



HAL
open science

[Hypersensitivity Pneumonitis: An update]

P Chauvin, M Kerjouan, P Jégo, S Jouneau, A Lescoat

► **To cite this version:**

P Chauvin, M Kerjouan, P Jégo, S Jouneau, A Lescoat. [Hypersensitivity Pneumonitis: An update]. La Revue de Médecine Interne, 2021, 42 (11), pp.772-780. 10.1016/j.revmed.2021.03.333 . hal-03253449

HAL Id: hal-03253449

<https://hal.science/hal-03253449>

Submitted on 5 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Mise au point : pneumopathies d'hypersensibilité

Hypersensitivity Pneumonitis: An update

Pierre CHAUVIN ¹, Mallorie KERJOUAN ¹, Patrick JEGO ^{2,3}, Stéphane JOUNEAU ^{1,3*}, Alain LESCOAT ^{2,3*}

1. Service de pneumologie, Hôpital Pontchaillou, Rennes, France
2. Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, Hôpital Pontchaillou, Rennes, France
3. Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail) - UMR_S 1085, Rennes, France.

**Contribution équivalente au travail.*

Auteur correspondant :

Alain Lescoat

Médecine Interne et Immunologie Clinique

CHU Rennes

Alain.lescoat@chu-rennes.fr

1 **Résumé**

2 La pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) est une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) qui
3 résulte d'une réaction d'hypersensibilité de type III ou IV déclenchée par l'exposition répétée à des
4 antigènes de l'environnement, chez des individus prédisposés. Les formes les plus fréquentes sont
5 la maladie des éleveurs d'oiseaux et la maladie du poumon de fermier. Les antigènes incriminés
6 sont cependant très variés et de nouvelles causes de PHS sont fréquemment mises en évidence. Bien
7 que relativement rare, la PHS semble sous diagnostiquée du fait de sa présentation très hétérogène
8 dans ses formes non fibrosante ou fibrosante. L'identification des cas de PHS est cependant
9 indispensable afin de faire bénéficier au patient de la stratégie thérapeutique adaptée. L'aide d'un
10 conseiller médical en environnement est parfois cruciale dans ce contexte. Le diagnostic de PHS
11 peut être considéré comme quasi certain en cas d'association d'une exposition, d'un aspect en
12 tomodensitométrie haute résolution (TDM-HR) présentant des caractéristiques typiques et d'une
13 lymphocytose au lavage broncho-alvéolaire (LBA) supérieure à 30%. Dans tous les autres cas, la
14 réalisation d'investigations à visée histologique, dont le résultat sera discuté en discussion
15 multidisciplinaire (DMD), est indispensable. Une fois le diagnostic posé, l'éviction antigénique est
16 la règle lorsqu'elle est possible. La corticothérapie systémique est le traitement médical de première
17 ligne en cas de forme sévère hypoxémiante afin de prévenir l'apparition de lésions fibrosantes. La
18 mise en place d'une thérapeutique anti-fibrosante est désormais possible, après démonstration du
19 caractère progressif de la pathologie et échec des thérapeutiques
20 immunomodulatrices / immunosuppressives.

21

22 **Mots clés :** Pneumopathies interstitielles ; Pneumopathie d'hypersensibilité ; Exposition
23 environnementale ; Diagnostic ; Traitement ; Poumon du fermier ; Maladie des éleveurs d'oiseaux ;
24 Alvéolite allergique extrinsèque.

25

1 **Abstract**

2 Hypersensitivity Pneumonitis (HP) is a common immune-mediated interstitial lung disease (ILD)
3 induced by repeated exposure to environmental antigens in susceptible individuals. The most
4 commonly known forms are bird fancier's disease and farmer's lung. However, the antigens
5 involved are widely diverse. Therefore, the list of causes of HP is frequently expanding. HP seems
6 to be under-diagnosed owing to its highly heterogeneous presentation in both the non-fibrotic and
7 fibrotic subtypes and could represent up to 15% of all ILDs encountered in clinical practice.
8 However, the recognition of HP cases is essential to ensure appropriate therapy for the patient.
9 Home health care workers' intervention is sometimes critical in this context. In case of confirmed
10 exposure, the diagnosis could be considered with high confidence if the high-resolution computed
11 tomography (HR-CT) shows a typical HP pattern associated with a lymphocytosis over 30% in the
12 broncho-alveolar lavage (BAL). In all other situations, the patients should undergo further
13 investigations and additional histopathological sampling should be considered and submitted to a
14 multidisciplinary team discussion. After diagnosis, antigenic eviction is the rule whenever possible.
15 Corticosteroid treatment is the first-line medical treatment for severe forms and aims to prevent the
16 development of fibrosis. Anti-fibrotic therapy is now an option for patients with progressive ILD
17 and failure of immunomodulatory/immunosuppressive therapies.

18

19 **Key words:** Lung Diseases, Interstitial; Hypersensitivity Pneumonitis; Diagnosis; Management;
20 Farmer's Lung; Bird Fancier's Lung; Alveolitis Extrinsic Allergic.

21

1 I. Introduction

2 La pneumopathie d'hypersensibilité (PHS), autrefois dénommée alvéolite allergique
3 extrinsèque, se présente sous la forme d'une pneumopathie infiltrante diffuse (PID) qui affecte le
4 parenchyme pulmonaire et les voies aériennes distales. Elle résulte principalement d'une réaction
5 immune déclenchée par l'inhalation répétée d'antigènes chez des individus prédisposés (1). C'est
6 une pathologie relativement rare qui peut affecter toutes les classes d'âge sans prédominance nette
7 entre les sexes. Les données épidémiologiques varient de façon importante en fonction des
8 populations étudiées et des définitions utilisées. Dans une cohorte américaine à large effectif, la
9 prévalence rapportée de la pathologie était de 1,67-2,71/100,000 habitants et l'incidence de 1,28-
10 1,94/100,000 (2). Elle reste cependant assez fréquemment rencontrée en pratique clinique
11 pneumologique et représenterait entre 4 et 15% de l'ensemble des cas de PID d'après des données
12 européennes récentes (3,4) (Figure 1 d'après (5)).

13 Sa physiopathologie est complexe et demeure incomplètement comprise. Elle relève
14 principalement de l'exposition répétée à des antigènes de l'environnement qui entraîne une
15 sensibilisation et l'apparition de symptômes généraux et/ou respiratoires en lien avec des
16 mécanismes d'hypersensibilité de type III ou IV. Parfois, l'exposition est insidieuse et entraîne une
17 inflammation chronique qui persiste à bas bruit et évolue vers la fibrose pulmonaire.

18 La PHS représente ainsi une forme de PID de présentation clinique et radiologique très
19 hétérogène, ce qui peut rendre son diagnostic difficile. De plus, la classification et la prise en charge
20 de la PHS font l'objet de controverses. La distinction avec d'autres formes chroniques de PID revêt
21 cependant une importance fondamentale. Sur le plan de la prise en charge, l'approche thérapeutique
22 sera en effet très différente de celle d'autres PID fibrosantes dont l'archétype est la fibrose
23 pulmonaire idiopathique (FPI). Sur le plan diagnostique, plusieurs publications récentes ont mis à
24 jour les éléments de la stratégie permettant d'arriver à un diagnostic fiable. Par ailleurs, les essais
25 récents concernant les thérapeutiques anti-fibrosantes utilisées dans le champ des PID amènent à
26 repenser la prise en charge et le traitement des pneumopathies interstitielles fibrosantes
27 progressives.

28 Dans cette mise au point, nous rappellerons les principaux éléments physiopathologiques mis en
29 jeu dans les pneumopathies d'hypersensibilité, la stratégie diagnostique à mettre en place devant la
30 découverte de ce type de PID, ainsi que les principales recommandations de prise en charge.

1 II. Physiopathologie

2 i. Facteurs de risque génétiques

3 La définition proposée par les recommandations ATS/JRS/ALAT met l'accent sur la notion de
4 prédisposition de l'individu à développer une PHS (1). Parmi les facteurs identifiés de cette
5 susceptibilité individuelle on retrouve notamment des éléments génétiques. Plusieurs
6 polymorphismes associés à la PHS ont ainsi été découverts au niveau de gènes impliqués dans la
7 présentation antigénique comme le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), ou liés à
8 l'homéostasie et à la réparation tissulaire. Le polymorphisme du promoteur du gène *MUC5B*, qui
9 code pour le précurseur d'une mucine impliquée dans la clairance bactérienne, est plus
10 fréquemment retrouvé chez les patients atteints de PHS que dans la population générale. Ce variant
11 est par ailleurs également associé à plusieurs autres types de PID notamment la FPI, dans laquelle
12 on le retrouve une fréquence similaire (6), et la PID associée à la polyarthrite rhumatoïde (7). Sa
13 présence est corrélée à une évolution fibrosante dans ces PID (6). Les formes familiales de PHS
14 représenteraient quant à elles jusqu'à 17,5% des cas de patients atteints de PHS (8). Cependant, les
15 analyses génétiques concernant ces cas familiaux sont discordantes. Il n'existe donc actuellement
16 aucune exploration génétique particulière à recommander en pratique clinique, y compris devant
17 des cas familiaux groupés (9).

18 ii. Exposition : antigènes inducteurs

19 L'inhalation répétée d'antigènes joue un rôle initiateur de la réaction inflammatoire dans la
20 PHS (8). L'exposition antigénique peut avoir lieu au domicile, sur le lieu de travail ou de loisirs et
21 se fait principalement par inhalation de particules de diamètre $< 5\mu\text{M}$ (10). La répétition de
22 l'exposition est un élément clé du processus physiopathologique. De même, la durée d'exposition et
23 la concentration en antigènes à laquelle le sujet est exposé entrent en jeu dans le processus menant à
24 la sensibilisation (9).

25 Les antigènes incriminés sont très variés et de nouvelles causes de PHS sont fréquemment
26 mises en évidence. Classiquement, ils sont répartis en grandes catégories opposant des antigènes
27 « organiques » comprenant les micro-organismes et les protéines d'origine animale ou végétale, et
28 des antigènes « inorganiques » issus de composés chimiques, notamment médicamenteux, ou de
29 métaux combinés à d'autres particules sous forme d'haptène. La frontière séparant la pneumopathie
30 d'hypersensibilité des pneumopathies médicamenteuses est ténue. En effet, certains médicaments
31 peuvent-être responsables de tableaux de PID. Au sein de ces PID médicamenteuse, certaines
32 molécules telles que le Méthotrexate, le Bactrim[®], le Rituximab, les anti-inflammatoires non

1 stéroïdiens (AINS), ou encore les Pénicillines ont été décrits comme susceptibles de donner des
2 tableaux TDM-HR et anatomopathologiques compatibles avec la définition de PHS et résolutifs
3 sous corticoïdes. Dans ce cadre, les PHS médicamenteuses constituent un sous-type de PID
4 médicamenteuses (1,11,12). Les recommandations diagnostiques récentes ATS/ERS/JRS
5 comprennent des classifications détaillées des antigènes identifiés jusqu'ici (1). De même, le site
6 internet <https://www.hplung.com/> recueille et référence de façon actualisée les sources antigéniques
7 identifiées dans le champ des PHS et les travaux qui leur sont associées. En pratique, la survenue
8 d'une PHS se fait souvent dans le cadre de multi-expositions, ce qui complexifie la recherche de la
9 cause de la maladie. Il arrive en outre dans près d'un cas sur deux, qu'aucun agent causal ne soit
10 mis en évidence (13). Certaines formes sont néanmoins bien connues et doivent être identifiées,
11 notamment parce qu'elles peuvent parfois faire l'objet d'une reconnaissance en tant que maladie
12 professionnelle (14).

13 La maladie des éleveurs d'oiseaux ou PHS « aviaire » est la forme la plus fréquemment
14 rencontrée en pratique clinique. C'est un exemple de PHS déclenchée par des protéines animales.
15 Elle survient en cas d'exposition répétée et prolongée à des antigènes de différentes espèces
16 d'oiseaux qui ne sont pas précisément caractérisés (9). Cette forme de PHS, qui relève souvent
17 d'une exposition domestique chronique et parfois insidieuse, peut être responsable de formes aiguës
18 de la maladie pouvant nécessiter une admission en réanimation (15) ou se présenter par une atteinte
19 plus chronique avec une composante fibrosante marquée.

20 La maladie du poumon de fermier est la deuxième forme de PHS par fréquence. Elle résulte de
21 l'exposition répétée à des moisissures par l'intermédiaire du foin ou d'autres substances végétales
22 moisies, à certains engrais ou du fait de la manipulation de végétaux contaminés. Dans ce contexte,
23 les antigènes présumés proviennent de très nombreux micro-organismes. Il s'agit principalement de
24 champignons de type Micromycètes (*Aspergillus sp*, *Candida albicans*, etc.) ou actinomycètes
25 (*Streptomyces sp*). Par ailleurs, les moisissures sont à l'origine de nombreux autres tableaux de PHS
26 professionnelles (travailleurs du bois, fromagers, champignonnistes, etc.) et de la très grande
27 majorité des PHS d'origine domestique (14).

28 Les PHS peuvent également être secondaire à une exposition à certaines mycobactéries non
29 tuberculeuses (MNT). *Mycobacterium immunogenum* peut être par exemple retrouvée dans les
30 aérosols des fluides de coupe utilisés dans l'industrie dans le cadre du refroidissement de certaines
31 machines. Cette bactérie est responsable d'une PHS également décrite sous le nom de « Poumon
32 des mécaniciens », qui peut parfois présenter un caractère épidémique. *Mycobacterium avium*
33 *intracellulare* est quant à elle retrouvée plutôt au niveau domestique dans certains jacuzzis, et plus

1 rarement dans des saunas ou piscines contaminés. Dans ces cas particuliers de PHS, la bactérie est
2 souvent isolée à partir des cultures issues des prélèvements respiratoires profonds (10).

3 Les isocyanates enfin sont un exemple typique de composés chimiques susceptibles d'induire
4 une PHS. Du fait de leur utilisation dans certaines peintures, solvants et plastiques de type
5 polyuréthane, ils sont responsables de PHS en milieu professionnel (métiers de carrossier, peintre
6 industriel, etc.) qui peuvent faire l'objet d'une reconnaissance spécifique (14). Les milieux agricole
7 et industriel regroupent donc des professions particulièrement à risque. Cependant, toute profession
8 où il existe un risque d'exposition à des aérosols et/ou à une mise en suspension de poussières ou de
9 particules organiques est finalement possiblement à risque de PHS (14).

10 iii. Mise en place de la réaction immunitaire

11 Après inhalation, les antigènes atteignent les voies aériennes de plus petit calibre et les alvéoles
12 pulmonaires. A ce niveau, ils sont reconnus par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA)
13 professionnelles : cellules dendritiques et macrophages alvéolaires, ces derniers représentant le type
14 cellulaire le plus fréquent au niveau alvéolaire à l'état physiologique (16). Les CPA expriment à
15 leur surface de nombreux types de récepteurs du groupe des *Pattern Recognition Receptors* (PRR)
16 qui permettent la reconnaissance puis l'internalisation de molécules sous forme particulaire ou
17 soluble (17). Une fois internalisés, les antigènes sont dégradés, soit à l'intérieur de phagolysosomes
18 sous l'action de diverses enzymes protéolytiques, soit au niveau cytosolique par le protéasome (17).
19 Ils sont secondairement transférés sous forme peptidique au niveau du réticulum endoplasmique par
20 le complexe protéique TAP (*Transport Associated with antigen processing*), puis associés aux
21 protéines du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) ce qui permet secondairement leur
22 exposition extra-cellulaire sous forme de peptides antigéniques. La répétition des inhalations
23 conduit ainsi à une étape de sensibilisation vis-à-vis d'un antigène donné impliquant une activation
24 excessive de l'immunité adaptative. La présentation antigénique aux lymphocytes T CD4+ a lieu
25 principalement via le CMH de type II. Par un mécanisme de cross-présentation, les CPA
26 professionnelles ont par ailleurs la capacité d'exprimer à leur surface des antigènes exogènes via le
27 CMH de type I et de les présenter directement à des lymphocytes T CD8+ (18). Outre les
28 déterminants génétiques, le statut tabagique, la pollution de l'air et les infections virales sont des
29 éléments environnementaux considérés comme pouvant influencer sur la réponse immunitaire à ce
30 stade (19). La réaction immunitaire impliquée dans les PHS est classiquement décrite comme une
31 réaction d'hypersensibilité de type III (à complexes immuns) et IV (médiée par les lymphocytes T)
32 (5). Ainsi, au cours d'une première phase inflammatoire, une réponse de type Th-1 se met en place,
33 sous l'influence principalement de l'IL-12 et de l'IFN- γ . Cette phase est caractérisée par

1 l'accumulation de lymphocytes au niveau des alvéoles, des bronchioles terminales et de
2 l'interstitium menant à la formation de granulomes (8). Elle s'accompagne également d'une réponse
3 humorale avec sécrétion d'immunoglobulines de type IgG spécifiques susceptibles de former des
4 complexes immuns avec des antigènes et d'activer le complément (8). Si l'exposition est totalement
5 suspendue à ce stade, une récupération peut être attendue. Si l'exposition persiste, la réponse
6 inflammatoire peut en revanche se chroniciser et pourrait s'orienter vers un profil Th-2 favorable à
7 l'apparition de lésions fibrosantes (10).

8 iv. Phase inflammatoire tardive et fibrogénèse

9 Les mécanismes qui entrent en jeu dans la mise en place de la fibrose pulmonaire ont été
10 activement étudiés au cours des dernières années, notamment dans le cadre de la FPI (20). Il est
11 désormais connu que la mise en place de la fibrose présente des déterminants génétiques communs
12 à plusieurs types de PID. Ainsi, les mutations rares des gènes des télomérases (*TERT*, *TERC*,
13 *RTEL1*, *PARN*) sont retrouvées dans la PHS, la FPI et la PID de la polyarthrite rhumatoïde et
14 associés à des phénotypes fibrosants « progressifs » (21). Après une phase inflammatoire
15 déclenchée par des événements spécifiques à chaque pathologie, qui peuvent être partiellement
16 inconnus comme dans la FPI ou la sarcoïdose, l'environnement local concourt à l'activation de
17 voies communes de la fibrogénèse (21). Le recrutement de cellules mésenchymateuses (fibrocytes,
18 fibroblastes), leur activation et leur transformation en myofibroblastes est le principal mécanisme
19 mis en jeu au cours de cette fibrogénèse pathologique. Les myofibroblastes sont responsables d'une
20 synthèse accrue de matrice extra-cellulaire (MEC) peu organisée et très dense (22). Les
21 modifications structurales et la majoration de la rigidité tissulaire qui en résultent sont responsables
22 d'une part des altérations de la fonction respiratoire par perte de compliance pulmonaire, et d'autre
23 part permettent au processus de fibrogénèse de se perpétuer en une boucle de rétrocontrôle positif.
24 Chez certains patients au phénotype « progressif », ce phénomène est à l'origine d'une aggravation
25 lente et inexorable de la pathologie conduisant à la réduction des capacités respiratoires pouvant
26 mener à l'insuffisance respiratoire et au décès (21).

27 **III. Diagnostic**

28 i. Présentation clinique

29 Il y a quelques années, trois formes principales de PHS étaient classiquement décrites : aiguë,
30 subaiguë et chronique (23). La chronicisation était souvent présentée comme la conséquence de
31 formes aiguës ou subaiguës non traitées ou ignorées et englobait à la fois des formes stables
32 séquellaires et des formes chroniques progressives, plus actives, de la pathologie. Une nouvelle

1 hypothèse a été évoquée en se basant sur une analyse séparant les patients atteints de PHS en deux
2 clusters principaux (24). Dans le premier cluster, les patients présentaient plutôt des symptômes
3 généraux récidivants (frissons, douleurs articulaires) et une radiographie thoracique standard
4 normale. Dans le deuxième cluster, on retrouvait en revanche les stigmates d'une pathologie plus
5 sévère sur un plan général et respiratoire associant une hypoxémie et un hippocratisme digital, et les
6 caractéristiques d'une fibrose pulmonaire au plan fonctionnel et radiologique (10).

7 Actuellement, cette approche de la nosologie des PHS est partagée par de nombreux auteurs et
8 les dernières réflexions opposent donc les formes non fibrosantes et fibrosantes de la pathologie (1).
9 La présentation clinique peut être plutôt aiguë (apparition sur plusieurs jours ou semaines) avec au
10 maximum une présentation grave sous forme de SDRA (25), ou plus insidieuse et s'aggraver sur
11 plusieurs mois ou années. Toutes les PHS peuvent se présenter par des symptômes respiratoires
12 aspécifiques comme une dyspnée ou de la toux. Dans certains cas, ces manifestations cliniques
13 s'accompagnent d'un syndrome pseudo grippal, de douleurs thoraciques ou d'une perte de poids.
14 Au niveau auscultatoire, la présence de sifflements aigus en milieu d'inspiration (« squeaks ») est
15 classique mais non spécifique de la PHS (26).

16 Finalement, la présentation clinique de la PHS est fortement hétérogène. Aussi, la réflexion
17 diagnostique se base nécessairement sur un faisceau d'arguments et nécessite de nombreuses
18 explorations pratiquées couramment dans l'exploration d'une PID de découverte récente (1,27).

19 ii. Imagerie thoracique

20 La radiographie thoracique n'est pas utilisée en première intention pour le diagnostic de PHS.
21 En effet, 20% des radiographies thoraciques sont normales à la phase aiguë (23). Actuellement,
22 l'exploration d'une PID fait appel de façon systématique à la tomodensitométrie haute résolution
23 (TDM-HR) en coupes millimétriques du fait de sa très forte sensibilité dans la détection
24 d'anomalies parenchymateuses. Dans le cadre spécifique de la PHS, l'exploration doit se faire par
25 deux séries sans injection de produit de contraste, l'une réalisée en inspiration profonde, l'autre
26 réalisée en expiration prolongée (1).

27 Les anomalies retrouvées représentent une combinaison de signes associés à l'infiltration du
28 parenchyme pulmonaire et/ou à l'obstruction bronchique distale (Figure 2). Dans le cadre des
29 formes non fibrosantes, on retrouve principalement des opacités en verre dépoli diffuses et des
30 nodules centrolobulaires (28). Sur les coupes expiratoires, des zones de trappage aérique peuvent de
31 plus être identifiées, plus ou moins associées à une faible vascularisation. Ces dernières anomalies
32 sont en lien avec l'atteinte obstructive distale. Dans les formes fibrosantes, on retrouve une
33 association variable d'opacités linéaires et réticulaires irrégulières, de verre dépoli et

1 d'épaississement septaux (28). Plus rarement, des kystes peuvent s'associer aux lésions
2 parenchymateuses. Des formes emphysémateuses ont également été décrites, notamment dans le
3 poumon de fermier (9). Dans les formes les plus avancées, la présence de bronchiectasies par
4 traction et d'une distorsion architecturale est possible. Le rayon de miel, témoin de la fibrose
5 périphérique, peut également être observé. Il est alors plus rarement de localisation basale que dans
6 la pneumopathie interstitielle commune (PIC), pattern caractéristique de la FPI (29). Cette
7 hétérogénéité représente un challenge diagnostique particulier. Dans près de la moitié des cas, il
8 n'est ainsi pas possible de distinguer formellement la PHS dans sa forme fibrosante d'autres pattern
9 comme la PIC ou la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) (29).

10 Certaines anomalies radiologiques peuvent néanmoins renforcer la présomption
11 diagnostique. La présence d'atténuation en mosaïque, de trappage aérique, de verre dépoli et de
12 nodules centrolobulaires sont ainsi isolément des éléments forts en faveur du diagnostic de PHS
13 d'après un consensus d'experts (30). L'atténuation en mosaïque est une combinaison locale de
14 zones de deux densités distinctes correspondant à une alternance de verre dépoli et de poumon sain
15 ou de poumon sain et de zones hypodenses du fait d'un piégeage aérique ou d'une vascularisation
16 abaissée. Salisbury et al. (31) ont démontré que lorsque l'extension de l'atténuation en mosaïque et
17 de zones de trappage dépasse celle des réticulations et que les anomalies parenchymateuses sont de
18 distribution axiale diffuse, le risque de conclure à tort à une PHS est inférieur à 10%. L'association
19 locale de zones de densité normale, de densité accrue et de zones plus claires réalise le signe dit
20 « du fromage de tête » (32), plus récemment renommé pattern à trois densités (1). Ce signe reflète
21 l'association sur une même image de lobules de poumon sain, de verre dépoli et de zones avec une
22 vascularisation réduite. Il a été caractérisé récemment comme un signe plus spécifique de la PHS
23 que l'atténuation en mosaïque (33). La définition proposée d'un pattern typique, suggestif de PHS
24 correspond ainsi à l'association : 1) de signes diffus d'infiltration du parenchyme : verre dépoli ou
25 atténuation en mosaïque et 2) de signes diffus d'atteinte des petites voies aériennes : nodules
26 centrolobulaires ou trappage aérique (1). L'association variable de certains de ces signes rend le
27 diagnostic seulement probable et peut inciter à la réalisation d'une biopsie pulmonaire chirurgicale.

28 L'aspect TDM peut enfin revêtir un intérêt pronostique non négligeable. Si les signes d'une
29 atteinte inflammatoire est associée à une survie prolongée, la présence de fibrose et bronchiectasies
30 de traction sévères est en revanche toujours de mauvais pronostic (34). Il a ainsi été démontré que
31 l'évolution à long terme des patients atteints de PHS fibrosante avec présence de rayon de miel était
32 défavorable et très proche de celle de patients atteints de FPI (35).

1 iii. Lavage broncho-alvéolaire (LBA)

2 Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) est un examen d'une grande valeur dans l'exploration
3 d'une PID de découverte récente sans cause apparente. Il est notamment recommandé en cas de
4 suspicion de FPI (27). La procédure réalisée en routine consiste en l'instillation et à la récupération
5 au niveau d'un segment pulmonaire d'intérêt, repéré par TDM-HR, de 100 à 300 mL de sérum salé
6 adressé pour analyses microbiologiques et cytologiques. Le contenu alvéolaire normal chez un
7 adulte non-fumeur comprend 150 à 175,000 cellules/mL ; cette valeur peut s'élever en cas de
8 tabagisme actif (36). La formule normale est composée de 85% de macrophages alvéolaires, 10 à
9 15% de lymphocytes T, et dans une moindre mesure de polynucléaires neutrophiles ($\leq 3\%$),
10 éosinophiles ($\leq 1\%$), et de cellules épithéliales (36). La modification des données cytologiques
11 permet ainsi la mise en évidence de différents profils (36). Dans le cadre de la PHS, l'inflammation
12 distale peut être mise en évidence sous forme d'une alvéolite lymphocytaire. Celle-ci peut être
13 influencée par de nombreux facteurs dont la durée d'évolution de la pathologie, le statut tabagique
14 et la présence ou non d'une fibrose (37). Bien que ce type d'inflammation puisse être retrouvé dans
15 d'autres PID, des analyses récentes confirment que le pourcentage de lymphocytes est
16 significativement plus élevé dans la PHS que dans la FPI et d'autres pneumopathies interstitielles
17 idiopathiques (37). La valeur seuil de la lymphocytose permettant de discriminer de façon
18 satisfaisante la PHS d'une autre PID ne fait cependant pas consensus. Une lymphocytose $>50\%$ est
19 présentée comme un seuil évocateur de PHS ou de PINS (36). Dans le cadre des formes fibrosantes,
20 la plupart des experts s'accordent sur le fait qu'une lymphocytose $>40\%$ est un élément important
21 en faveur du diagnostic (30). Des valeurs modérément élevées entre 20-30% sont en revanche
22 considérées comme peu informatives (37). Dans les dernières recommandations, le seuil de 30% est
23 considéré comme raisonnable dans l'objectif d'élever la probabilité diagnostique de PHS (1). Enfin,
24 la valeur basse du ratio CD4+/CD8+, longtemps considérée comme classiquement associée à la
25 PHS notamment dans sa forme aiguë, n'est plus considérée comme un marqueur pertinent (9). Le
26 LBA ne permet donc pas à lui seul de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de PHS. Il ne semble
27 pas posséder non plus de valeur pronostique particulière dans ce contexte (34). En revanche,
28 l'intégration des données issues du LBA dans la démarche diagnostique générale peut permettre
29 d'écarter certains diagnostics différentiels, notamment la FPI et ainsi de renforcer la présomption
30 diagnostique (1).

31 iv. Explorations fonctionnelles respiratoires

32 Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) apportent de manière non invasive un
33 complément d'éléments indispensables au bilan de toute PID. Au cours des formes fibrosantes de

1 PHS, la diminution de l'élasticité du tissu de soutien infiltré par des cellules et par la fibrose réduit
2 la compliance pulmonaire globale et altère la mécanique ventilatoire. La réduction des volumes
3 pulmonaires, notamment de la capacité vitale fonctionnelle (CVF) et de la capacité pulmonaire
4 totale (CPT), caractérise le trouble ventilatoire restrictif au plan fonctionnel. La réduction de la
5 capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) est la première anomalie observée en cas de
6 PID. Des valeurs basses de ces paramètres fonctionnels au diagnostic sont prédictives d'une
7 mortalité accrue (34). En particulier, le déclin de $\geq 10\%$ de la CVF à 6-12 mois d'évolution de la
8 pathologie est un marqueur prédictif fort d'une moins bonne survie (38). Enfin, une obstruction
9 bronchique distale, reflet de l'atteinte bronchiolaire, peut parfois se manifester aux EFR par une
10 réduction des débits expiratoires moyens (DEM à 75, 50, 25% de la CV) et une distension
11 thoracique avec augmentation du volume résiduel. Les EFR représentent donc un examen simple et
12 non invasif qui permet de mesurer le retentissement de la pathologie au niveau pulmonaire, d'en
13 estimer la sévérité et ainsi d'aider à évaluer son pronostic à moyen et long terme. Elles constituent
14 de ce fait un élément clé à la phase diagnostique mais également dans le suivi de la pathologie et
15 l'évaluation des mesures thérapeutiques.

16 v. Données histologiques

17 Les données histologiques peuvent avoir un intérêt majeur dans la procédure diagnostique
18 d'une PID. Les prélèvements sont, le plus souvent, issus de biopsies pulmonaires chirurgicales
19 (BPC) réalisées par vidéo-thoracoscopie sous anesthésie générale. Ils peuvent également être
20 obtenus à partir de biopsies trans-bronchiques (BTB) distales réalisées à l'aveugle ou sous contrôle
21 scopique pendant une endoscopie standard, mais dont la rentabilité diagnostique est limitée. Elles
22 peuvent être réalisées lorsqu'une PHS non fibrosante est suspectée (1). Enfin, la technique des
23 cryobiopsies permet, en bronchoscopie rigide sous anesthésie générale, d'obtenir des fragments de
24 parenchyme de taille significative qui sont prélevés après refroidissement par une cryosonde à
25 l'acide carbonique (CO₂) ou au protoxyde d'azote (N₂O). Cette technique présente une excellente
26 rentabilité diagnostique (39) et un profil de sécurité acceptable en comparaison à la BPC mais pose
27 le problème de son accessibilité et n'est de ce fait pas encore utilisée en routine dans le domaine des
28 PID (1,27). Le diagnostic de certitude de PHS sur des prélèvements histologiques requiert la
29 présence d'une association de caractéristiques typiques sur un ou plusieurs des prélèvements
30 obtenus (1). Dans les formes non fibrosantes, plusieurs aspects décrivant l'inflammation sont
31 identifiés : 1) pneumopathie interstitielle bronchiolocentree, constituée par un infiltrat de
32 lymphocytes de petite taille, 2) bronchiolite chronique, en continuité avec la pneumopathie
33 interstitielle, composée d'un infiltrat de même type qui peut parfois prendre très localement un

1 aspect de pneumopathie organisée ou de bronchiolite oblitérante, 3) présence dans l'interstitium et
2 les espaces aériens péri-bronchiolaires de petits granulomes mal limités non nécrotiques regroupant
3 des cellules épithélioïdes et des macrophages. Ils s'opposent notamment aux granulomes bien
4 délimités de distribution lymphatique observés dans la sarcoïdose (10,40). En l'absence de signes
5 en faveur d'une autre pathologie, la présence de cette triade est spécifique de la PHS. Dans les
6 formes chroniques, la présence de fibrose possède un pronostic défavorable (41). Elle se présente
7 principalement au niveau centrolobulaire et péribronchiolaire et peut s'étendre en formant un réseau
8 en « ponts ». Cependant, sa distribution peut prendre différentes formes et reprend dans certains cas
9 les caractéristiques de patterns associés à d'autres PID comme la PINS fibrosante ou la PIC. Ces
10 derniers patterns sont associés à une plus grande mortalité en comparaison au pattern « classique »
11 de PHS (34). Dans le cadre de formes atypiques, la présence de petits granulomes, de cellules
12 géantes ou de zones de fibrose péri-bronchiolaire sont des éléments discriminants en faveur de la
13 PHS (42). Finalement, l'histologie permet d'obtenir des informations précises mais au prix de
14 prélèvements profonds dont la réalisation n'est pas dénuée de risques avec une mortalité
15 hospitalière approchant les 2% dans le cadre des BPC (43). Ainsi, les algorithmes décisionnels
16 doivent se baser également sur les données obtenues de façon moins invasive.

17 vi. Critères et stratégie diagnostiques

18 Du fait de sa présentation très polymorphe et des caractéristiques cliniques, radiologiques et
19 histopathologiques qu'elle peut partager avec d'autres PID, la PHS est une pathologie qui reste sous
20 diagnostiquée. Il a ainsi été démontré dans une cohorte de patients espagnols atteints de FPI que
21 près de la moitié des patients pourraient en réalité être considérés comme atteints de PHS (44). Or,
22 catégoriser correctement la PID permet d'une part, d'adapter la stratégie thérapeutique individuelle
23 et d'autre part, de réaliser des essais thérapeutiques bien conduits permettant à terme de mieux
24 caractériser le pronostic et de tester de nouvelles thérapeutiques adaptées.

25 Il est de ce fait nécessaire d'évoquer le diagnostic en dehors des situations les plus évidentes,
26 en particulier dans le cas d'une PID nouvellement diagnostiquée sans étiologie évidente, *a fortiori*
27 en cas d'atteinte fibrosante (1,27). L'exposition est en effet unanimement considérée comme
28 l'élément clé de la stratégie diagnostique et doit être activement recherchée (45). La mise en
29 évidence d'une exposition chez un patient symptomatique relève fortement la probabilité
30 diagnostique de PHS (9). La traque de l'antigène est donc indispensable et doit se faire au minimum
31 par un interrogatoire minutieux qui s'appuie sur une liste préalablement établie des étiologies
32 connues ou par le biais de questionnaires, bien qu'actuellement aucun ne bénéficie d'une
33 reproductibilité suffisante pour être recommandé en pratique courante (1). Le recours à un

1 conseiller médical en environnement intérieur qui va investiguer le milieu de vie du patient est de
2 plus en plus utilisé pour identifier l'antigène en cause et conseiller le patient sur l'éviction adéquate
3 (46). La réalisation d'une sérologie avec mise en évidence d'IgG spécifiques dirigées contre un
4 antigène donné référencé comme responsable de PHS a également valeur d'exposition (45). Il a
5 d'ailleurs été démontré qu'une recherche d'IgG adaptée aux conditions locales, voire à
6 l'environnement même du patient par le biais d'investigation au domicile ou sur le lieu de travail,
7 augmente de façon importante les performances de cette exploration (47). Néanmoins la positivité
8 des IgG, qui peut refléter une exposition très ancienne, n'est pas synonyme de causalité.
9 Inversement, la négativité des IgG n'exclue pas du tout le diagnostic de PHS.

10 Une fois le diagnostic évoqué, l'objectif est d'obtenir le plus haut degré de confiance
11 diagnostique avec une stratégie d'investigations la moins invasive possible (1). Des réflexions
12 récentes ont permis de mettre au point des algorithmes décisionnels permettant d'arriver à un
13 diagnostic fiable (8,30,31) et ont abouti sous forme de recommandations (1). La démarche générale
14 consiste en l'intégration des données issues de l'examen clinique, du TDM-HR, du LBA, qui
15 doivent faire l'objet d'une discussion multidisciplinaire (DMD). Le diagnostic de PHS peut être
16 considéré comme quasi certain ($\geq 90\%$ de confiance) en cas d'association d'une exposition, d'une
17 TDM-HR présentant des caractéristiques typiques telles que précédemment décrit et d'une
18 lymphocytose au LBA avec un seuil de 30%. Dans tous les autres cas, la réalisation d'investigations
19 à visée histologique, dont le résultat sera à nouveau discuté en DMD est indispensable pour relever
20 le niveau de certitude diagnostique (*Figure 3*, d'après (1)). La performance de ces critères, tant au
21 niveau diagnostique qu'en terme de moindre recours à la biopsie, reste à évaluer. L'utilisation de
22 critères légèrement moins stricts (30), évaluée récemment dans une cohorte de 251 patients
23 japonais, permettait de diagnostiquer la moitié des patients atteints de PHS et permettrait ainsi
24 d'éviter le recours à la biopsie dans un certain nombre de cas (48). Cependant, l'utilisation de
25 coupes exclusivement inspiratoires dans cette étude rétrospective pourrait avoir abaissé
26 artificiellement les capacités diagnostiques de la TDM-HR. Finalement, si un diagnostic de
27 certitude ne peut être apporté à l'aide des explorations proposées, il est recommandé de le réévaluer
28 régulièrement et de faire appel à l'équipe d'un centre expert : centre de compétence ou de référence
29 pour les maladies rares pulmonaires (1).

30 **IV. Prise en charge**

31 i. Eviction antigénique

32 Il n'existe pas à ce jour de recommandations internationales pour le traitement de la PHS.
33 L'éviction absolue de l'antigène inducteur est une première étape admise de la prise en charge

1 d'une PHS. Elle semble plus efficace lorsque la fibrose ne s'est pas développée, probablement parce
2 que l'arrêt de la stimulation antigénique permet alors de stopper le processus inflammatoire et la
3 mise en place de la fibrose (49). En pratique, cette règle est loin d'être évidente à respecter. Comme
4 il a déjà été précisé, la mise en évidence d'un antigène n'est possible que dans environ un cas sur
5 deux (13). En outre, l'éviction implique parfois pour le patient des changements de mode de vie et
6 de son environnement personnel ou professionnel qui peuvent être particulièrement contraignants.
7 Dans le monde professionnel, lorsque le reclassement n'est pas possible, la mise en place de
8 mesures de protection respiratoire et un aménagement des conditions de travail pourraient
9 néanmoins permettre de protéger le patient d'une évolution péjorative (9). Dans le cadre
10 domestique, un déménagement est parfois la seule manière de réaliser une éviction complète.

11 ii. Traitement médical

12 Le traitement médical de la PHS ne fait pas non plus l'objet d'un consensus. Si l'utilisation
13 d'anti-inflammatoires paraît logique au vu des données connues de la physiopathologie, l'évaluation
14 de ces traitements dans cette PID n'a pas fait l'objet d'essais thérapeutiques randomisés à grande
15 échelle (8). Actuellement, la corticothérapie systémique est néanmoins considérée comme le
16 traitement médical de première ligne en cas de forme sévère hypoxémiante, à une posologie initiale
17 de 0,5 mg/kg/j avec décroissance progressive et mesures préventives associées (8,9). Aucun effet
18 majeur en terme d'amélioration de la survie dans les formes fibrosantes n'a cependant été mis en
19 évidence jusqu'ici (49). Néanmoins ce traitement ne doit pas être présenté comme une alternative à
20 l'éviction antigénique (9).

21 En ce qui concerne les autres traitements immunomodulateurs, les preuves de leur efficacité
22 sont encore plus rares. Deux études rétrospectives mentionnent une efficacité modérée du
23 mycophénolate mofétil ou de l'azathioprine sur la DLCO (50,51). Le rituximab pourrait également
24 représenter un traitement de dernier recours de formes graves réfractaires aux autres traitements et
25 semble alors bien toléré (52–55). L'utilisation de ces thérapies, si elle n'est pas recommandée en
26 pratique courante, peut donc être considérée en dernier recours et au cas par cas en cas
27 d'aggravation en cas d'inefficacité des autres traitements initiés, ou à visée d'épargne cortisonique
28 (8,50–52,56).

29 Dans les cas des formes fibrosantes, généralement après échec des traitements
30 immunomodulateurs, de nouveaux traitements entrent progressivement dans l'arsenal thérapeutique.
31 Les réflexions et recherches récentes, qui mettent en évidence des processus physiopathologiques et
32 une évolution commune à plusieurs types de PID d'évolution chronique fibrosante, encouragent
33 l'évaluation des thérapeutiques développées jusqu'ici notamment dans la FPI à ces autres

1 pathologies. Ainsi, l'essai INBUILD a démontré l'efficacité du nintédanib, un inhibiteur de
2 récepteurs à tyrosine kinase, dans la réduction du déclin annuel de la CVF dans une cohorte de 663
3 patients présentant une PID fibrosante progressive (57). La progression était définie dans cette étude
4 comme : 1) un déclin relatif de la CVF sur une période de 24 mois d'au moins 10% de la valeur
5 prédite ou, 2) un déclin de 5% à 10% associé une aggravation des symptômes respiratoires ou une
6 extension de la fibrose à la TDM-HR ou enfin, 3) une aggravation des symptômes et de la fibrose.
7 Environ un quart des patients inclus dans cette étude présentaient une forme fibrosante de PHS. Un
8 consensus d'experts a récemment pris position sur la possibilité de mettre en place une
9 thérapeutique anti-fibrosante en seconde ligne de traitement d'une PID fibrosante, après
10 démonstration du caractère progressif de la pathologie (58). Ces auteurs s'accordent également sur
11 le fait que les résultats des essais thérapeutiques en cours et à venir sont attendus pour déterminer le
12 rôle de chacune de thérapeutiques cités précédemment, séparément ou en association dans la prise
13 en charge des PID fibrosantes ainsi que de la chronologie précise de leur mise en place. Comme
14 dans la FPI, ces traitements représentent donc actuellement une alternative pour les patients atteints
15 des formes les plus avancées qui doit être discutée au cas par cas.

16 Dans les cas les plus graves, enfin, la question de la transplantation pulmonaire devra être
17 discutée avec le pneumologue référent, en lien avec un centre expert. Le pronostic des patients
18 transplantés dans le cadre d'une PHS est alors meilleur que celui de patients transplantés dans le
19 cadre d'une FPI (59).

20 **V. Conclusion**

21 La PHS est une pathologie très polymorphe dans sa présentation clinique et radiologique et reste
22 probablement sous diagnostiquée, en particulier dans sa forme fibrosante. Le premier enjeu est donc
23 de savoir évoquer le diagnostic afin de ne pas méconnaître les formes récemment évolutives au
24 cours desquelles l'éviction antigénique peut être efficace. Le deuxième point majeur est donc de
25 chercher à mettre en évidence la sensibilisation et d'identifier l'antigène. Cette étape doit passer au
26 minimum par un interrogatoire rigoureux, qui peut s'appuyer sur l'utilisation de tableaux des causes
27 connues de PHS ou de questionnaires, bien qu'aucun ne soit standardisé à ce jour. Le conseiller
28 médical en environnement peut également être d'une aide précieuse à ce stade. Les données
29 cliniques et issues des différentes explorations doivent ensuite être discutées en concertation
30 pluridisciplinaire. La TDM-HR, comme pour toutes les PID, est la pierre angulaire de la démarche
31 diagnostique dans la PHS. L'intégration des données radiologiques et du LBA chez un patient
32 exposé peut ainsi permettre d'obtenir un niveau de confiance diagnostique satisfaisant, permettant
33 de sursoir à la biopsie pulmonaire chirurgicale dans certains cas. La mise au point récente de

1 nouveaux critères diagnostiques devrait permettre de mieux classer l'atteinte interstitielle et ainsi de
2 pouvoir tester l'efficacité de nouvelles thérapies ciblées notamment anti-fibrosantes et de redéfinir
3 la stratégie thérapeutique dans cette pathologie.

4

5 **VI. Conflits d'intérêt :** aucun conflits d'intérêt

6

7

1 VII. Références

- 2 1. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of
3 Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice
4 Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):e36–69.
- 5 2. Leone PM, Richeldi L. Current Diagnosis and Management of Hypersensitivity Pneumonitis.
6 *Tuberc Respir Dis*. 2020;83(2):122.
- 7 3. Varone F, Iovene B, Sgalla G, Calvello M, Calabrese A, Larici AR, et al. Fibrotic
8 Hypersensitivity Pneumonitis: Diagnosis and Management. *Lung*. 2020;198(3):429–40.
- 9 4. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, Sanyal S, Brillet P-Y, Brauner M, et
10 al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater
11 Paris. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1602419.
- 12 5. Cottin V, Hirani NA, Hotchkiss DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M, et al. Presentation,
13 diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases.
14 *Eur Respir Rev*. 2018;27(150):180076.
- 15 6. Noth I, Otoupalova E. The Bloom is in Bud for Interstitial Lung Diseases. *Am J Respir Crit*
16 *Care Med* [Internet]. 2020 Aug 14 [cited 2020 Sep 10]; Available from:
17 <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202007-2855ED>
- 18 7. Juge P-A, Lee JS, Ebstein E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, et al. *MUC5B* Promoter
19 Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*.
20 2018;379(23):2209–19.
- 21 8. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis:
22 Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):680–9.
- 23 9. Dalphin J-C. Pneumopathie d’hypersensibilité. *EMC - Pneumol*. 2016;13(3):1-13 [Article 6-
24 039-E-30]:41.
- 25 10. Selman M, Pardo A, King TE. Hypersensitivity Pneumonitis: Insights in Diagnosis and
26 Pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(4):314–24.
- 27 11. Roden AC, Camus P. Iatrogenic pulmonary lesions. *Semin Diagn Pathol*. 2018;35(4):260–71.
- 28 12. Distefano G, Fanzone L, Palermo M, Tiralongo F, Cosentino S, Inì C, et al. HRCT Patterns of
29 Drug-Induced Interstitial Lung Diseases: A Review. *Diagnostics*. 2020;10(4):244.
- 30 13. Fernández Pérez ER, Kong AM, Raimundo K, Koelsch TL, Kulkarni R, Cole AL.
31 Epidemiology of Hypersensitivity Pneumonitis among an Insured Population in the United
32 States: A Claims-based Cohort Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(4):460–9.
- 33 14. Thaon I, Reboux G, Moulouquet S, Dalphin JC. Les pneumopathies d’hypersensibilité en
34 milieu professionnel. *Rev Mal Respir*. 2006;21.
- 35 15. Jézéquel A, Jouneau S, Bouju P, Letheulle J, Kerjouan M, Gacouin A. Pneumopathies et
36 exposition aux oiseaux : ornithose ou pneumopathie d’hypersensibilité aiguë aviaire ? *Rev Mal*
37 *Respir*. 2019;36(3):298–306.
- 38 16. Morales-Nebreda L, Misharin AV, Perlman H, Budinger GRS. The heterogeneity of lung
39 macrophages in the susceptibility to disease. *Eur Respir Rev*. 2015;24(137):505–9.
- 40 17. Burgdorf S, Kurts C. Endocytosis mechanisms and the cell biology of antigen presentation.
41 *Curr Opin Immunol*. 2008;20(1):89–95.
- 42 18. Colbert JD, Cruz FM, Rock KL. Cross-presentation of exogenous antigens on MHC I
43 molecules. *Curr Opin Immunol*. 2020;64:1–8.
- 44 19. Vasakova M, Selman M, Morell F, Sterclova M, Molina-Molina M, Raghu G.
45 Hypersensitivity Pneumonitis: Current Concepts of Pathogenesis and Potential Targets for
46 Treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(3):301–8.
- 47 20. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Longo DL, editor. *N Engl J Med*.
48 2018;378(19):1811–23.
- 49 21. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. Drazen JM, editor. *N Engl J*
50 *Med*. 2020;383(10):958–68.

- 1 22. Distler JHW, Györfi A-H, Ramanujam M, Whitfield ML, Königshoff M, Lafyatis R. Shared
2 and distinct mechanisms of fibrosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(12):705–30.
- 3 23. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin J-C, Ando M, Morell F, et al. Clinical Diagnosis
4 of Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(8):952–8.
- 5 24. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Morell F, Erkinjuntti-Pekkanen R, et al.
6 Classification of hypersensitivity pneumonitis: A hypothesis. *Int Arch Allergy Immunol*.
7 2009;149(2):161–6.
- 8 25. Arnouat B, Léveiller G, Barbarot N, Kerjouan M, Lederlin M, Desrues B, et al. Pneumopathie
9 d’hypersensibilité révélée par un syndrome de détresse respiratoire aiguë. *Rev Mal Respir*.
10 2019;36(6):747–51.
- 11 26. Bohadana A, Izbicki G, Kraman SS. Fundamentals of Lung Auscultation. *N Engl J Med*.
12 2014;370(8):744–51.
- 13 27. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of
14 Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline.
15 *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44–68.
- 16 28. Dias OM, Baldi BG, Pennati F, Aliverti A, Chate RC, Sawamura MVY, et al. Computed
17 tomography in hypersensitivity pneumonitis: main findings, differential diagnosis and pitfalls.
18 *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(1):5–13.
- 19 29. Silva CIS, Müller NL, Lynch DA, Curran-Everett D, Brown KK, Lee KS, et al. Chronic
20 Hypersensitivity Pneumonitis: Differentiation from Idiopathic Pulmonary Fibrosis and
21 Nonspecific Interstitial Pneumonia by Using Thin-Section CT. *Radiology*. 2008;246(1):288–
22 97.
- 23 30. Morisset J, Johannson KA, Jones KD, Wolters PJ, Collard HR, Walsh SLF, et al.
24 Identification of Diagnostic Criteria for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. An
25 International Modified Delphi Survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(8):1036–44.
- 26 31. Salisbury ML, Gross BH, Chughtai A, Sayyoub M, Kazerooni EA, Bartholmai BJ, et al.
27 Development and validation of a radiological diagnosis model for hypersensitivity
28 pneumonitis. *Eur Respir J*. 2018;52(2):1800443.
- 29 32. Chong BJ, Kanne JP, Chung JH. Headcheese Sign. *J Thorac Imaging*. 2014 Jan;29(1):W13.
- 30 33. Barnett J, Molyneaux PL, Rawal B, Abdullah R, Hare SS, Vancheeswaran R, et al. Variable
31 Utility of Mosaic Attenuation to Distinguish Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis from
32 Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Eur Respir J [Internet]*. 2019 Jan 1 [cited 2020 Oct 8];
33 Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/early/2019/04/25/13993003.00531-2019>
- 34 34. Creamer AW, Barratt SL. Prognostic factors in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur*
35 *Respir Rev*. 2020;29(156):190167.
- 36 35. Salisbury ML, Gu T, Murray S, Gross BH, Chughtai A, Sayyoub M, et al. Hypersensitivity
37 Pneumonitis. *Chest*. 2019;155(4):699–711.
- 38 36. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, et al. An Official
39 American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The Clinical Utility of
40 Bronchoalveolar Lavage Cellular Analysis in Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care*
41 *Med*. 2012;185(9):1004–14.
- 42 37. Adderley N, Humphreys CJ, Barnes H, Ley B, Premji ZA, Johannson KA. Bronchoalveolar
43 Lavage Fluid Lymphocytosis in Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: A Systematic Review
44 and Meta-Analysis. *Eur Respir J*. 2020;2000206.
- 45 38. Gimenez A, Storrer K, Kuranishi L, Soares MR, Ferreira RG, Pereira CAC. Change in FVC
46 and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax*. 2018;73(4):391–2.
- 47 39. Troy LK, Grainge C, Corte TJ, Williamson JP, Vallely MP, Cooper WA, et al. Diagnostic
48 accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE):
49 a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(2):171–81.
- 50 40. Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, Sverzellati N, Baughman RP, Wells AU. Pulmonary
51 sarcoidosis. *Lancet Respir Med*. 2018;6(5):389–402.

- 1 41. Wang P, Jones KD, Urisman A, Elicker BM, Urbania T, Johansson KA, et al. Pathologic
2 Findings and Prognosis in a Large Prospective Cohort of Chronic Hypersensitivity
3 Pneumonitis. *Chest*. 2017;152(3):502–9.
- 4 42. Miller R, Allen TC, Barrios RJ, Beasley MB, Burke L, Cagle PT, et al. Hypersensitivity
5 Pneumonitis A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol*
6 *Lab Med*. 2018;142(1):120–6.
- 7 43. Hutchinson JP, McKeever TM, Fogarty AW, Navaratnam V, Hubbard RB. Surgical lung
8 biopsy for the diagnosis of interstitial lung disease in England: 1997–2008. *Eur Respir J*.
9 2016;48(5):1453–61.
- 10 44. Morell F, Villar A, Montero M-Á, Muñoz X, Colby TV, Pipvath S, et al. Chronic
11 hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a
12 prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(9):685–94.
- 13 45. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and
14 Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to
15 Go. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;196(6):690–9.
- 16 46. Le Cann P, Paulus H, Glorennec P, Le Bot B, Frain S, Gangneux JP. Home Environmental
17 Interventions for the Prevention or Control of Allergic and Respiratory Diseases: What Really
18 Works. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(1):66–79.
- 19 47. Fenoglio C-M, Reboux G, Sudre B, Mercier M, Roussel S, Cordier J-F, et al. Diagnostic value
20 of serum precipitins to mould antigens in active hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*.
21 2007;29(4):706–12.
- 22 48. Takei R, Yamano Y, Kataoka K, Yokoyama T, Matsuda T, Kimura T, et al. Usefulness of new
23 diagnostic criteria for chronic hypersensitivity pneumonitis established on the basis of a
24 Delphi survey: A Japanese cohort study. *Respir Investig*. 2020;58(1):52–8.
- 25 49. De Sadeleer LJ, Hermans F, De Dycker E, Yserbyt J, Verschakelen JA, Verbeken EK, et al.
26 Effects of Corticosteroid Treatment and Antigen Avoidance in a Large Hypersensitivity
27 Pneumonitis Cohort: A Single-Centre Cohort Study. *J Clin Med*. 2018;8(1).
- 28 50. Morisset J, Johansson KA, Vittinghoff E, Aravena C, Elicker BM, Jones KD, et al. Use of
29 Mycophenolate Mofetil or Azathioprine for the Management of Chronic Hypersensitivity
30 Pneumonitis. *Chest*. 2017;151(3):619–25.
- 31 51. Fiddler CA, Simler N, Thillai M, Parfrey H. Use of mycophenolate mofetil and azathioprine
32 for the treatment of chronic hypersensitivity pneumonitis—A single-centre experience. *Clin*
33 *Respir J*. 2019;13(12):791–4.
- 34 52. Ferreira M, Borie R, Crestani B, Rigaud P, Wemeau L, Israel-Biet D, et al. Efficacy and safety
35 of rituximab in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis (cHP): A retrospective,
36 multicentric, observational study. *Respir Med*. 2020;172:106146.
- 37 53. Tamm AM, Kremens K. Rituximab for Salvage Therapy of Refractory Hypersensitivity
38 Pneumonitis. *WMJ Off Publ State Med Soc Wis*. 2019;118(2):95–7.
- 39 54. Lota HK, Keir GJ, Hansell DM, Nicholson AG, Maher TM, Wells AU, et al. Novel use of
40 rituximab in hypersensitivity pneumonitis refractory to conventional treatment. *Thorax*.
41 2013;68(8):780–1.
- 42 55. Keir GJ, Maher TM, Ming D, Abdullah R, de Lauretis A, Wickremasinghe M, et al. Rituximab
43 in severe, treatment-refractory interstitial lung disease: Rituximab in treatment-refractory
44 *ILD*. *Respirology*. 2014;19(3):353–9.
- 45 56. Adegunsoye A, Oldham JM, Pérez ERF, Hamblin M, Patel N, Tener M, et al. Outcomes of
46 immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res* [Internet].
47 2017 Jul 1 [cited 2020 Oct 10];3(3). Available from:
48 <https://openres.ersjournals.com/content/3/3/00016-2017>
- 49 57. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in
50 *Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases*. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718–27.

- 1 58. George PM, Spagnolo P, Kreuter M, Altinisik G, Bonifazi M, Martinez FJ, et al. Progressive
2 fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and
3 research priorities. *Lancet Respir Med*. 2020;8(9):925–34.
- 4 59. Kern RM, Singer JP, Koth L, Mooney J, Golden J, Hays S, et al. Lung transplantation for
5 hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2015;147(6):1558–65.

6

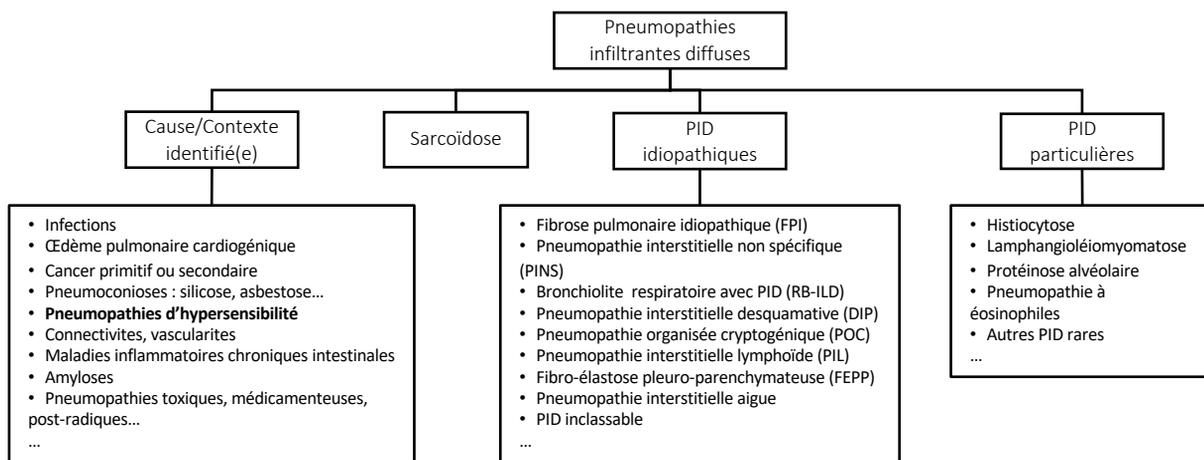


Figure 1. Liste des principales pneumopathies infiltrantes diffuses (PID). Adapté d'après [5]

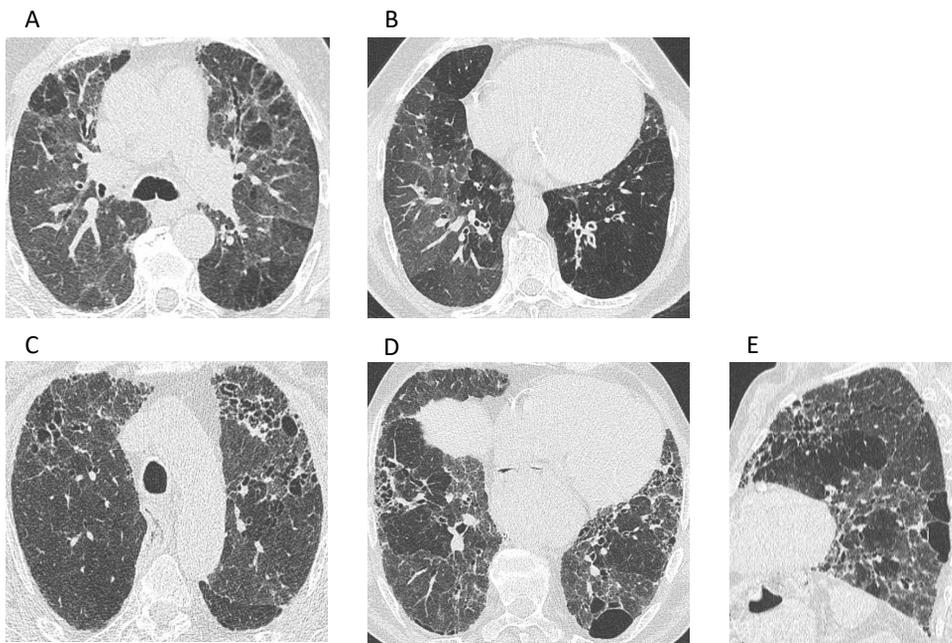


Figure 2. Exemples d'imageries typique de la PHS en tomodensitométrie haute résolution. Dans le cadre des formes non fibrosantes typiques, on retrouve principalement des opacités en verre dépoli diffuses (A), qui s'associent à des zones hypodenses en lien avec le trappage aérique (B) et réalisent un aspect « en mosaïque ». Dans les formes fibrosantes, on retrouve une association variable d'opacités linéaires et réticulaires irrégulières, de verre dépoli et d'épaississement septaux sans prédominance dans la distribution, qui peuvent parfois s'accompagner comme ici d'une distorsion architecturale et de bronchectasies par traction (C-E).

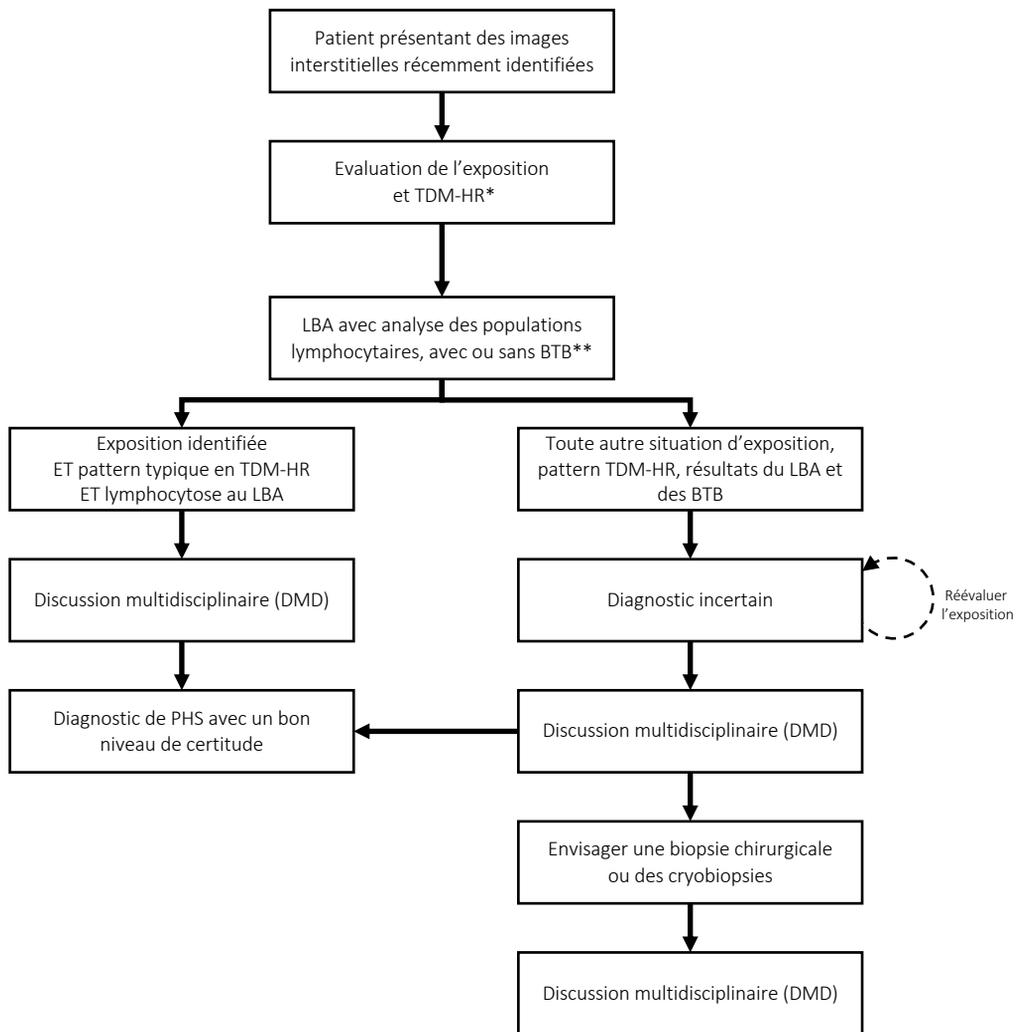


Figure 3. Algorithme pour la stratégie diagnostique devant une possible pneumopathie d'hypersensibilité (PHS), traduit et adapté d'après [1]. Le diagnostic de PHS peut être considéré comme quasi certain ($\geq 90\%$ de confiance) en cas d'association d'une exposition, d'une TDM-HR présentant des caractéristiques typiques et d'une lymphocytose au LBA avec un seuil de 30%. Dans tous les autres cas, la réalisation d'investigations à visée histologique, dont le résultat sera à nouveau discuté en discussion multidisciplinaire est indispensable pour relever le niveau de certitude diagnostique. *Tomodensitométrie haute résolution. **Biopsies trans-bronchiques.