvée dans 5 cas (8,1%) dans l'étude présentée. Leur survenue dépend des ressources naturelles des pays. En Grèce, elles représentent 2% des PID (7) et au Nouveau Mexique, elles atteignent 14% de ces pneumopathies dans l'étude de Coultas DB.(2), dans cette zone où l'exploitation minière est importante. L'exposition massive à la silice de l'étude présentée est retrouvée chez les tailleurs de pierres des Aurès et des zones montagneuses de Kabylie. L'exposition professionnelle aux isocyanates est à l'origine de 2 cas (1,8%) de PINS dans l'étude présentée. Elle est retrouvée chez un peintre et un ouvrier dans une imprimerie exposés quotidiennement à la colle. Plusieurs auteurs (9,10,11) rapportent des cas de PHS causée par l'exposition subaiguë ou chronique aux iso cyanates chez des peintres et ouvriers d'usines de polyuréthane. Par contre Reyes LJ. et collaborateurs (12) rapportent dans leur étude 18,7% de cas de PINS secondaire à l'inhalation d'iso cyanate dans une usine de plastique. Les cas de l'étude présentée sont similaires aux cas rapportés par Reye LJ. L'exposition professionnelle au cuivre représente 0,9% des cas de l'étude présentée, révélée par un aspect de PINS.

Les PID induites par le cuivre sont rapportées par Dagli CE. et collaborateurs(13) chez des chaudronniers en Turquie. L'aspect de PINS est retrouvé dans 29,4% des cas de cette série.

L'exposition aviaire responsable de PHS est retrouvée chez 7 patients (6,3%) de l'étude présentée. Elle est due à l'élevage de pigeons et de canaris. Elle est retrouvée chez 1,5% des cas de la série de Coultas(2) et chez 12,9% des cas de l'étude de Thomeers M. (3). La série présentée retrouve plus de cas que celle de Coultas et près de la moitié de celle de l'étude belge(93) et allemande(4).

Dans l'étude présentée, la connectivite est révélée à plusieurs reprises par la PID malgré la rareté de cette forme dans certaines connectivites(14,15). Cette différence avec les données de la littérature s'explique par la présence de multiples comorbidités qui ont retardé le diagnostic de ces PID.

La dyspnée est le symptôme prédominant dans PID. La toux sèche se voit beaucoup plus fréquemment (40 à 80% des cas) dans la sarcoïdose, la PHS et la pneumopathie organisée cryptogénique (16,17).

L'hémoptysie peut être associée aux vascularites (18) et certaines connectivites(LES, PR). La dyspnée et la toux sont les principaux symptômes des manifestations respiratoires des connectivites(18,39). La toux sèche est le principal symptôme dans l'atteinte respiratoire du syndrome de Gougerot Sjögren (19).

Dans la série de wesolowski (20), la dyspnée est présente dans 96,5% des cas et la toux dans 84,2% des cas. Dans l'étude présentée, l'hémoptysie est signalée dans un seul cas (0,9%) de PID, en rapport avec une hémosidérose primitive. Le reflux gastro oesophagien (RGO), même non acide, est incriminé dans la pathogénie de la FPI et de la PID associée à la sclérodémie systémique. Savarino rapporte cet état morbide dans son étude (21). Tobin (22) rapporte 25% de

cas de RGO dans son étude. Dans l'étude présentée, le taux de RGO est de 1,8% et chez les patients avec FPI, le RGO est retrouvé dans 16,6% des cas seulement. Ce faible taux est dû à l'inclusion uniquement des cas de RGO explorés, alors que certaines études ont inclus même les cas de FPI dont le questionnaire rapportait la présence de symptômes évocateurs de RGO.

La toxicité médicamenteuse peut être à l'origine d'une PID (23). Elle se manifeste par une PHS, une PINS ou une PIC. La PID à l'halopéridol est décrite (24, 25,26).

La notion de fibrose familiale est rapportée et certains membres de la même famille présentent d'autres formes de PID (27). Ce qui est retrouvé dans l'étude présentée.

Pour les localisations extra respiratoires, elles sont fréquentes dans la sarcoïdose(28) et les connectivites(29), ce qui facilite le diagnostic de ces PID.

L'étude de la fonction respiratoire montre des indices spirométriques normaux dans plus de la moitié des cas de sarcoïdose, de PINS alors que le syndrome restrictif est fréquemment décrit dans la FPI et la PHS dans sa forme chronique, ainsi que l'alvéolite lymphocytaire qui prédomine dans la sarcoïdose et la PHS alors que l'alvéolite à polynucléaires neutrophiles se voit surtout dans la FPI, la PHS chronique et la PID –sclérodémie.

Dans l'étude présentée, 56,7% de sarcoïdose ont des localisations extra respiratoires : deux cas d'uvéïte, l'atteinte cutanée dans 8 cas, la localisation ganglionnaire dans 5 cas, l'hépatosplénomégalie dans 5 cas. Les localisations extra pulmonaires de la sarcoïdose sont révélatrices ou surviennent au cours du suivi(30,28). Elles se voient dans 20 à 60% des cas de sarcoïdose endothoracique avec atteinte extra respiratoire. Ce qui est retrouvé dans l'étude présentée.

La TDMHR occupe une place importante dans le diagnostic des PID(31) et de la FPI (9,32,40). Elle peut être réalisée aux différents stades de la maladie et limite les indications de la biopsie pulmonaire chirurgicale.

L'EFR est utile pour le diagnostic de gravité et pour le suivi des PID chroniques (33).

L'altération de la diffusion est l'élément le plus précoce (34,35). Les résultats retrouvés dans notre étude sont comparables aux résultats de la littérature.

L'étude cytologique du LBA renseigne sur l'importance de l'alvéolite et le stade évolutif de la maladie(36). Pour les biopsies bronchiques, la rentabilité diagnostique est obtenue par biopsie bronchique dans 75% des cas de sarcoïdose (37). Dans l'étude présentée, la biopsie bronchique étagée confirme 21,6% des cas alors que dans les séries décrites le stade I est également inclus.

La biopsie pulmonaire chirurgicale est faite dans 5 à 10% des cas (31). Une discussion multidisciplinaire entre pneumologues, radiologues et anatomopathologistes, permet de poser le diagnostic avec précision et limiter les indications de la biopsie pulmonaire chirurgicale (38). Dans l'étude présentée, elle a été indiquée dans 5% des cas.

Conclusion

Les PID sont une cause importante de morbidité et de mortalité. Leur évolution est variable déterminée par la cause sous jacente. La FPI est la PID la plus sévère avec un pronostic péjoratif. Un diagnostic précis et précoce s'impose avant d'aboutir au handicap respiratoire. L'apport diagnostique de la TDM HR est considérable. La discussion multidisciplinaire améliore la qualité du diagnostic des PID et évite le recours à la biopsie pulmonaire.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteures déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Zidouni N, Baough L, Laid Y, Chaulet P. L'approche pratique de la santé respiratoire en Algérie. *The International Journal of Tuberculosis and lung disease* 2009; 13(8): 1029-1037.
2. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 50:967, 72.
3. Thomeer M, Demedts M, Vandeurzen K. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders, *Acta clinica Belgica* 2001;56:163-72.
4. Schweisfurth H, Kieslich C, Satake N, Loddenkemper R, Schönfeld N, Mäder I, Treutler D, Matthiessen W, Schmidt C, Leonhardt P, Siemon G, deWall N, Gereke U, Costabel U. How are interstitial lung diseases diagnosed in Germany? Results of the scientific registry for the exploration of interstitial lung diseases ("Fibrosis registry") of the WATL. *Pneumologie*. 2003 Jul;57:373-82.
5. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodriguez-Arias J M, Villena V, Blaquer R et al. Spanish Group on Interstitial Lung Diseases, SEPAR. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21:64-70.
6. Tinelli C, De Silvestri A, Richeldi L, Oggionni T. The Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID): a four-year report. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22:S4-8.
7. Karakatsani A, Papakosti D, Rapti A, Antonio KM, Dimadi C, Markopoulou A, Latsi A, Polychronopoulos V, Birba G, Labrakis CH, Bouros D. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece, *Respiratory Medicine*, 2009;103:1122-1129.
8. Christopher J. Ryerson, MD; Jane Berkeley BA; Virginia L., Carrier-Kohlman, Steven Z., Pantilat C., Seth Landefeld and Harold R, Collard. Depression and functional status are strongly associated with dyspnea in interstitial lung disease. *Chest* 2011; 139 (3):609-616.
9. Haro M, Colma R, Perez MI, et collaborateurs. Pneumonitis secondary to the inhalation of isocyanates. An analysis of 2 cases. *BronchoPneumology*, 31(7): 365-367.
10. Germanaud J, Proffit V, Janvoie B, Lemarie E, Lasfargues G. Pneumonitis due to isocyanate hypersensitivity: recognition as an occupational disease, *Rev Mal Respir*. 2003 Jun;20(3 Pt 1):443-9.
11. Tabata H, Mochizuki Y, Nakahara Y, Kobashi Y, Kawamura T, Sasaki S. Hypersensitivity pneumonitis caused by isocyanate exposure during recreational painting, *Kokyo Gakkai Zasshi*. 2009 Nov;47(11):1002-7.
12. Reyes LJ, Morell F, Xaubet A, Ramirez J, Majó J. Nonspecific interstitial pneumonia: epidemiologic and clinical characteristics. *Med Clin*. 2006 Jan 21;126(2):47-52.
13. Dagli CE, Tanrikulu AC, Koksall N, Abakay A, Gelen ME, Demirpolat G, Yuksel M, Atilla N, Tolun I. Interstitial lung disease in copper smith in high serum copper levels. *Biol Trace Elem Res* Oct. 2010; 137(1):63-8.
14. Crestani B. Pneumopathies infiltrantes. *Revue Mal Respir*. 2006(23) 5S42-5S50.
15. Lioté H. Manifestations respiratoires spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde (le poumon rhumatoïde). *Rev. Mal. Respir*. 2008; 25: 973-88.
16. Collard HR, Pantilat SZ. Dyspnea in interstitial lung disease. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2008; 2 (2):100-104.
17. Kevin K. Brown, MD, FCCP. Chronic cough due to chronic interstitial pulmonary diseases. *Chest* January .2006.vol.129.1 suppl.180S-185S.
18. Glaspole I. Clinical features of diffuse parenchymal lung disease. *Interstitial Lung Diseases*. V.5, monograph 14,2000;01-14.
19. Crestani B, Schneider S, Adle-Biassette H, Debray MP, Bonay M, Aubier M. Manifestations respiratoires au cours du syndrome de gougerot-sjogren, *Rev Mal Respir* 2007. 24/535-51.
20. Wesolowski S, Boros PW, Franczuk M. Value of spirometry in detecting volume restriction in interstitial lung disease patients. *Respiration* 2004; 71: 374-379.
21. Savarino E, Bazzica M, Zentilin P, Pohl D, Paradi A, Cittadini G, Negrini S, Indiveri F, Tutuian R, Savarino V, Ghio M. Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma. A study using pH-impedance monitoring. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 408-413.
22. Tobin RW, Pope CE, 2nd, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158.
23. Maffessanti A, Dalpiaz M, Cancellieri G, Pesci R, Poverosi M. Diffuse lung diseases, clinical features, pathology, HRCT: 2004,40-45.
24. Whitcomb ME. Drug-induced lung disease. *Chest*. 1973;63(3):418-22.
25. Sostman HD, Matthay RA, Putman CE. Cytotoxic drug induced lung disease. *Am J Med*. 1977;62(4): 608-15.

26. Camus P. Drug induced infiltrative lung diseases. 4^e ed. Hamilton: BC Decker; 2003.
27. Marshall R P, Puddicombe A, Cookson W O, Laurent G J. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom. *Thorax* 2000;55:143-6.
28. Baughman R P, Teirstein A S, Judson M A, Rossman M D, Yeager H J R, Bresnitz E A et al. Case control Etiologic study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1885-9.
29. Puzenat E, Aubin F, Humbert P .Sclérodermie systémique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-505-A-10,2010.
30. Judson M A. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(1):83–101.
31. Brauner M, Ben Romdhane H, Brillet PY, Freynet O, Dion G, Valeyre D . Imagerie des pneumopathies infiltrantes diffuses. *Presse Med* 2010 ; 39 : 73-84.
32. Raghu G, Collard H R, Eagan J J, Martinez FJ, Behr J, Brown K, Colby T, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch D, Ryu J, Swigris J, Wells A, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell D, Johkoh T, Kim DS, King TE, Kondoh Y, Myers J, Muller N, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schunmann HJ: The Official Statement Of The (ATS), The (ERS), the (JRS), and the (ALAT). Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J respir Crit Care Med* 2011; 183(8): 788-824.
33. Brauner M, Ben Romdhane H, Brillet P.-Y, Bouvry D, Dion G, Valeyre D. Approche diagnostique des pneumopathies diffuses de l'adulte. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Radiologie et imagerie médicale-cardiovasculaire-thoracique-cervicale, 32362-B- 10, 2010.
34. Explorations fonctionnelles respiratoires.Recommandations . Seminaire atelier.Société Algérienne de Pneumo Phtisiologie .Décembre 2008.
35. Wells A U, Ward S, Cramère D.Pulmonary function testing. Diffuse lung disease. A practical approach 2012 ; 71- 84.
36. Welker L, Jorres RA, Costabel U, et al. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2004;24:1000–6.
37. Valeyre D, Cottin V. Sarcoidose et pneumopathies interstitielles diffuses , *Rev. Mal. Respir.* 2007; 24: 1168-1171
38. Leslie K O, Helmers R A, Lanza L A, Colby T V . Processing and evaluation of lung biopsy specimen. *Interstitial lung disease.European Respiratory Monograph; volume 5,(14) , August 2000: 55-60.*
39. Colin G, Nunes H , P-Y Hatron, Cadranel J ,Tillie I ,Wallaert B.Etude des pneumopathies interstitielles diffuses de la connectivite mixte .*Revue Mal . Respir.* 2010 (27),236-246.
40. Best CA, Meng J, Lynch MA, Bozic MC, Miller D, Grunwald G, Lynch AD. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Physiologic Tests, Quantitative CT Indexes, and CT Visual Scores as Predictors of Mortality. *Radiology March 2008 (RSNA2008), 246, 935-940*