COMMENT J'EXPLORE...

Les modifications biologiques dans les pathologies infiltrantes pulmonaires

Gester F (1), Duysinx B (2), Von Frenckell C (3), Louis R (4), Guiot J (2)

Résumé : Les pathologies infiltrantes diffuses pulmonaires (PID) font partie d'une entité clinico-pathologique vaste et hétérogène. L'enjeu de la mise au point est d'exclure une granulomatose ou une étiologie secondaire, qu'elle soit de cause connue ou inconnue, avant de conclure à une PID idiopathique. Le diagnostic étiologique repose sur une approche multidisciplinaire intégrant un faisceau d'arguments issus de l'évaluation clinique et paraclinique. En cas de doute diagnostique, une biopsie pulmonaire est proposée par voie endotrachéale de type cryobiopsie ou par voie chirurgicale vidéo-assistée. Cette revue de littérature met principalement en exergue les éléments à rechercher d'un point de vue biologique chez un patient atteint d'une PID.

Mots-clés : ***Pathologie infiltrante diffuse – Auto-anticorps – Biopsie pulmonaire – Fibrose pulmonaire***

Pattern of biological changes in interstitial lung diseases

Summary : Interstitial lung diseases (ILD) are a part of a vast and heterogeneous clinicopathological entity. The work-up have to rule out a granulomatosis or a secondary cause, before making the diagnosis of an idiopathic ILD. The etiological diagnosis is based on a multidisciplinary approach integrating a network of clinical and paraclinical datas. If the diagnosis remains unclear, a lung biopsy is suggested with a transbronchial approach (mainly cryobiopsy) or with a surgical approach (video-assisted thoracoscopy). This review article mainly describes the biological analyses that contribute to explore ILDs.

Keywords : ***Interstitial lung disease – Autoantibodies – Lung biopsy – Pulmonary Fibrosis***

Introduction

Les pathologies infiltrantes diffuses pulmonaires (PID) font partie d'une entité clinico-pathologique vaste et hétérogène souvent mal comprise, mais pourtant en plein essor. Elles regroupent un large ensemble de maladies qui partagent une atteinte histologique lésionnelle commune : une infiltration diffuse de l'interstitium pulmonaire par des éléments cellulaires ou conjonctifs, indépendamment de leur mécanisme, leur localisation, leur évolution ou encore leur pronostic.

Une PID sera suspectée face à une symptomatologie respiratoire non spécifique (dominée par la dyspnée et la toux), associée à des râles crépitants de type «velcro», une désaturation à l'effort et, dans les stades plus tardifs, un hippocratisme digital. Le bilan fonctionnel respiratoire est, quant à lui, dominé par un syndrome restrictif ainsi qu'une diminution du coefficient de la saturation du CO signant l'atteinte de la membrane alvéolo-capillaire. Le scanner thoracique en coupes fines jouera un rôle décisif dans la confirmation de l'existence d'une PID, mais aussi dans l'orientation étiologique (Figure 1).

Depuis 2013, les recommandations internationales imposent une approche diagnostique étiologique multidisciplinaire alliant les compétences de cliniciens (en particulier des pneumologues et rhumatologues), de radiologues, ainsi que de pathologistes. Ceux-ci se basent sur un faisceau d'arguments issus de l'évaluation anamnestique et clinique, des éléments paracliniques et, dans certains cas, de résultats anatomopathologiques (1).

L'enquête anamnestique approfondie, l'évaluation clinique complète et le bilan biologique exhaustif s'attachent particulièrement à orienter le diagnostic vers une granulomatose ou une PID secondaire, qu'elle soit de cause connue ou inconnue. Si le bilan revient négatif, le diagnostic d'une PID idiopathique est à considérer (2, 3). En cas de doute, une biopsie pulmonaire est généralement proposée.

Classification des PID : diagnostic différentiel et son importance

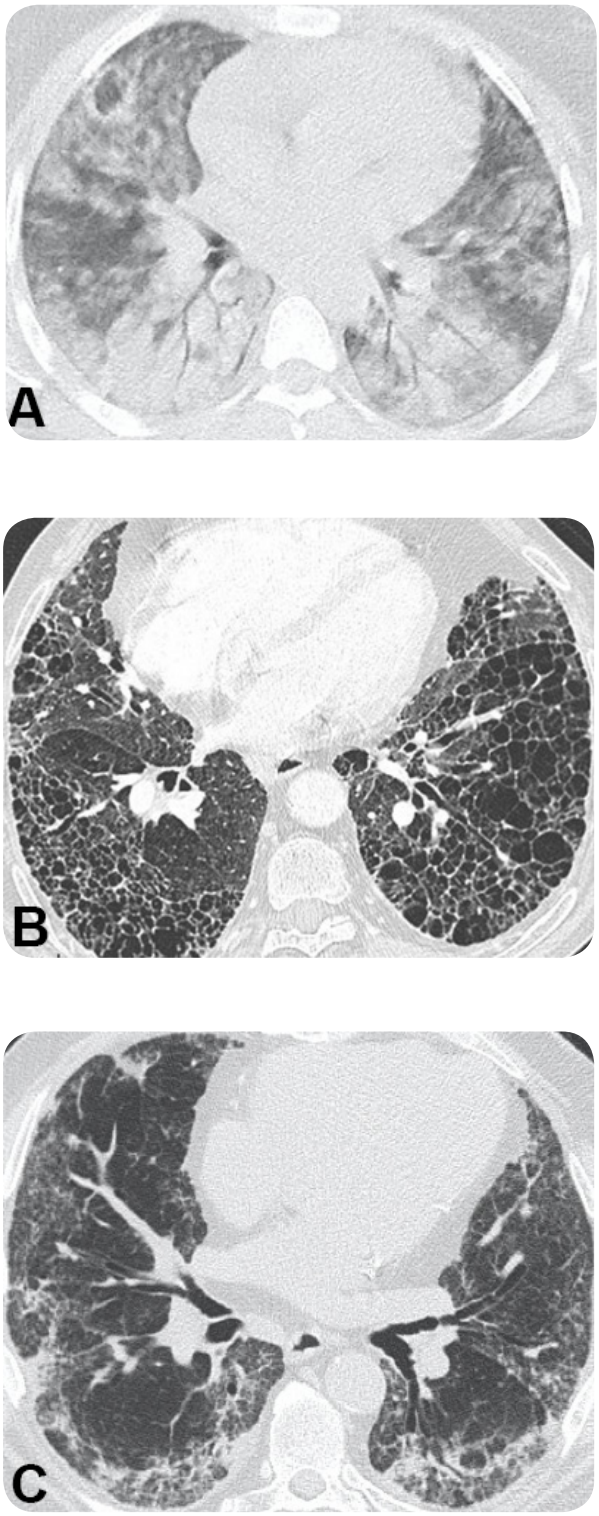
En 2002, un groupe d'experts de l'American Thoracic Society (ATS) et l'European Respiratory Society (ERS) a établi une classification des PID chroniques selon quatre types (4). Celle-ci évolue au fil des années avec les avancées en matière de recherche, principalement en ce qui concerne les PID idiopathiques (Figure 2) (1).

Cette classification revêt un intérêt clinique dans la mesure où elle renseigne le diagnostic différentiel à envisager et précise les critères diagnostiques et radiologiques de chaque entité anatomo-clinique. Elle joue également un rôle sur le plan thérapeutique et pronostique.

Lors de ce même consensus, sept types histopathologiques ont été définis. Ceux-ci présentent des caractéristiques radiologiques qui leur sont propres et correspondent chacun à

(1) Assistante, (2) Chef de Clinique, (4) Professeur, Chef de Service, Service de Pneumologie, CHU de Liège, Belgique.
(3) Chef de Clinique, Service de Rhumatologie, CHU de Liège, Belgique.

Figure 1. Aspect tomodensitométrique (A) d'un type de dommage alvéolaire diffus dans le contexte d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) dû à un syndrome anti-synthétase, (B) d'un type de pneumopathie interstitielle commune dans le contexte d'une fibrose pulmonaire idiopathique, (C) d'un type de pneumopathie interstitielle non spécifique d'origine idiopathique



une entité clinique idiopathique (4). Toutefois, la complexité de ces maladies veut que chaque aspect histologique/radiologique peut également être observé dans certaines conditions cliniques (Tableau I) (5, 6). Et pourtant, le pronostic et la prise en charge d'une PID idiopathique sont réellement différents de ceux d'une PID secondaire (surtout en ce qui concerne le type de pneumopathie interstitielle commune) (7, 8). Dès lors, face à un type identifié, il est primordial d'exclure une cause secondaire (2).

Anamnèse et évaluation clinique

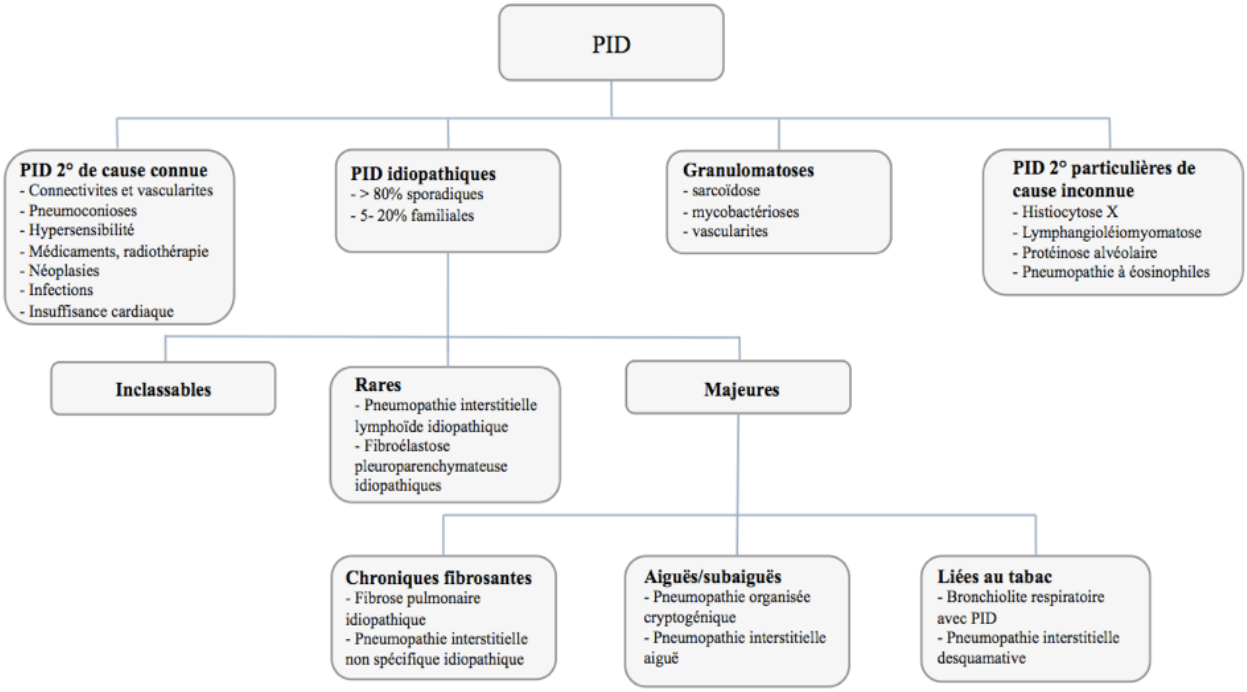
Il conviendra de recueillir les éléments anamnestiques concernant le mode d'apparition de la maladie, les antécédents personnels et familiaux, les assuétudes, les allergies, l'exposition professionnelle et environnementale éventuelle, ainsi que les prises médicamenteuses (6). Le patient sera également interrogé quant à la présence éventuelle de symptômes généraux non spécifiques (fièvre, anorexie, perte de poids) ou suggestifs d'une connectivite (syndrome de Raynaud, syndrome sec, arthralgies, rash cutané, dysphagie, plaintes musculaires, …) (9).

Un examen clinique complet doit être réalisé, notamment à la recherche d'adénopathies, de signes d'insuffisance cardiaque gauche, de lésions évoquant une vascularite (pétéchies, purpura) ou encore de signes orientant vers une connectivite (mains de mécanicien, papules de Gottron, sclérodactylie, ulcères digitaux, synovite, perte de force musculaire,…) (9).

Bilan biologique d'orientation générale

Le bilan biologique dit d'orientation générale s'attellera, principalement, à identifier des éléments d'orientation quant à l'origine de la PID. De manière systématique, une formule hémoleucocytaire sera réalisée (recherche de lymphopénie typiquement retrouvée dans les pathologies lupiques ou d'une hyperéosinophilie identifiable dans les pneumopathies à éosinophiles ou certaines pathologies granulomateuses). La présence d'un syndrome inflammatoire (C-réactive protéine, fibrinogène, vitesse de sédimentation) ainsi que d'une insuffisance rénale, pouvant être associée à une hématurie ou une protéinurie, sera toujours recherchée. Le bilan ionique est également utile dans l'exploration des pathologies de système afin d'objectiver une hypercalcémie associée ou non à une hypercalciurie. L'explora-

Figure 2. Dernière classification ATS-ERS des pneumopathies infiltrantes diffuses issue du consensus de 2012 (1, 4)



tion biologique sera volontiers complétée par la recherche d'une cytolyse associée à la présence d'une majoration des lactates déshydrogénases ainsi que des créatines kinases pouvant faire évoquer une pathologie musculaire myositique.

Bilan biologique immuno-inflammatoire

La pathologie infiltrante diffuse est une complication fréquente des connectivites dont les plus représentées restent la polyarthrite rhumatoïde (PR), les myopathies inflammatoires idiopathiques (MII) et la sclérodermie systémique (SS). Elle constitue parfois la première (voire la seule) manifestation de ces pathologies auto-immunes, ce qui complique le diagnostic différentiel entre une PID secondaire à une connectivite («connective tissue disease and pulmonary fibrosis» ou CTD-PF) et une PID idiopathique (10). Le bilan biologique à la recherche d'auto-anticorps est, dès lors, recommandé et représente un outil précieux au diagnostic des CTD-PF (2).

La distinction entre ces pathologies et une PID idiopathique n'est toutefois pas toujours évidente, raison pour laquelle une nouvelle entité a dernièrement été développée : les pneumopathies interstitielles avec des caractéristiques auto-immunes («interstitial pneumonia with autoimmune features» ou IPAF). La définition ATS/ERS décrit la présence simultanée d'une PID et d'autres caractéristiques d'une connectivite, sans pour autant remplir les critères diagnostiques d'une d'entre elles en particulier (11).

Dans ce contexte, un bilan immuno-inflammatoire devra systématiquement rechercher des arguments en faveur d'une connectivite, mais aussi d'une vascularite ou d'une granulomatose, qui sont deux autres grandes pourvoyeuses de PID.

Anticorps anti-nucléaires (ANA)

Les ANA sont dirigés contre les constituants du noyau cellulaire. Leur analyse se fait en plusieurs étapes. Dès lors que le dépistage en immunofluorescence indirecte est positif, un titrage est réalisé (seuil de dilution significatif = 1/80) et le type de fluorescence est identifié (12). Ce dernier permettra d'évoquer l'antigène, voire la pathologie, associé (13) :

- type homogène : dsDNA, histones, nucélosomes.
- type moucheté : SSA/Ro, SSB/La, Smith, anti-RNP…
- type «discrete nuclear dots» : centromère…
- type nucléolaire : Scl 70, PM/Scl-75, PM/Scl-100, RNA-polymérase 1…

Enfin, la caractérisation précise des anticorps sera nécessaire au diagnostic d'une

Tableau I. Types histopathologiques et diagnostic différentiel (1, 6).

Type histopathologique	Diagnostic (PID idiopathique)	Causes secondaires
Pneumopathie intersitielle commune – Usual interstitial pneumonia (UIP)	Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) – Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)	Collagénose (polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie,…) Pneumoconiose (asbestose) Alvéolite allergique extrinsèque Pneumopathie médicamenteuse
Pneumopathie interstitelle non spécifique – Non specific interstitial pneumonia (NSIP)	Pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique– Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)	Collagénoses (sclérodermie, polymyosite, polyarthrite rhumatoïde,…) Alvéolite allergique extrinsèque Pneumopathie médicamenteuse Pneumopathie infectieuse
Pneumopathie organisée – Organized pneumonia (OP)	Pneumopathie organisée cryptogénique – Cryptogenic organizing pneumonia (COP)	Phase d'organisation de la pneumopathie interstitielle aiguë Collagénose (polyarthrite rhumatoïde, polymyosite, sclérodermie,…) Alvéolite allergique extrinsèque Pneumopathie médicamenteuse Pneumopathie infectieuse Pneumopathie d'inhalation (fumée, toxiques...)
Dommage alvéolaire diffus – Diffuse alveolar damage (DAD)	Pneumopathie interstitielle aiguë – Acute interstitial pneumonia (AIP)	Acute lung injury (ALI) Acute respiratory distress syndrome (ARDS)
Bronchiolite respiratoire - Respiratory bronchiolitis (RB)	Bronchiolite respiratoire avec PID –Respiratory bronchiolitis–Interstitial lung disease (RB-ILD)	/
Pneumopathie interstitielle desquamative – Desquamative interstitial pneumonia (DIP)	Pneumopathie interstitielle desquamative – Desquamative interstitial pneumonia (DIP)	/
Pneumopathie interstitielle lymphoïde – Lymphoid interstitial pneumonia (LIP)	Pneumopathie interstitielle lymphoïde idiopathique - Idiopathic lymphoid interstitial pneumonia (LIP)	Collagénose (syndrome de Sjögren,…) Immunodéficience Pneumopathies infectieuses (*Pneumocystis*, Hépatite B, EBV) Maladies auto-immunes Pneumopathie médicamenteuse, exposition aux toxiques

connectivite (Tableau II). Les résultats doivent néanmoins être interprétés par une équipe multidisciplinaire spécialisée dans la mesure où il existe des faux positifs (sujets sains plus âgés ou autres affections) (12). Notons également que certains patients atteints d'une PID idiopathique peuvent également présenter des sérologies auto-immunes positives (14).

Anticorps anti-synthétases et autres anticorps spécifiques associés à des myopathies inflammatoires idiopathiques

Les PID sont fréquentes chez les patients atteints de MII (30-50 %) (3). L'orientation phénotypique de ces pathologies est bien plus caractérisée par la mise en évidence d'un auto-anticorps que par l'anatomopathologie (15). A titre d'exemple, le syndrome anti-synthétase est caractérisé par l'association d'un tableau clinique caractéristique (incluant fréquemment une PID) et l'identification d'anticorps anti-aminoacyl-tRNA synthétase, qui lui sont spécifiques (16). Ces anticorps présentent une immunofluorescence cytoplasmique et seul l'anticorps anti-Jo-1 (le plus fréquent) est systématiquement recherché lors de la caractérisation des ANA (17). Les autres seront mis en évidence par un immuno-dot, qui recherche également d'autres auto-anticorps spécifiques (TIFI1 gamma, NXP-2, MDA 5, SAE1, SRP, HMG-CoA réductase) ou associés (PM/Scl, Ku…) aux MII (15).

Facteur rhumatoïde et anticorps anti-peptides citrullinés (anti-CCP)

Le facteur rhumatoïde n'est en rien spécifique de la PR. En effet, il peut être rencontré dans d'autres pathologies auto-immunes, la fibrose pulmonaire idiopathique, des infections,… (12). Les anti-CCP, quant à eux, sont dotés d'une spécificité supérieure à 90 % pour la PR et peuvent être présents avant l'apparition de signes cliniques de cette connectivite (18).

Tableau II. Principaux auto-anticorps associés aux connectivites (3, 15)

Autoanticorps	Connectivite(s)
Sclérodermie systémique (SS)	
Anti-topoisomerase (ATA/ anti-Scl 70)	SS (diffuse)
Anti-centromère	SS (limitée)
Anti-RNA polymerase (RNA-pol)	SS
Anti-Th/To	SS
Anti-PM/Scl-75/100	SS-myosite, LED, syndrome Sjögren
Anti-U3 ribonucleoprotein (anti-U3 RNP)	SS
Anti-U1 ribonucleoprotein (anti-RNP or anti U1 RNP)	SS
Anti-U11/U12 ribonucleoprotein (anti-U11/U12 RNP)	SS
Polyarthrite rhumatoïde (PR)	
Facteur rhumatoïde (≥ 60 IU/ml)	PR, syndrome de Sjögren, LED
Anti-peptides citrullinés cycliques (anti-CCP)	PR
Spécifiques des myosites : polymyosite (PM) et dermatopolymyosite (DM)	
Anti-synthetase (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS, ZO, HA)	Syndrome des anti-synthetases
Anti-Mi2	DM classique
Anti-TIFI gamma	DM sévère associée aux cancers
Anti-NXP2	DM sévère associée aux cancers
Anti-CADM140 (anti-MDA5)	DM amyopathique associée aux PID de mauvais pronostic
Anti-SAE1	DM, amyopathique initialement
Anti-SRP	Myosite nécrosante à médiation immune
Anti-HMG CoA reductase	Myosite nécrosante à médiation immune
Associés aux myosites	
Anti-Ro	
Anti-Pm/Scl	SS-myosite
Anti-Ku	SS-polymyosite
Anti-U1RNP	SS-chevauchement
Syndrome de chevauchement	
Anti-Ku	SS, SS-PM, LED, myosite
Anti-SSA/Ro, anti SS-B/La	Sjögren, LED, Sjögren-LED, SS, PR, DM
Lupus érythémateux disséminé (LED)	
Anti ds-DNA	LED
Anti-Smith	LED

Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)

Les ANCA réagissent contre les constituants du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles et présentent une spécificité élevée (sans pour autant être pathognomoniques) pour les vascularites nécrosantes touchant les petits vaisseaux : polyangéite microscopique, granulomatose avec polyangéite ou GPA (anciennement maladie de Wegener) et granulomatose à éosinophiles avec polyangéite ou EGPA (anciennement maladie de Churg-Strauss) (19).

De même que pour les ANA, un titrage est réalisé, suivi d'une caractérisation de la fluorescence, dont les deux plus fréquentes sont les suivantes (20) :

- cytoplasmique granulaire diffuse : les c-ANCA réagissent souvent avec la protéinase 3 (PR 3). Ils sont retrouvés dans 80%-90 % de GPA (forme systémique) et sont très utiles à son diagnostic vu leur haute spécificité;

- homogène condensée périnucléaire : les p-ANCA, qui peuvent réagir ou non avec la myéloperoxydase (MPO). Ils sont retrouvés dans 75 % des polyangéites microscopiques (PAM) et dans seulement 50 à 60 % des EGPA. Les p-ANCA sont moins spécifiques que les c-ANCA et peuvent être présents dans certaines infections (tuberculose, mycobactériose, VIH,…) ou pathologies digestives (rectocolite ulcéro-hémorragique, Crohn).

Système du complément sérique et détection de complexes immuns circulants

Le système du complément participe à l'élimination d'agents infectieux et des complexes immuns, mais joue aussi un rôle dans la modulation de la réponse immunitaire et inflammatoire. Il existe trois voies d'activation, dont la classique, qui est activée majoritairement par la présence de complexes immuns.

En routine, l'exploration du système du complément se fait au moyen du test du CH50 (qui reflète l'activité globale) ainsi que des dosages de deux fractions du système : C3c et C4. En cas de diminution concomitante des trois paramètres, il s'agit d'une hypocomplémentémie de consommation secondaire à l'activation du système par la voie classique, rencontrée dans le lupus érythémateux disséminé (LED), les cryoglobulinémies, les vascularites et les glomérulonéphrites. Les complexes immuns, impliqués dans ces pathologies, seront mis en évidence par le test au C1q.

Il existe également des hypocomplémentémies par défaut de synthèse ou encore par pertes protidiques excessives. L'hypercomplémentémie, quant à elle, témoigne de la présence d'un phénomène inflammatoire.

Immunoélectrophorèse des protéines sériques, dosage des immunoglobulines et cryoglobulinémie

En cas de majoration du dosage d'une sous-classe d'immunoglobulines (Ig), l'immunoélectrophorèse permettra de détecter une éventuelle paraprotéine. Il s'agit d'une Ig monoclonale produite en cas de dysfonctionnement des plasmocytes, comme dans le myélome multiple ou la maladie de Waldenström.

En outre, il conviendra de rechercher une augmentation du taux d'IgG4 circulants qui, en présence de lésions fibroinflammatoires systémiques, fera évoquer la maladie associée aux IgG4 (21).

La cryoglobulinémie, quant à elle, traduit la présence d'Ig sériques ou des complexes immuns qui précipitent à des températures inférieures à 37°C et qui sont susceptibles d'induire une vascularite. Trois types de cryoglobulines ont été identifiés (22) :

- Type I : composé d'une Ig monoclonale, rencontrée au cours d'hémopathies malignes.
- Mixte de type II : souvent composé d'IgM et IgG, dont un composant est monoclonal et l'autre polyclonal.
- Mixte de type III : souvent composé d'une ou plusieurs classes d'Ig polyclonales, souvent observées au cours d'affections auto-immunes, maladies infectieuses (dont l'hépatite C).

Anticorps anti-membrane basale (Anti-MBG)

Ces IgG sont dirigées contre les constituants des chaînes α3 du collagène IV qui est présent dans les membranes basales, notamment au niveau des glomérules rénaux et alvéoles pulmonaires. Elles sont spécifiques de la maladie de Goodpasture, s'exprimant sur le plan pulmonaire sous la forme d'une hémorragie alvéolaire (23).

Angiotensine convertase (ACE)

Le dosage de l'ACE représente un argument supplémentaire en faveur du diagnostic de sarcoïdose, mais il n'est pas un critère décisif de diagnostic pour autant. En effet, il manque de sensibilité dans la mesure où il est présent dans seulement 60 % des cas, mais aussi de spécificité puisqu'il peut être présent en cas de granulomatose au sens large (24).

Bilan biologique allergique

De la même manière que les CTD-PF, les pneumopathies d'hypersensibilité (PHS), aussi appelées alvéolites allergiques extrinsèques (AAE), peuvent mimer des PID idiopathiques. Il est, dès lors, primordial d'exclure cette cause face à la découverte d'une PID (25). L'anamnèse ainsi que les examens clinique et paracliniques permettront de les suspecter; le dosage des précipitines aura pour but, quant à lui, d'identifier l'agent pathogène.

Précipitines

Ces anticorps de type IgG sont dirigés contre les nombreux antigènes des agents potentiellement responsables des PHS, notamment les déjections de pigeons, les moisissures, le foin. La présence de précipitines sériques témoigne d'une exposition à ces allergènes pathogènes, mais n'est pas suffisante pour poser le diagnostic d'une PHS. En effet, certains patients exposés ne sont pas symptomatiques. Par conséquent, les résultats sérologiques devront impérativement être confrontés au reste du bilan. Notons également qu'un sérodiagnostic négatif n'exclut pas la présence d'une AAE, en cas de traitement immunosuppresseur ou du mauvais choix des antigènes testés (26).

Bilan biologique infectieux

Les sérologies virales, en particulier HIV, HBV et HCV, font partie du bilan initial des PID. Par ailleurs, face à une granulomatose, quelques sérologies fongiques sont à considérer : *Histoplasma*, *Cryptococcus*, *Blastomyces*, *Aspergillus*, *Pneumocystis*… Le test au Quantiferon permet, quant à lui, de détecter un contact antérieur avec le bacille de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*), responsable de la tuberculose. Sa sensibilité n'est pas encore parfaite (plus ou moins 85 %) alors que sa spécificité avoisine les 99 % (27). Ce test est réalisé avant l'initiation d'un traitement par anti-TNF, qui favorise la réactivation d'une tuberculose latente.

Conclusion

Dès la confirmation de la présence d'une PID par le scanner thoracique, la mise au point comprend impérativement une anamnèse poussée, un examen clinique complet, une biologie sanguine complète ainsi que des épreuves fonctionnelles respiratoires et une fibroscopie avec lavage broncho-alvéolaire LBA. Les éléments

qui ressortent du bilan permettent à l'équipe multidisciplinaire d'exclure ou de poser le diagnostic d'une granulomatose ou d'une cause secondaire. En cas de doute, une analyse anatomopathologique est alors recommandée. En effet, il s'agit d'une étape incontournable dans la mesure où certaines causes secondaires (en particulier les connectivites et les PHS) peuvent mimer une PID idiopathique alors que leur pronostic et leur prise en charge diffèrent fondamentalement.

Bibliographie

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al.— An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of theinternational multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, ***188***, 733-748.
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al.— An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, **183**, 788-824.
3. Jee AS, Adelstein S, Bleasel J, et al.— Role of autoantibodies in the diagnosis of Connective-Tissue Disease ILD (CTD-ILD) and Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF). *J Clin Med*, 2017, **6**, E51.
4. American Thoracic Society, European Respiratory 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.
5. Rochat T, Pache JC.— Les pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques : classification et démarche diagnostique. *Rev Med Suisse*, 2010, **6**, 2222-2227.
6. Lazor R, Letovanec I, Beigelman C.— Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques. *Rev Prat*, 2014, **64**, 933-940
7. Moua T, Zamora Martinez AC, Bagir M et al.— Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia : Idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, **175**, 705-711.
8. Guiot J, Corhay JL, Louis R.— La fibrose pulmonaire idiopathique. *Rev Med Liege*, 2014, **69**, 605-610.
9. Vij R, Strek ME.— Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest*, 2013, **143**, 814-824.
10. Tzelepis GE, Toya SP, Moutsopoulos HM.— Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J*, 2008, **31**, 11-20.
11. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al.— An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement : interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*, 2015, **46**, 976-987.
12. Le Goff C, Kaux JF, Chapelle JP, et al.— Comment j'explore ... Revue des principaux auto-anticorps. *Rev Med Liege*, 2008, **63**, 43-49.
13. Chan EK, Damoiseaux J, Barballo OG, et al.— Report of the first international consensus on standardized nomenclature of antinuclear antibody HEp-2 cell patterns 2014-2015. *Front Immunol*, 2015, **6**, 412.
14. Alsumrain M, De Giacomi F, Mirza S, et al.— Utility of autoimmune serology testing in the assessment of uncharacterized interstitial lung disease : a large retrospective cohort review. *Respir Res*, 2017, **18**, 161.
15. Ghirardello A, Borella E, Beggio M, et al.— Myositis autoantibodies and clinical phenotypes. *Autoimmun Highlights*, 2014, **5**, 69-75.
16. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, et al.— Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome : Phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev*, 2012, **2**, 210-217.
17. Infantino M, Palterer B, Biagiotti R, et al.— Reflex testing of speckled cytoplasmic patterns observed in routine ANA HEp-2 indirect immunofluorescence with a multiplex anti-synthetase dot-blot assay : a multicentric pilot study. *Immunol Res*, 2018, **66**, 74-78.
18. Tant L, Steinfeld S.— Les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) : intérêt diagnostique et pronostique dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Med Brux*, 2006, **27**, 95-98.
19. Jennette JC.— Overview of the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Clin Exp Nephrol*, 2012, **20**, 5-15.
20. Guillevin L.— Les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles au cours des vascularites systémiques. *Rev Mal Respir*, 2000, **17**, 623-628.
21. Ryu JH, Sekiguchi H, Yi ES.— Pulmonary manifestations of immunoglobulin G4-related sclerosing disease. *Eur Respir J*, 2012, **39**, 180-186.
22. Oliver M, Coton T, Ragot C, et al.— Les cryoglobulinémies. *Ann Biol Clin*, 2004, **62**, 521-528.
23. Ball JA, Young KR.— Pulmonary manifestations of Goodpasture's syndrome. Antiglomerular basement membrane disease and related. *Clin Chest Med*, 1998, **19**, 777-791.
24. Iannuzzi MC, Tybicki BA, Teirstein AS, et al.— Sarcoidosis. *N Engl J Med*, 2007, **21**, 2153-2165.
25. Selman M, Pardo A, King TE.— Hypersensitivity pneumonitis: Insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, **186**, 314-324.
26. Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G, et al.— Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J*, 2001, **32**, 81-92.
27. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A.— Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB : a metaanalysis. *Chest*, 2010, **137**, 952.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr J. Guiot, Service de Pneumologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.

Email : j.guiot@chuliege.be