



**HAL**  
open science

## **Pneumopathie d'hypersensibilité de l'enfant**

T. Soumagne, M.L. Dalphin, J.C. Dalphin

► **To cite this version:**

T. Soumagne, M.L. Dalphin, J.C. Dalphin. Pneumopathie d'hypersensibilité de l'enfant. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2019, 36, pp.495 - 507. <10.1016/j.rmr.2018.06.010>. <hal-03477643>

**HAL Id: hal-03477643**

**<https://hal.science/hal-03477643v1>**

Submitted on 20 Dec 2021

**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 CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

**Rmr 170207**  
**Fascicule rouge**  
**Revue générale**

## **Pneumopathie d'hypersensibilité de l'enfant**

### **Hypersensitivity pneumonitis in children**

Th Soumagne<sup>1</sup>, M-L Dalphin<sup>2</sup>, J-Ch Dalphin<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup> *Service de Pneumologie, hôpital Jean Minjoz, CHU de Besançon, 25030 Besançon cedex, France*

<sup>2</sup> *Service de Pédiatrie, hôpital Jean Minjoz, CHU de Besançon, 25030 Besançon cedex, France*

<sup>3</sup> *UMR CNRS 6249, Chrono-environnement, université de Franche-Comté, 25000 Besançon, France*

Titre court :

Pneumopathies d'hypersensibilité de l'enfant

\*auteur correspondant :

M. Thibaud Soumagne  
Service de Pneumologie Hôpital Jean Minjoz Besançon, France  
8, rue Pasteur, 25000 BESANÇON  
thibaud\_soumagne@live.fr  
jean-charles.dalphin@univ-fcomte.fr

Reçu le : 22.08.17

Accepté le : 14.06.18

Déclaration de liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

## Résumé

La pneumopathie d'hypersensibilité est une pneumopathie interstitielle diffuse de mécanisme immunologique consécutive à l'inhalation répétée d'antigènes auxquels le patient a été préalablement sensibilisé. Elle peut survenir à tous les âges de la vie. Chez l'enfant, il s'agit d'une maladie rare, vraisemblablement sous-diagnostiquée. On estime sa prévalence à 4 cas par million d'enfants. Ces formes pédiatriques sont assez proches des formes de l'adulte mais présentent certaines particularités notamment étiologiques et de prise en charge. L'étiologie aviaire est de loin la plus fréquente puisqu'elle représente près des deux tiers des causes de PHS. Bien qu'il n'existe à ce jour pas de recommandation, on considère classiquement que l'association (1) de symptômes respiratoires compatibles, (2) d'une exposition antigénique, (3) d'une alvéolite lymphocytaire au lavage broncho-alvéolaire, (4) d'une diminution du transfert pulmonaire du monoxyde de carbone ou d'une hypoxie d'effort et (5) d'images radiologiques compatibles, le diagnostic peut être retenu avec certitude. Le traitement repose sur l'éviction antigénique qui doit être complète et définitive et sur la corticothérapie dans les formes sévères. Le pronostic des PHS de l'enfant est meilleur que chez l'adulte, avec une guérison clinique et fonctionnelle dans la grande majorité des cas après éviction antigénique.

**Mots clés :** pneumopathie d'hypersensibilité, pneumopathie interstitielle, enfant

## **Summary**

### **Hypersensitivity pneumonitis in children**

Hypersensitivity pneumonitis (HP) is an interstitial lung disease caused by an immune response to a variety of antigens to which patients have been previously sensitized. It can occur at any age. In children, it is a rare disease, probably under-diagnosed, with an estimated prevalence of 4 per million. The paediatric forms are not really different from those of adults but present some particularities. Avian exposure is by far the most frequent cause of HP, accounting for nearly two-thirds of cases. Although there is no current recommendation for the diagnosis of HP, it is commonly considered that the diagnosis can be made with confidence on the combination of (1) compatible respiratory symptoms, (2) exposure to a known offending antigen, (3) lymphocytic alveolitis, (4) decreased transfer factor for carbon monoxide or hypoxia on exertion and (5) compatible radiologic features. The treatment is based on antigen avoidance that must be complete and definitive. Corticosteroids can be necessary in severe forms. The prognosis of HP in children is better than in adults, with a full clinical and functional recovery in the majority of cases after complete antigenic withdrawal.

Key words: hypersensitivity pneumonitis, interstitial lung disease, children.

La pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) est une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) d'origine immuno-allergique provoquée par l'exposition répétée à une ou plusieurs substances antigéniques d'origine organiques ou minérales chez des individus génétiquement prédisposés. L'exposition à ces substances doit être souvent répétée et prolongée pour provoquer la sensibilisation et la maladie. La PHS partage des caractéristiques cliniques et radiologiques avec d'autres pathologies pulmonaires aiguës et chroniques et est parfois de diagnostic difficile si l'exposition à un agent antigénique n'est pas mise en évidence.

La PHS est principalement décrite chez l'adulte car elle est souvent liée à une exposition professionnelle. Néanmoins, elle peut survenir à tous les âges de la vie. Chez l'enfant, il s'agit d'une maladie rare, vraisemblablement sous-diagnostiquée et souvent confondue initialement avec l'asthme dont elle partage la symptomatologie [1-3]. Elle fait suite, dans la majorité des cas, à une exposition domestique à des antigènes protéiques aviaires, plus rarement à des microorganismes.

Les formes pédiatriques de PHS sont assez proches des formes de l'adulte mais présentent quelques spécificités liées notamment à leurs étiologies et à leur prise en charge. Cet article de revue propose de répertorier l'ensemble des cas publiés de PHS de l'enfant afin d'apprécier les particularités, relatives aux étiologies de cette pathologie, mais également de préciser les indications de réalisation et l'interprétation de certains examens complémentaires ainsi que les modalités thérapeutiques et le pronostic.

## **1 Épidémiologie**

### **1.1. Fréquence**

Il existe peu de données sur la prévalence et l'incidence de la PHS chez l'enfant. Depuis 1960, la littérature fait état d'environ 200 cas [1, 2, 4] (tableau 1). Plusieurs études évaluant l'intérêt de la tomodensitométrie thoracique haute résolution (TDM-HR) dans les PID de l'enfant ont été publiées. Elles estimaient l'incidence des PID de l'enfant entre 1,3 et 3,6 cas par million [5, 6].

Parmi ces cas de PID, la PHS représentait entre 2 et 25% des cas [6-10], témoignant de la rareté de la PHS en pédiatrie. Une seule étude menée sur une douzaine d'année au Danemark estimait l'incidence de la PHS à 2 cas par an et la prévalence à 4/1 000 000 [11]. Plus récemment, l'unité de surveillance pour les maladies pédiatriques rares en Allemagne (ESPED) a recensé 23 enfants porteurs d'une PHS durant les années 2005-2006, dont 7 avec une forme chronique [12]. Un travail japonais a répertorié tous les cas de fièvre d'été (« summer-type hypersensitivity pneumonitis »), PHS liées aux moisissures d'été dans les maisons, entre 1982 et 2012. Parmi les 49 cas, 12 étaient des enfants de 2 à 15 ans [13]. De nombreux auteurs suggèrent que la fréquence de la PHS pédiatrique est probablement sous-estimée, car de diagnostic difficile. Il est possible que le nombre limité de cas pédiatriques s'explique simplement par une plus faible exposition. Ainsi, la PHS chez l'enfant est rare, mais loin d'être exceptionnelle.

## **1.2. Facteurs de risque**

La PHS survient de manière équivalente dans les deux sexes : parmi les cas rapportés, 48% étaient de sexe masculin (tableau 2). Elle atteint le plus souvent le grand enfant et l'adolescent avec un âge moyen de survenue aux alentours de 10 ans [4, 9, 11-64]. Elle peut également survenir chez les jeunes enfants voire même chez les nourrissons [18, 61], le plus jeune cas décrit ayant 10 semaines au début des symptômes [51]. Ces formes restent très rares puisque seulement 10 cas ont été rapportés chez des enfants de moins de 5 ans.

Moins de 10 % des sujets exposés à de fortes quantités d'antigènes développent la maladie. Un pourcentage beaucoup plus élevé, jusqu'à 50% chez l'adulte, développe des réactions immunologiques. Il est probable que des facteurs de "promotion" ou de "protection" influencent les réponses individuelles aux agents inhalés, et expliquent que certains sujets sensibilisés développent la maladie et d'autres non. Qu'ils soient d'origine génétique ou environnementale, ces facteurs ne sont pas clairement individualisés. Haslam et al. [65] et Rittner et al [66] ont mis en évidence une association entre des antigènes leucocytaires humains (HLA) et le développement d'une PHS. Ces

résultats contrastent néanmoins avec ceux de Flaherty et al., plus anciens, qui ne montraient pas de différence entre le taux d'antigène HLA et le fait de d'avoir une maladie du poumon de fermier dans une population non sélectionnée [67].

Plusieurs cas au sein d'une même famille ont été publiés. Il s'agit presque toujours de PHS aviaire [30] ou de fièvre d'été [13, 14]. On considère d'ailleurs que 20 à 25% des cas de fièvre d'été surviennent dans des familles vivant sous le même toit. Dans ces cas, l'apparition d'une forme familiale de PHS est considérée comme étant liée, non seulement aux facteurs environnementaux, mais aussi aux facteurs héréditaires tels que la présence de l'antigène HLA-DQw3 [68]. Certains auteurs ont d'ailleurs suggéré de faire une enquête familiale lorsqu'un "enfant index" était diagnostiqué [39, 63]. A l'heure actuelle, la raison pour laquelle certains sujets exposés vont développer la maladie et d'autres pas demeure inconnue, mais, il apparaît que les formes familiales concernent plus particulièrement les enfants, alors que l'immense majorité des cas chez l'adulte sont sporadiques.

- La pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) est une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) d'origine immuno-allergique provoquée par l'exposition répétée à une ou plusieurs substances antigéniques d'origine organiques ou minérales chez des individus génétiquement prédisposés.
- La PHS de l'enfant est une maladie rare. La prévalence est estimée à 4/1 000 000 enfants.
- Il s'agit d'une pathologie vraisemblablement sous diagnostiquée.
- L'âge moyen de survenue se situe aux alentours de 10 ans mais des formes survenant chez les nourrissons ont été décrites.
- Les enfants sont particulièrement concernés par les formes familiales de PHS.

## 2 Etiologies

Les microorganismes représentent les antigènes les plus souvent impliqués dans la PHS. Des substances protéiques animales (notamment d'origine aviaire), végétales ou des agents chimiques peuvent être également en cause. Chez l'enfant, 3 étiologies résument la quasi-totalité des cas publiés (tableau 1 et tableau 3) :

- la PHS d'origine aviaire liée à des oiseaux d'agrément présents au domicile : pigeons, colombes ou oiseaux exotiques tels que perruches, perroquets etc. Des pigeons sauvages (dits

pigeons de ville) peuvent être incriminés [33]. L'étiologie aviaire est de loin la plus fréquente puisqu'elle représente près des deux tiers des causes de PHS ;

- la PHS liée à un environnement agricole, qualifiée parfois de forme pédiatrique de "poumon de fermier". Elle survient chez des enfants exposés généralement en milieu de production laitière ou d'élevage ou lorsqu'il y a stockage de fourrages et/ou de céréales susceptibles d'être contaminés par des moisissures. Des formes particulières peuvent survenir : exposition intermittente dans un centre équestre [64] ou exposition à du compost domestique [36] ;

- la PHS provoquée par l'exposition à des moisissures domestiques liées au développement de microorganismes fongiques, parfois de levures dans les habitats "insalubres" [23]. A l'échelle planétaire, la plus fréquente des PHS liées aux moisissures domestiques est la "fièvre d'été" et survient presque exclusivement au Japon où elle est la forme la plus fréquente de PHS de l'enfant [13, 14] notamment dans l'ouest du pays où les étés sont chauds et humides, favorisant le développement des microorganismes.

D'autres étiologies de PHS sont plus rares. Le méthotrexate et la minocycline ont été décrits comme pouvant induire une PHS [9, 60]. Plus récemment, un cas de PHS lié à l'utilisation de talc a été rapporté [29]. Des cas de PHS vraisemblablement liées à l'exposition aux poils de chat et de chien ont également été décrits chez 8 enfants [11, 32]. Cette forme n'a jamais été rapportée chez l'adulte.

Le poumon des jacuzzis (ou « hot tub lung »), de plus en plus fréquent chez l'adulte, peut également affecter les enfants [59]. Cette PHS, due à une mycobactérie (*Mycobacterium avium intracellulare*) qui se développe dans les circuits d'alimentation et d'évacuation d'eau et dans les filtres des jacuzzis, est un peu particulière dans la mesure où la mycobactérie est retrouvée de façon constante dans le poumon des sujets atteints. Enfin, des cas liés à des plumes d'oie dans un duvet ont été rapportés [17].

Tout comme chez l'adulte, la source antigénique n'est parfois pas retrouvée. On estime à environ 5% les cas de PHS de l'enfant pour lesquelles aucune cause n'a pu être mise en évidence (tableau 1).

- A l'instar de l'adulte, les causes de PHS de l'enfant sont très variées.
- Les 3 causes les plus fréquentes de PHS de l'enfant sont (1) l'étiologie aviaire, (2) la PHS liée à un environnement agricole, (3) la PHS provoquée par l'exposition à des moisissures domestiques
- L'étiologie aviaire est de loin la plus fréquente, représentant près des deux tiers des causes de PHS.
- La substance antigénique causale n'est pas mise en évidence dans environ 5% des cas.

### 3 Diagnostic

#### 3.1. Évaluation clinique

La PHS de l'enfant est souvent initialement confondue avec l'asthme car il s'agit d'une pathologie beaucoup plus rare et qui se traduit par des signes cliniques qui ne sont pas spécifiques. A l'instar de la PHS de l'adulte, la dyspnée d'effort et la toux sont les symptômes les plus fréquents (tableau 2) chez l'enfant. La perte de poids et la fièvre sont également souvent retrouvées. A l'examen clinique, des râles crépitants sont mis en évidence dans près de 2/3 des cas.

Son diagnostic clinique n'est pas différent de celui de l'adulte [1, 12]. On décrit classiquement trois formes [69] :

- la forme aiguë réalise un syndrome pseudo-grippal fébrile avec toux et dyspnée d'apparition semi retardée, 4 à 8 heures après le contact antigénique. Elle représente environ 25% des cas et est souvent confondue l'asthme [6]. Les râles crépitants classiquement constants peuvent être difficiles à percevoir chez le jeune enfant et le nourrisson. Les symptômes s'amendent habituellement en quelques jours, mais si l'exposition perdure, les épisodes récidivent sans phénomène de tolérance, et ont tendance à s'aggraver avec une altération de l'état général. Des formes suraiguës, brutales ou d'aggravation dramatique en quelques jours, parfois fatales, ont été décrites chez l'enfant [58].

- la forme subaiguë, où la dyspnée, d'aggravation progressive en quelques semaines, et l'altération de l'état général sont au premier plan. S'associent une toux plus ou moins productive et parfois une fièvre, plus souvent une fébricule. La relation avec l'exposition est moins flagrante que dans la forme aiguë, mais les signes s'accroissent souvent au contact antigénique. Ici aussi les râles crépitants sont présents. L'évolution peut se faire en quelques semaines ou années vers un tableau d'insuffisance respiratoire grave, parfois mortelle [70]. Cette présentation est la plus commune chez l'enfant et représente 35 à 50% des PHS. Le retard diagnostique des formes aiguës est présent ce qui entraîne des formes subaiguës graves.

- la forme chronique aboutit à bas bruit, en plusieurs années, à une insuffisance respiratoire chronique par fibrose pulmonaire. Les symptômes sont plus atypiques : toux, dyspnée, expectoration, oppression thoracique avec sifflements, altération de l'état général. Les signes bronchiques (sibilants, expectorations) ne sont pas exceptionnels. Ces formes se retrouvent essentiellement dans la PHS aviaire ou la PHS aux plumes d'oies [12, 40].

Cette classification est aujourd'hui très débattue notamment par le fait qu'elle ne prend pas en compte le mode d'exposition et l'évolutivité de la maladie. Un groupe d'expert a proposé une nouvelle classification de la PHS qui différencie deux types [71]: le type 1 où l'exposition est massive et intermittente (comme dans la maladie du poumon de fermier) et dont l'évolution se ferait préférentiellement vers l'emphysème; le type 2, où l'exposition est permanente mais moins intense, (comme dans la maladie des éleveurs d'oiseaux) et la fibrose pulmonaire fréquente.

Plus récemment, un autre groupe d'experts a proposé une classification basée sur des corrélations cliniques, anatomopathologiques et radiologiques regroupant une forme aiguë inflammatoire d'évolution inférieure à 6 mois et réversible et une forme chronique fibrosante reflétant une exposition prolongée ou répétée pendant plusieurs mois, généralement au-delà de 6 mois [72].

Ces nouvelles classifications ne font l'objet actuellement d'aucune recommandation et nécessitent

d'être validées prospectivement.

- La PHS de l'enfant est souvent confondue initialement avec l'asthme
- La dyspnée d'effort et la toux sont les symptômes les plus fréquents.
- Comme chez l'adulte, on décrit classiquement 3 formes : aiguë, subaiguë et chronique.
- La forme aiguë réalise un syndrome pseudo-grippal fébrile
- La forme subaiguë se traduit par une dyspnée, d'aggravation progressive, une altération de l'état général, une toux et parfois une fièvre
- La forme chronique peut aboutir, en plusieurs années, à une insuffisance respiratoire chronique par fibrose pulmonaire.

### **3.2. Évaluation paraclinique**

#### 3.2.1. Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)

Il existe un trouble ventilatoire restrictif avec une réduction des volumes pulmonaires et une diminution de la compliance [4, 11, 12, 15-24]. Une obstruction bronchique distale est également usuelle. Dans les cas de PHS pédiatriques rapportés, la capacité vitale forcée (CVF) et le volume expiré en 1 seconde (VEMS) étaient respectivement en moyenne à 47% et 50% des valeurs théoriques (tableau 4). L'anomalie fonctionnelle la plus sensible est la diminution et du transfert pulmonaire du monoxyde de carbone (TLCO). Elle est anormale dans environ 40% des cas. Les volumes et les débits peuvent se normaliser et l'hypoxie disparaître en quelques semaines en cas d'éviction antigénique. La diminution du TLCO en revanche persiste plusieurs mois [24].

De nouveaux outils, plus sensibles et plus faciles d'utilisation chez l'enfant, sont en cours d'évaluation dans différentes pathologies pulmonaires, au premier rang desquels l'indice de clairance pulmonaire (LCI). Le LCI est un examen sensible pour identifier une atteinte bronchique distale [73]. Sisman et al. ont récemment montré que près de la moitié des enfants présentant une PHS avait un indice de clairance pulmonaire anormale alors que la spirométrie était normale dans plus de 90% des cas [19].

Dans les formes chroniques séquellaires, on note un trouble ventilatoire restrictif en cas de pneumopathie interstitielle fibrosante ou obstructif en cas de maladie broncho-emphysémateuse [74]; cette évolution emphysémateuse est toutefois mal documentée chez l'enfant. La seule analogie

entre ces deux présentations, l'altération du TLCO, présente à tous les stades de la maladie, constitue donc un indicateur diagnostique constant.

### 3.2.2. Tests de provocation respiratoire

Ils ont pour but de confirmer le lien de causalité entre l'antigène suspecté et la PHS. Ils ne sont plus recommandés actuellement à titre systématique, d'autant que leurs techniques et leurs résultats ne sont pas standardisés. Ces tests ne sont positifs que dans un peu plus de 50% des cas de PHS de l'enfant [4]. Une provocation réaliste, prudente, qui consiste à réexposer le sujet à l'agent suspecté dans son environnement naturel ou à des extraits disponibles dans le commerce, peut, au cas par cas, être proposée notamment lorsque l'agent causal n'est pas clairement identifié ou que la biopsie pulmonaire n'est pas réalisable ou non contributive [72, 75]. On considère alors que le test est positif s'il existe une diminution de la CVF de plus de 15% et du TLCO de plus de 20% ou une récurrence de symptômes cliniques (désaturation, hyperthermie, toux, dyspnée) et de signes radiologiques (apparition d'infiltrats radiologiques) [72].

### 3.2.3. Imagerie

#### 1. Radiographie thoracique

Dans les formes aiguës, des opacités en verre dépoli, bilatérales, diffuses ou prédominantes dans les régions périhilaires et basales et/ou un syndrome micronodulaire, sont communément retrouvés. Les images réticulaires sont plus rares. La radiographie thoracique est cependant normale dans 15 à 20 % des PHS aiguës (tableau 4) [76]. Le recours à la radiographie thoracique est cependant préférable chez l'enfant à la TDM pour le suivi de la PHS. Dans les formes chroniques séquellaires, l'aspect classique est celui d'une fibrose avec perte de volume.

#### 2. Tomodensitométrie thoracique

La TDM thoracique est l'examen d'imagerie de référence dans l'évaluation d'une PHS. Elle est anormale dans près de 98% des cas (tableau 4). La connaissance des aspects TDM de la PHS de l'enfant repose sur les descriptions issues de cas cliniques isolés ou groupés et de plusieurs études

consacrées aux aspects radiologiques des PID de l'enfant [7, 8]. Rien ne permet de les distinguer de celles de l'adulte.

Dans les formes aiguës, on observe des opacités en verre dépoli bilatérales dans 75 à 90% des cas, qui prédominent généralement dans les zones péri-hilaires et basales, associées à des micronodules flous, de type centrolobulaire, qui peuvent être disséminés dans l'ensemble des champs pulmonaires. Le verre dépoli et les nodules n'ont pas de prédilection péri-bronchovasculaire. Les plages en verre dépoli sont généralement hétérogènes et leur contour prend parfois un aspect en carte de géographie, qui est évocateur du diagnostic quand il est associé aux micronodules. L'hyperdensité parenchymateuse peut aussi se traduire par des condensations alvéolaires [1, 77], habituellement basales. Il existe fréquemment au sein du verre dépoli des hyperclartés, qui donnent un aspect en mosaïque, très évocateur du diagnostic (Fig. 1) [78].

Dans les formes chroniques, on peut observer des opacités réticulaires, des images kystiques parfois regroupées en "rayon de miel" dans les bases, associées à des signes de rétraction. Dans ces formes chroniques, lorsque l'exposition est maintenue, on observe fréquemment des opacités en verre dépoli et/ou des micronodules qui témoignent d'une maladie "active" sur un fond de maladie chronique [12]. L'existence de kystes ou de lésions emphysémateuses, classiques bien que rares chez l'adulte, ne semble pas être décrite chez l'enfant.

#### 3.2.4. Sérologie ou recherche de précipitines sériques

Les précipitines sont des immunoglobulines, majoritairement de type IgG, présentes dans le sérum du malade, qui, sur des supports adaptés, précipitent en présence de l'antigène responsable de la maladie (Fig. 2). Leur existence témoigne de la mise en jeu de mécanismes immunologiques à médiation humorale que l'on sait constants dans la PHS mais insuffisants, puisque cette maladie et notamment la formation du granulome qui en est l'essence, requiert la mise en jeu de mécanismes immunologiques cellulaires.

La valeur diagnostique des précipitines est diversement appréciée, avec des chiffres de sensibilité et de spécificité très variables et ceci pour deux raisons principales [79, 80]:

- les techniques sont très nombreuses, et pas toujours standardisées ;
- les panels d'antigènes, variables, ne sont pas forcément représentatifs de l'exposition.

Parmi les cas de PHS rapportés chez l'enfant, les précipitines sériques sont positives dans près de 90% des cas (tableau 4).

La méthode ELISA est la technique la plus largement utilisée, car sa réalisation est relativement facile et son interprétation standardisée. Les techniques d'immuno-diffusion sont encore utilisées mais nécessitent des opérateurs expérimentés. Lorsque ce test est réalisé dans des laboratoires de "référence", qui travaillent au contact d'équipes cliniques expérimentées, sa valeur diagnostique est bonne et sa capacité à discriminer la PHS des autres pneumopathies infiltrantes diffuses chez l'adulte élevée [81].

#### 3.2.5. Lavage broncho-alvéolaire (LBA)

Il s'agit d'un élément clé du diagnostic. Chez l'enfant comme chez l'adulte, il révèle de façon constante une alvéolite lymphocytaire (tableau 4) [12, 21]. Son absence permet d'éliminer le diagnostic avec une très haute sécurité.

La cellularité totale, qui est classiquement augmentée, concerne surtout les lymphocytes, mais également les autres lignées (Fig. 3). Dans les formes aiguës, le profil cellulaire varie avec le délai entre la dernière exposition et le LBA. Les polynucléaires neutrophiles augmentent durant les premières heures et on peut alors observer une formule panachée [82]. Les macrophages, dont le nombre absolu est normal ou légèrement augmenté, sont souvent hypodenses (Fig. 3).

L'alvéolite lymphocytaire n'est pas spécifique et peut être présente dans d'autres maladies pulmonaires de l'enfant ainsi que chez des sujets indemnes de toute affection mais exposés. Cette alvéolite lymphocytaire persiste pendant des mois voire des années, notamment lorsque l'exposition se poursuit, ce qui en fait un outil diagnostique rétrospectif de premier ordre. L'étude des sous-

populations lymphocytaires (rapport CD4/CD8) n'est pas très contributive [12, 21]. Dans les séries publiées, il est en général diminué dans les cas de PHS mais très variable d'un patient à un autre.

Un autre marqueur, le VEGF (« vascular endothelial growth factor »), a également été étudié dans la PHS de l'enfant. Un taux plus faible de VEGF dans le LBA témoigne d'une inflammation pulmonaire chronique et est associé à la présence d'une PID. Toutefois, le taux de VEGF ne permet pas de discriminer une PHS des autres types de PID [83].

### 3.2.6. Prélèvements histologiques

Les prélèvements obtenus par chirurgie vidéo-assistée étant en général de taille suffisante, cette technique remplace progressivement les biopsies par thoracotomie. Le recours au prélèvement histologique n'est pas systématique du fait des risques de complications per et post opératoire et n'a été réalisé que dans 20% des cas publiés de PHS de l'enfant. Sa rentabilité est cependant proche de 100% (tableau 4).

Les formes aiguës révèlent des granulomes en général petits, peu ou mal organisés, très riches en lymphocytes et relativement pauvres en histiocytes épithélioïdes. Ils prédominent au centre du lobule, entourant les bronchioles terminales et respiratoires (Fig. 4); la bronchiolite est un aspect quasi constant de la maladie [31, 84].

L'aspect peut être également celui d'une pneumopathie interstitielle non spécifique [84].

Dans les formes chroniques, il existe fréquemment un infiltrat mononucléé bronchiolaire et péri-bronchiolaire, qui permet d'évoquer la maladie, mais parfois l'aspect est celui d'une fibrose interstitielle indistinguable de celui d'une fibrose pulmonaire idiopathique [12, 84].

- Les EFR mettent classiquement en évidence un syndrome restrictif et une diminution du TLCO.
- Les tests de provocation respiratoire peuvent être proposés au cas par cas, notamment lorsque l'agent causal n'est pas clairement identifié.
- Dans les formes aiguës, la TDM thoracique met en évidence des opacités en verre dépoli bilatérales associées à des micronodules flous, de type centrolobulaire. Dans les formes chroniques, on observe une fibrose pulmonaire.
- Le LBA est un élément clé du diagnostic et révèle de façon constante une alvéolite lymphocytaire.
- La biopsie pulmonaire doit rester un examen de dernier recours.

### 3.3. Stratégie et critères diagnostiques

A l'instar de la classification de la PHS qui reste aujourd'hui débattue, aucune des propositions de critère diagnostique publiées, ne fait référence [85]. Une étude multicentrique internationale ("HP study") propose une association de critères cliniques simples offrant une bonne rentabilité diagnostique, qui dans un bon nombre de cas permet d'éviter des explorations invasives [81]. Ces auteurs ont identifié 6 prédicteurs indépendants du diagnostic de PHS, vis-à-vis des autres étiologies de pneumopathies interstitielles : (1) exposition à un antigène connu pour être pathogène (Odd ratio (OR) : 38,8), (2) survenue des symptômes 4-8 h après l'exposition (OR 7,2), (3) présence d'anticorps précipitants (OR 5,3), (4) râles crépitants à l'inspiration (OR 4,5), (5) caractère récidivant des symptômes (OR 3,3), (6) perte de poids (OR 2,0). A partir de ces critères et de leur poids respectif, un score de probabilité diagnostique peut être calculé. Cependant ce calcul a surtout des applications épidémiologiques et ne concerne que les formes actives de la maladie, de surcroît chez l'adulte.

Au vu des données de la littérature, on peut raisonnablement proposer un diagnostic reposant sur cinq critères majeurs dont les quatre premiers sont obligatoires [86]:

- 1) Symptômes respiratoires compatibles
- 2) Preuve d'une exposition antigénique: retenue, soit par l'interrogatoire, soit par la présence de précipitines, soit éventuellement par des prélèvements de la source antigénique.
- 3) Alvéolite lymphocytaire au lavage broncho-alvéolaire.
- 4) Diminution du TLCO ou hypoxie (ou désaturation) d'effort.
- 5) Imagerie compatible (radiographie pulmonaire standard ou TDM haute résolution).

Le diagnostic est certain devant l'existence des cinq critères ; en l'absence du critère 5, il est justifié d'obtenir confirmation par un test de provocation positif (ou test de re-exposition) et/ou des prélèvements histologiques.

Plus récemment un groupe d'expert a proposé un algorithme afin de stratifier les patients en quatre classes selon que le diagnostic de PHS soit certain, probable, possible ou improbable [72]. La PHS est considérée comme certaine lorsqu'il existe une présentation tomodensitométrique typique de PHS associée à une exposition à une substance antigénique (à l'anamnèse ou attestée par la présence de précipitines sériques), une alvéolite lymphocytaire au LBA et des symptômes cliniques compatibles. La PHS est considérée comme probable ou possible lorsque respectivement un ou plusieurs de ces critères sont absents. L'obtention d'une preuve histologique doit dans ce cas être envisagée.

- Il n'existe à ce jour pas de recommandations quant aux critères diagnostiques de la PHS.
- On considère classiquement que l'association de (1) symptômes respiratoires compatibles, (2) d'une preuve d'une exposition antigénique, (3) d'une alvéolite lymphocytaire au LBA, (4) d'une diminution du TLCO ou d'une hypoxie d'effort et (5) d'une imagerie compatible, permet de retenir le diagnostic de PHS avec certitude.

#### **4 Diagnostic différentiel**

La PHS de l'enfant reste une maladie rare et peut donc poser des problèmes diagnostiques notamment avec des pathologies plus fréquentes avec lesquelles elle partage certaines caractéristiques cliniques. En effet, de nombreux cas de PHS chez l'enfant ont d'abord été considérés comme de l'asthme. Dans une série rétrospective danoise de 19 cas de PHS de l'enfant, la majorité des enfants avaient été considérés comme asthmatiques et traités avec des traitements anti-asthmatiques, c'est-à-dire des bêta-2 agonistes (79%) et des corticostéroïdes inhalés (63%) avant d'être référés à un centre expert [11]. Environ 26% avaient été traités avec un macrolide en raison d'une suspicion d'infection à Mycoplasme mais non prouvée. La durée moyenne entre le début des symptômes et le diagnostic de PHS est, quant à elle, variable suivant les séries (entre 1 et 11 mois [11, 12]).

Devant une pneumopathie infiltrante aiguë fébrile de l'enfant, on devra éliminer les infections bactériennes, virales ou à mycobactéries, ce qui généralement ne pose pas de difficulté majeure. Devant une forme subaiguë ou chronique, le respect des critères et de la démarche diagnostiques

présentés plus haut doit permettre, en théorie, d'éliminer les autres pneumopathies infiltrantes diffuses de l'enfant [7, 87, 88].

En pratique, certaines situations restent difficiles. C'est le cas par exemple d'une pneumopathie infiltrante lymphocytaire, compatible avec une PHS chez un enfant qui a priori n'est pas exposé. Il faudra alors évoquer la possibilité d'une étiologie rare de PHS à l'aide d'un interrogatoire averti, basé sur une liste extensive des étiologies répertoriées (tableau 3). Une visite au domicile du patient par du personnel formé (médecin du travail, technicien) pourra également être réalisée. Elle comprend généralement une enquête environnementale et des prélèvements microbiologiques et de recherches immunologiques spécifiques de l'environnement du patient [89, 90]. Néanmoins, le recours à ce type d'enquêtes environnementales n'est pas disponible dans tous les centres hospitaliers.

Une autre situation délicate est celle des formes chroniques, avec aspect de fibrose pulmonaire pour lesquelles la distinction avec une fibrose pulmonaire "idiopathique" n'est pas évidente. L'imagerie avec étude morphologique et topographique des lésions, l'étude de la fonction respiratoire, le LBA peuvent orienter le diagnostic mais ne sont pas formels. L'étude histopathologique peut même être prise en défaut [91]. Il est vraisemblable qu'un certain nombre de fibroses pulmonaires "idiopathiques" ou de pneumopathies interstitielles non spécifiques soient des PHS évoluées ou chroniques (Fig. 5).

- La PHS de l'enfant est souvent initialement confondue avec un asthme.
- Devant une pneumopathie infiltrante aiguë fébrile de l'enfant, il convient d'éliminer en premier lieu les infections bactériennes, virales ou à mycobactéries.

## **5 Traitement**

Il n'existe aucun essai thérapeutique randomisé récent dans la PHS que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant. Le traitement repose sur l'éviction antigénique et sur la corticothérapie dans les formes sévères.

L'éviction antigénique doit être complète et définitive. Les patients doivent également éviter toute exposition à d'autres sources antigéniques connues (oreillers en plumes, climatiseurs, ...). Parmi les cas publiés de PHS de l'enfant, l'éviction était effectuée de manière quasi-constante (tableau 5). Seuls 10% des enfants ne bénéficiaient pas d'une éviction puisque qu'aucune substance antigénique n'avait pu être mise en évidence.

Les formes sévères sont définies par une aggravation importante des paramètres fonctionnels (CVF ou TLCO) ou cliniques notamment lorsqu'il existe une polypnée ou une nécessité d'oxygénothérapie. Dans ces formes, l'usage est de prescrire une corticothérapie de 0,5 à 1 mg/kg/jour pendant quelques semaines, mais cette corticothérapie ne doit en aucun cas être une alternative à la suppression de la source antigénique quand celle-ci est identifiée. Ponctuellement, des posologies et des durées beaucoup plus élevées ont été prescrites [34], mais il n'y a aucune recommandation officielle. Certains auteurs ont rapporté l'utilisation d'immunosuppresseurs (hydroxychloroquine, azathioprine ou ciclosporine) lorsqu'aucune amélioration n'était obtenue après 2 à 3 mois de corticothérapie ou lorsqu'il existait une rechute [11]. L'utilisation de ces traitements immunosuppresseurs n'a fait l'objet d'aucun essai thérapeutique et n'est donc pas recommandée. Dans la PHS chronique de l'adulte, sur une série rétrospective, les immunosuppresseurs ne permettaient qu'un effet bénéfique très modeste sur la fonction respiratoire [92].

Dans les formes aiguës non graves de PHS, les corticoïdes sont efficaces, mais leur intérêt n'est pas démontré. Un seul essai thérapeutique randomisé versus placebo, en double aveugle, a été publié chez l'adulte il y a plus de 25 ans [93]. Les résultats ont montré une amélioration plus rapide chez les sujets traités mais pas de bénéfice des corticoïdes à moyen et long terme. Parmi les cas publiés de PHS de l'enfant, les auteurs avaient recours à une corticothérapie orale ou intraveineuse dans près de trois quarts des cas. Aucun argument scientifique ne permet cependant de justifier une telle fréquence d'utilisation de l'enfant, les formes sévères restant assez rares. De plus, leur

utilisation peut entraîner une amélioration délétère, conduisant le sujet à poursuivre l'exposition, ce qui est souvent le cas chez l'adulte, notamment les fermiers ou des éleveurs de pigeons.

- Le traitement repose sur l'éviction antigénique qui doit être complète et définitive.
- Une corticothérapie de 0,5 à 1 mg/kg/jour pendant quelques semaines peut être proposée dans les formes sévères.
- La corticothérapie ne doit en aucun cas être une alternative à la suppression de la source antigénique quand celle-ci est identifiée.

## **6 Évolution – pronostic**

Les modalités évolutives dépendent probablement du type de PHS et du mode d'exposition. Chez l'adulte, en cas d'exposition intermittente à de fortes concentrations d'antigènes, l'évolution vers une maladie obstructive emphysémateuse est fréquente notamment dans la maladie du poumon de fermier [74]. En cas d'exposition chronique à de faibles concentrations d'antigènes, l'évolution vers une fibrose pulmonaire est la règle si la soustraction à l'antigène n'est pas réalisée.. En revanche, à notre connaissance, l'évolution emphysémateuse n'a pas été rapportée chez l'enfant.

Par ailleurs, on considère chez l'adulte que 20 à 50% des patients présentant une PHS chronique fibrosante présente une hypertension pulmonaire [94, 95]. Cette complication a fait l'objet d'une récente revue de la littérature récente dans les PID de l'enfant [96]. La prévalence de l'hypertension pulmonaire chez des enfants présentant une PID varie entre 0 et 43%. Seuls quatre cas d'hypertension pulmonaire survenant dans le cadre d'une PHS ont été rapportés [37-40]. Il s'agissait à chaque fois d'une PHS consécutive à une exposition aviaire dont un présentait une fibrose pulmonaire. L'éviction antigénique et la corticothérapie permettant une évolution favorable sur le plan clinique et hémodynamique avec une normalisation de la pression artérielle pulmonaire. L'administration d'une thérapie spécifique de l'hypertension pulmonaire n'avait été nécessaire que dans un seul cas [40].

Il semble que le pronostic de la PHS soit meilleur que chez l'adulte, avec une guérison clinique et fonctionnelle dans la grande majorité des cas après éviction antigénique [1, 19]. Sur l'ensemble des cas rapportés, l'évolution était favorable dans plus 9 cas sur 10 après éviction

(tableau 5). Il a d'ailleurs été montré chez les adultes que le fait d'identifier une source antigénique (et donc la possibilité de réaliser une éviction) était associé à une meilleure survie [97]. Des formes mortelles par évolution vers une insuffisance respiratoire chronique par fibrose pulmonaire ont toutefois été rapportées. Les facteurs associés à la survie sont la sévérité de la pathologie et la présence d'une hypertension pulmonaire [98]. Une étude récente portant sur le suivi de 22 patients a confirmé l'excellent pronostic, avec cependant près de la moitié des sujets qui gardent une obstruction bronchique modérée (évaluée par le LCI) et une diminution du TLCO [19]. La normalisation des images tomodensitométriques est observée dans 80% des cas après traitement [11].

- En cas d'éviction antigénique, l'évolution clinique, radiologique et fonctionnelle est favorable dans la majorité des cas.
- En cas d'exposition chronique à la substance antigénique causale, l'évolution peut se faire vers insuffisance respiratoire chronique par fibrose pulmonaire.

## **7 Conclusion**

La PHS est une PID résultant d'une réponse immunologique complexe secondaire à l'inhalation d'une grande variété d'antigènes, le plus souvent organiques. Dans la mesure où la plupart des cas surviennent dans un contexte professionnel, c'est surtout une maladie de l'adulte. Cependant, bien que rare, elle n'est pas exceptionnelle chez l'enfant et peut même survenir chez le nourrisson.

Souvent confondu initialement avec un asthme, son diagnostic est difficile et repose sur la conjonction d'arguments cliniques et paracliniques dont aucun n'est réellement spécifique, y compris les signes histo-pathologiques. Il doit être évoqué devant toute pneumopathie infiltrante de l'enfant et l'interrogatoire averti qui repose sur la connaissance des principales sources d'exposition antigénique est une étape essentielle.

L'évolution est favorable dans la plupart des cas et le pronostic est excellent lorsque l'éviction antigénique est possible et réalisée. En l'absence d'éviction antigénique, qui constitue le traitement de référence, l'évolution peut se faire vers une insuffisance respiratoire chronique grave parfois mortelle.

**Points forts:**

- La pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) est une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) d'origine immuno-allergique provoquée par l'exposition répétée à une ou plusieurs substances antigéniques d'origine organiques ou minérales chez des individus génétiquement prédisposés.
- La PHS chez l'enfant est rare, mais est loin d'être exceptionnelle. Elle est souvent confondue initialement avec l'asthme et reste probablement sous diagnostiquée.
- Elle peut survenir à tous les âges de l'enfance et peut s'intégrer dans des formes familiales.
- La PHS aviaire est la plus fréquente mais les sources d'agents antigéniques en lien avec la PHS sont extrêmement variées.
- Comme chez l'adulte, on décrit classiquement 3 formes : aiguë, subaiguë et chronique.
- Un interrogatoire minutieux à la recherche d'une exposition antigénique associée à un lavage broncho-alvéolaire, une tomodensitométrie thoracique et des explorations fonctionnelles respiratoires permettent de faire le diagnostic dans la majorité des cas.
- Le traitement repose sur l'éviction antigénique. Dans les formes sévères, une corticothérapie pendant quelques semaines peut être proposée.
- Le pronostic de la PHS de l'enfant est excellent si tant est que l'éviction antigénique a été complète et définitive.

## Références

- [1] Venkatesh P, Wild L. Hypersensitivity pneumonitis in children: clinical features, diagnosis, and treatment. *Paediatr Drugs* 2005; 7: 235-44.
- [2] Fink JN, Ortega HG, Reynolds HY, Cormier YF, Fan LL, Franks TJ, Kreiss K, Kunkel S, Lynch D, Quirce S, Rose C, Schleimer RP, Schuyler MR, Selman M, Trout D, Yoshizawa Y. Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005; 171: 792-8.
- [3] Vece TJ, Fan LL. Interstitial Lung Disease in Children Older Than 2 Years. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*, 2010; 23: 33-41.
- [4] Fan LL. Hypersensitivity pneumonitis in children. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 323-6.
- [5] Dinwiddie R, Sharief N, Crawford O. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 23-9.
- [6] Griese M, Haug M, Brasch F, Freiherst A, Lohse P, von Kries R, Zimmermann T, Hartl D. Incidence and classification of pediatric diffuse parenchymal lung diseases in Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 26.
- [7] Vrielynck S, Mamou-Mani T, Emond S, Scheinmann P, Brunelle F, de Blic J. Diagnostic value of high-resolution CT in the evaluation of chronic infiltrative lung disease in children. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 914-20.
- [8] Lynch DA, Hay T, Newell JD, Jr., Divgi VD, Fan LL. Pediatric diffuse lung disease: diagnosis and classification using high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 713-8.
- [9] Soares JJ, Deutsch GH, Moore PE, Fazili MF, Austin ED, Brown RF, Sokolow AG, Hilmes MA, Young LR. Childhood interstitial lung diseases: an 18-year retrospective analysis. *Pediatrics* 2013; 132: 684-91.
- [10] Nathan N, Taam RA, Epaud R, Delacourt C, Deschildre A, Reix P, Chiron R, de Pontbriand U, Brouard J, Fayon M, Dubus J-C, Giovannini-Chami L, Bremont F, Bessaci K, Schweitzer C, Dalphin M-L, Marguet C, Houdouin V, Troussier F, Sardet A, Hullo E, Gibertini I, Mahloul M, Michon D, Priouzeau A, Galeron L, Vibert J-F, Thouvenin G, Corvol H, deBlic J, Clement A, French RespiRare® G. A national internet-linked based database for pediatric interstitial lung diseases: the French network. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012; 7: 40-40.
- [11] Buchvald F, Petersen BL, Damgaard K, Deterding R, Langston C, Fan LL, Deutsch GH, Dishop MK, Kristensen LA, Nielsen KG. Frequency, treatment, and functional outcome in children with hypersensitivity pneumonitis. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 1098-107.
- [12] Griese M, Haug M, Hartl D, Teusch V, Glockner-Pagel J, Brasch F. Hypersensitivity pneumonitis: lessons for diagnosis and treatment of a rare entity in children. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 121.
- [13] Nakajima A, Saraya T, Mori T, Ikeda R, Sugita T, Watanabe T, Fujiwara M, Takizawa H, Goto H. Familial summer-type hypersensitivity pneumonitis in Japan: two case reports and review of the literature. *BMC Res Notes* 2013; 6: 371.
- [14] Asai N, Kaneko N, Ohkuni Y, Aoshima M, Kawamura Y. Familial Summer-type Hypersensitivity Pneumonitis: A Review of 25 Families and 50 Cases in Japan. *Intern Med* 2016; 55: 279-83.
- [15] Zacharisen MC, Schlueter DP, Kurup VP, Fink JN. The long-term outcome in acute, subacute, and chronic forms of pigeon breeder's disease hypersensitivity pneumonitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 175-82.
- [16] Nacar N, Kiper N, Yalcin E, Dogru D, Dilber E, Ozcelik U, Misirligil Z. Hypersensitivity pneumonitis in children: pigeon breeder's disease. *Ann Trop Paediatr* 2004; 24: 349-55.

- [17] Jordan LE, Guy E. Paediatric feather duvet hypersensitivity pneumonitis. *BMJ Case Rep* 2015; 2015.
- [18] Stauffer Ettl M, Pache JC, Renevey F, Hanquinet-Ginter S, Guinand S, Barazzone Argiroffo C. Bird breeder's disease: a rare diagnosis in young children. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 55-61.
- [19] Sisman Y, Buchvald F, Blyme AK, Mortensen J, Nielsen KG. Pulmonary function and fitness years after treatment for hypersensitivity pneumonitis during childhood. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51: 830-7.
- [20] Temprano J, Becker BA, Hutcheson PS, Knutsen AP, Dixit A, Slavin RG. Hypersensitivity pneumonitis secondary to residential exposure to *Aureobasidium pullulans* in 2 siblings. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 562-6.
- [21] Ratjen F, Costabel U, Griesse M, Paul K. Bronchoalveolar lavage fluid findings in children with hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2003; 21: 144-8.
- [22] McClellan JS, Albers GM, Noyes BE, Sotelo C, Pettechak JA, Knutsen AP. B-lymphocyte aggregates in alveoli from a child with hypersensitivity pneumonitis (bird breeders lung). *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 357-60.
- [23] Hogan MB, Patterson R, Pore RS, Corder WT, Wilson NW. Basement shower hypersensitivity pneumonitis secondary to *Epicoccum nigrum*. *Chest*, 1996; 110: 854-6.
- [24] Chiron C, Gaultier C, Boule M, Grimfeld A, Girard F. Lung function in children with hypersensitivity pneumonitis. *Eur J Respir Dis* 1984; 65: 79-91.
- [25] Rosal-Sanchez M, Alvarez J, Torres MJ, Mayorga C, Perez J, Blanca M. Pigeon Fancier's Lung after low exposure. *Allergy* 2002; 57: 649.
- [26] Morell F, Roger A, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Munoz X. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 110-30.
- [27] Hariri LP, Mino-Kenudson M, Shea B, Digumarthy S, Onozato M, Yagi Y, Fraire AE, Matsubara O, Mark EJ. Distinct histopathology of acute onset or abrupt exacerbation of hypersensitivity pneumonitis. *Hum Pathol* 2012; 43: 660-8.
- [28] Andronikou S, Goussard P, Gie RP. Not all children with nodular interstitial lung patterns in South Africa have TB-A rare case of paediatric "Bird Fanciers' disease". *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 1134-6.
- [29] Magon P. Reversible lung disease due to abundant use of talcum powder. *Indian J Pediatr* 2012; 79: 1383.
- [30] Cardoso J, Carvalho I. The value of family history in the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in children. *J Bras Pneumol* 2014; 40: 183-7.
- [31] Fracchia MS, El Saleeby CM, Murali MR, Sagar P, Mino-Kenudson M. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 9-2013. A 9-year-old boy with fever, cough, respiratory distress, and chest pain. *N Engl J Med* 2013; 368: 1141-50.
- [32] Olesen HV, Thelle T, Moller JC. Childhood hypersensitivity pneumonitis probably caused by cat hair. *Acta Paediatr* 1998; 87: 811-3.
- [33] du Marchie Sarvaas GJ, Merkus PJ, de Jongste JC. A family with extrinsic allergic alveolitis caused by wild city pigeons: A case report. *Pediatrics* 2000; 105: E62.
- [34] Grech V, Vella C, Lenicker H. Pigeon breeder's lung in childhood: varied clinical picture at presentation. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 145-8.
- [35] Highland KB, Flume PA. A 12-year-old girl with dyspnea and a normal chest radiographic finding. Hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2001; 120: 1372-6.
- [36] Aebischer CC, Frey U, Schoni MH. Hypersensitivity pneumonitis in a five-year-old boy: an unusual antigen source. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 77-8.
- [37] Ostergaard JR. Reversible pulmonary arterial hypertension in a 6-year-old girl with extrinsic allergic alveolitis. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78: 145-8.

- [38] Yalcin E, N KI, Gocmen A, Ozcelik U, Dogru D, Misirligil Z. Pigeon-breeder's disease in a child with selective IgA deficiency. *Pediatr Int* 2003; 45: 216-8.
- [39] Ceviz N, Kaynar H, Olgun H, Onbas O, Misirligil Z. Pigeon breeder's lung in childhood: is family screening necessary? *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 279-82.
- [40] Tsanglao WR, Nandan D, Chandelia S, Bhardwaj M. Chronic Hypersensitivity Pneumonia due to Pigeon Breeders Disease. *Indian Pediatr* 2017; 54: 55-57.
- [41] Dinda P, Chatterjee SS, Riding WD. Pulmonary function studies in bird breeder's lung. *Thorax* 1969; 24: 374-8.
- [42] Korn DS, Florman AL, Gribetz I. Recurrent pneumonitis with hypersensitivity to hen litter. *Jama* 1968; 205: 114-5.
- [43] Chandra S, Jones HE. Pigeon fancier's lung in children. *Arch Dis Child*, 1972; 47: 716-8.
- [44] Reiss JS, Weiss NS, Payette KM, Strimas J. Childhood pigeon breeder's disease. *Ann Allergy* 1974; 32: 208-12.
- [45] Purtilo DT, Brem J, Ceccaci L, Cassel C, Fitzpatrick AJ. A family study of pigeon breeders' disease. *J Pediatr* 1975; 86: 569-71.
- [46] Allen DH, Basten A, Williams GV, Woolcock AJ. Familial hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med* 1975; 59: 505-14.
- [47] Miller MM, Patterson R, Fink JN, Roberts M. Chronic hypersensitivity lung disease with recurrent episodes of hypersensitivity pneumonitis due to a contaminated central humidifier. *Clin Allergy* 1976; 6: 451-62.
- [48] El-Hefny A, Ekladius EM, El-Sharkawy S, El-Ghadban H, El-Heneidy F, Frankland AW. Extrinsic allergic bronchiolo-alveolitis in children. *Clin Allergy* 1980; 10: 651-8.
- [49] Bureau MA, Fecteau C, Patriquin H, Rola-Pleszczynski M, Masse S, Begin R. Farmer's lung in early childhood. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 671-5.
- [50] Cunningham AS, May JJ, Fink JN. Farmer's lung in a 10-year-old boy. *N Y State J Med* 1985; 85: 658-60.
- [51] Thorshauge H, Fallesen I, Ostergaard PA. Farmer's lung in infants and small children. *Allergy* 1989; 44: 152-5.
- [52] O'Connell EJ, Zora JA, Gillespie DN, Rosenow EC, 3rd. Childhood hypersensitivity pneumonitis (farmer's lung): four cases in siblings with long-term follow-up. *J Pediatr* 1989; 114: 995-7.
- [53] Saltos N, Saunders NA, Bhagwande SB, Jarvie B. Hypersensitivity pneumonitis in a mouldy house. *Med J Aust* 1982; 2: 244-6.
- [54] Wolf SJ, Stillerman A, Weinberger M, Smith W. Chronic interstitial pneumonitis in a 3-year-old child with hypersensitivity to dove antigens. *Pediatrics* 1987; 79: 1027-9.
- [55] Swinger GH. Summer-type hypersensitivity pneumonitis in southern Africa. A report of 5 cases in one family. *S Afr Med J* 1990; 77: 104-7.
- [56] Grammer LC, Roberts M, Lerner C, Patterson R. Clinical and serologic follow-up of four children and five adults with bird-fancier's lung. *J Allergy Clin Immunol*, 1990; 85: 655-60.
- [57] Yee WF, Castile RG, Cooper A, Roberts M, Patterson R. Diagnosing bird fancier's disease in children. *Pediatrics* 1990; 85: 848-52.
- [58] Krasnick J, Patterson R, Stillwell PC, Basaran MG, Walker LH, Kishore R. Potentially fatal hypersensitivity pneumonitis in a child. *Clin Pediatr (Phila)* 1995; 34: 388-91.
- [59] Embil J, Warren P, Yakrus M, Stark R, Corne S, Forrest D, Hershfield E. Pulmonary illness associated with exposure to Mycobacterium-avium complex in hot tub water. Hypersensitivity pneumonitis or infection? *Chest* 1997; 111: 813-6.
- [60] Cron RQ, Sherry DD, Wallace CA. Methotrexate-induced hypersensitivity pneumonitis in a child with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1998; 132: 901-2.
- [61] Eisenberg JD, Montanero A, Lee RG. Hypersensitivity pneumonitis in an infant. *Pediatr Pulmonol* 1992; 12: 186-90.

- [62] Tsai E, Couture D, Hughes DM. A pediatric case of pigeon breeder's disease in Nova Scotia. *Can Respir J* 1998; 5: 507-10.
- [63] Keith HH, Holsclaw DS, Jr., Dunsky EH. Pigeon breeder's disease in children. A family study. *Chest* 1981; 79: 107-10.
- [64] Kristiansen JD, Lahoz AX. Riding-school lung? Allergic alveolitis in an 11-year-old girl. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 386-8.
- [65] Haslam PL, Parker DJ, Townsend PJ. Increases in HLA-DQ, DP, DR, and transferrin receptors on alveolar macrophages in sarcoidosis and allergic alveolitis compared with fibrosing alveolitis. *Chest* 1990; 97: 651-61.
- [66] Rittner C, Sennekamp J, Mollenhauer E, Rosinger N, Niese D, Luttkenhurst M, Baur MP, Stroehmann I. Pigeon breeder's lung: association with HLA-DR 3. *Tissue Antigens* 1983; 21: 374-9.
- [67] Flaherty DK, Braun SR, Marx JJ, Blank JL, Emanuel DA, Rankin J. Serologically detectable HLA-A, B, and C loci antigens in farmer's lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 437-43.
- [68] Ando M, Hirayama K, Soda K, Okubo R, Araki S, Sasazuki T. HLA-DQw3 in Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis induced by *Trichosporon cutaneum*. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 948-50.
- [69] Richerson HB, Bernstein IL, Fink JN, Hunninghake GW, Novey HS, Reed CE, Salvaggio JE, Schuyler MR, Schwartz HJ, Stechschulte DJ. Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. Report of the Subcommittee on Hypersensitivity Pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 839-44.
- [70] Vergesslich KA, Gotz M, Kraft D. Bird breeder's lung with conversion to fatal fibrosing alveolitis. *Dtsch Med Wochenschr* 1983; 108: 1238-42.
- [71] Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Morell F, Erkinjuntti-Pekkanen R, Mueller NL, Colby TV, Schuyler M, Jomphe V, Cormier Y. Classification of hypersensitivity pneumonitis: a hypothesis. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 149: 161-6.
- [72] Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 ;196:680-9
- [73] Chelabi R, Soumagne T, Guillien A, Puyraveau M, Eberst G, Dalphin ML, Vieux R, Dalphin JC, Degano B. Dans la mucoviscidose, un indice de clairance pulmonaire élevé est associé à des anomalies de fonction pulmonaire à l'exercice chez des adolescents avec spirométrie normale. *Rev Mal Respir* 2017; 34: A32.
- [74] Soumagne T, Chardon ML, Dournes G, Laurent L, Degano B, Laurent F, Dalphin JC. Emphysema in active farmer's lung disease. *PLoS One* 2017; 12: e0178263.
- [75] Ramirez-Venegas A, Sansores RH, Perez-Padilla R, Carrillo G, Selman M. Utility of a provocation test for diagnosis of chronic pigeon Breeder's disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 862-9.
- [76] Hodgson MJ, Parkinson DK, Karpf M. Chest X-rays in hypersensitivity pneumonitis: a metaanalysis of secular trend. *Am J Ind Med* 1989; 16: 45-53.
- [77] Herraes I, Gutierrez M, Alonso N, Allende J. Hypersensitivity pneumonitis producing a BOOP-like reaction : HRCT/pathologic correlation. *J Thorac Imaging* 2002; 17: 81-3.
- [78] Hansell DM, Wells AU, Padley SP, Muller NL. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of individual CT patterns with functional abnormalities. *Radiology* 1996; 199: 123-8.
- [79] Reboux G, Dalphin JC. Hypersensitivity pneumonitis : a technical note on precipitins. *Rev Mal Respir* 2003; 20: 140-3.
- [80] Rouzet A, Reboux G, Dalphin JC, Gondouin A, De Vuyst P, Balliau T, Millon L, Valot B, Roussel S. An immunoproteomic approach revealed antigenic proteins enhancing serodiagnosis performance of bird fancier's lung. *J Immunol Methods* 2017 ;450:58-65

- [81] Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, Erkinjuntti-Pekkanen R, Muller N, Colby TV, Schuyler M, Cormier Y, Group HPS. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 952-8.
- [82] Fournier E, Tonnel AB, Gosset P, Wallaert B, Ameisen JC, Voisin C. Early neutrophil alveolitis after antigen inhalation in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1985; 88: 563-6.
- [83] Papp A, Bene Z, Gaspar I, Nagy B, Jr., Kadar L, Marialigeti T, Banfi A, Baktai G, Balla G, Nagy B. Decreased VEGF Level Is Associated with Elevated Ferritin Concentration in Bronchoalveolar Lavage Fluid of Children with Interstitial Lung Diseases. *Respiration* 2015; 90: 443-50.
- [84] Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Hum Pathol* 2008; 39: 1275-94.
- [85] Quirce S, Vandenplas O, Campo P, Cruz MJ, de Blay F, Koschel D, Moscato G, Pala G, Raulf M, Sastre J, Siracusa A, Tarlo SM, Walusiak-Skorupa J, Cormier Y. Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper. *Allergy* 2016; 71: 765-79.
- [86] Dalphin J-C, Gondouin A. Rare Causes and the Spectrum of Hypersensitivity Pneumonitis. In: Cottin V, Cordier J-F, Richeldi L, eds., *Orphan Lung Diseases: A Clinical Guide to Rare Lung Disease*. Springer London: London 2015; pp. 457-472.
- [87] Clement A. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur Respir J* 2004; 24: 686-97.
- [88] Fan LL, Langston C. Chronic interstitial lung disease in children. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 184-96.
- [89] Charpin D, Baden R, Bex V, Bladt S, Charpin-Kadouch C, Keimeul C, da Mata P, de Blay F, Kuske M, Le Moullec Y, Nicolas A, Ott M, Marc R, Speyer C, Vervloet D, Squinazi F. Environmental home inspection services in Western Europe. *Environmental Health and Preventive Medicine* 2011; 16: 73-79.
- [90] Frealle E, Bex V, Reboux G, Roussel S, Bretagne S. Classical and molecular methods for identification and quantification of domestic moulds. *Rev Mal Respir* 2017; 34: 1124-37.
- [91] Perez-Padilla R, Salas J, Chapela R, Sanchez M, Carrillo G, Perez R, Sansores R, Gaxiola M, Selman M. Mortality in Mexican patients with chronic pigeon breeder's lung compared with those with usual interstitial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 49-53.
- [92] Morisset J, Johannson KA, Vittinghoff E, Aravena C, Elicker BM, Jones KD, Fell CD, Manganas H, Dube BP, Wolters PJ, Collard HR, Ryerson CJ, Ley B. Use of Mycophenolate Mofetil or Azathioprine for the Management of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* 2017; 151: 619-625.
- [93] Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 3-5.
- [94] Oliveira RK, Pereira CA, Ramos RP, Ferreira EV, Messina CM, Kuranishi LT, Gimenez A, Campos O, Silva CM, Ota-Arakaki JS. A haemodynamic study of pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2014; 44: 415-24.
- [95] Koschel DS, Cardoso C, Wiedemann B, Hoffken G, Halank M. Pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Lung* 2012; 190: 295-302.
- [96] Bromley S, Vizcaya D. Pulmonary hypertension in childhood interstitial lung disease: A systematic review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52: 689-698.
- [97] Fernandez Perez ER, Swigris JJ, Forssen AV, Tourin O, Solomon JJ, Huie TJ, Olson AL, Brown KK. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2013; 144: 1644-1651.
- [98] Fan LL, Kozinetz CA. Factors influencing survival in children with chronic interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 939-42.

## Légende des figures

Fig. 1 : TDM HR. Opacités en verre dépoli entrecoupées d'hyperclartés lobulaires : aspect caractéristique « en mosaïque ». Forme aiguë de PHS liée à la sciure de bois contaminée.

Fig. 2 : Double diffusion d'Ouchterlony. Forte précipitation avec les 5 antigènes aviaires du kit "avian allergens" (positions 1 à 5, position 6 sans antigène) ; T+ = sérum témoin positif, T- = sérum témoin négatif.

Fig. 3 : LBA. MGG. Gr x 400. Population inflammatoire importante riche en polynucléaires neutrophiles et lymphocytes. Présence de macrophages spumeux.

Fig. 4 : Poumon (biopsie chirurgicale). HES. Gr x 100. Aspect de bronchiolite constrictive avec granulome à cellules géantes dans la paroi bronchique et infiltrat lymphocytaire étendu aux cloisons alvéolaires adjacentes.

Fig. 5 : TDM-HR. Opacités bilatérales en verre dépoli. Aspect histo-pathologique de pneumonie interstitielle non spécifique (biopsie pulmonaire par thoracoscopie). Jeune fille de 12 ans exposée à des moisissures.

**Tableau 1.** Causes de pneumopathies d'hypersensibilité

<b>Cause</b>	<b>Nombre de cas</b>
<b>Oiseaux</b>	121
Pigeons	61
Colombes	6
Perruches	10
Perroquets	2
Plumes d'oie/de poulet	8
Multiples	15
Non spécifié	19
<b>Moisissures</b>	
Aspergillus	8
Penicillium	4
Micropolyspora faeni	3
Multiples	7
Non spécifié	6
<b>Domestiques</b>	
Epicoccum nigrum	2
Trichosporon (Fièvre d'été)	12
Mycobacterium avium (Poumon des jacuzzis)	3
Poils de chat/chien	8
Autres	3
<b>Chimiques</b>	3
Méthotrexate	1
Minocycline	1
Talc	1
<b>Source antigénique non retrouvée</b>	10
<b>Total</b>	190

Voir références [4, 9, 11-64]

**Tableau 2.** Présentation clinique

<b>Age moyen</b>		9.7 ans
<b>Sexe ratio H/F</b>		0.92
	Positifs (%)	Nb de cas positifs/Nb de cas rapportés
<b>Symptômes</b>		
Toux	86	122/142
Dyspnée d'effort	96	94/98
Dyspnée de repos	56	41/73
Perte de poids	67	70/104
Fièvre	60	60/101
<b>Signes cliniques</b>		
Crépitations	67	64/97
Hippocratisme digital	38	29/77
Hypoxie (SpO2 < 90%)	53	62/116

Voir références [4, 9, 11-64]

**Tableau 3 :** Principales pneumopathies d'hypersensibilité rencontrées chez l'enfant

**3a. Pneumopathies d'hypersensibilité de type agricole**

Dénomination	Réservoir antigénique habituel	Antigènes
Maladie du poumon de fermier	Foin, fourrages, paille, céréales, fumier, substances végétales moisies	Actinomycètes thermophiles: - <i>Saccharopolyspora</i> (S) <i>rectivirgula</i> - <i>Thermoactinomyces</i> (T) <i>vulgaris</i> , <i>T. sacchari</i> , <i>T. viridis</i> - <i>Micropolyspora faeni</i>  Micromycètes : - <i>Aspergillus</i> sp., <i>A. umbrosus</i> - <i>Candida albicans</i> - <i>Absidia corymbifera</i> - <i>Penicillium brevicompactum</i> , - <i>Penicillium olivicolor</i> - <i>Eurotium amstelodami</i> - <i>Wallemia sebi</i>
Poumon de compost	Compost (fabrication ou utilisation)	<i>Aspergillus fumigatus</i>
Maladies des éleveurs d'oiseaux	Déjections, sérums d'oiseaux, (pigeons, poules, dindons, oies)	Protéines aviaires (IgA) Mucines intestinales "Substances" aviaires indéterminées

**3b Pneumopathies d'hypersensibilité "domestiques"**

Dénomination	Réservoir antigénique habituel	Antigènes présumés
Alvéolites aviaires domestiques	Tourterelles, perruches, inséparables, perroquets, colombes, canaris, plumes d'oie ou de canard dans les oreillers ou duvets...	Cf. 3a
Maladie des climatiseurs ou des humidificateurs domestiques	Système de climatisation et/ou d'humification, ou système de ventilation ou de chauffage par air pulsé	Actinomycètes thermophiles : <i>T. vulgaris</i> , <i>S. rectivirgula</i>  Micromycètes: - <i>Penicillium</i> sp., <i>Alternaria</i> sp., <i>Aureobasidium pullulans</i>
Alvéolites dues à diverses moisissures domestiques	Moisissures se développant dans les toits, les sous-sols, les caves, les salles de bain et dans toute zone confinée, humide et mal ventilée Circonstances aggravantes fréquentes : inondation, fuites d'eau... Poussières de maison	<i>Epicoccum nigrum</i> <i>Penicillium expansum</i>
Fièvre d'été (Japon)		<i>Trichosporon cutaneum</i> <i>Cryptococcus albidus</i>
Poumon des jacuzzis	Microorganismes se développant dans les filtres et circuit d'eau	<i>Mycobacterium avium intracellulare</i>

**Tableau 4.** Examens complémentaires

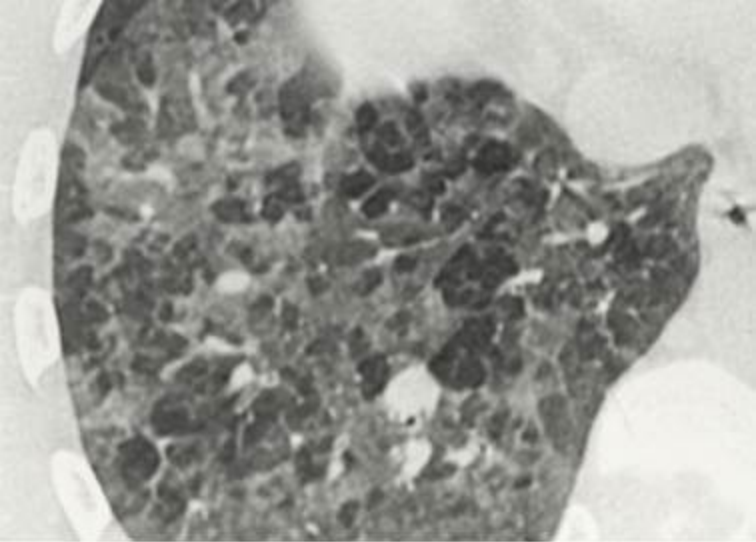
VEMS (% valeur prédite)		49.8%
CVF (% valeur prédite)		47.3%
TLCO (% valeur prédite)		52.9%
	<b>Positifs (%)</b>	<b>Nb de cas positifs/Nb de cas rapportés</b>
Imagerie thoracique anormale	89	141/158
Radiographie thoracique anormale	84	87/103
TDM thoracique anormale	98	54/55
Précipitines sériques positives	89	142/159
Alvéolite lymphocytaire	89	32/36
Biopsie pulmonaire positive	100	38/38

Voir références [4, 9, 11-64]

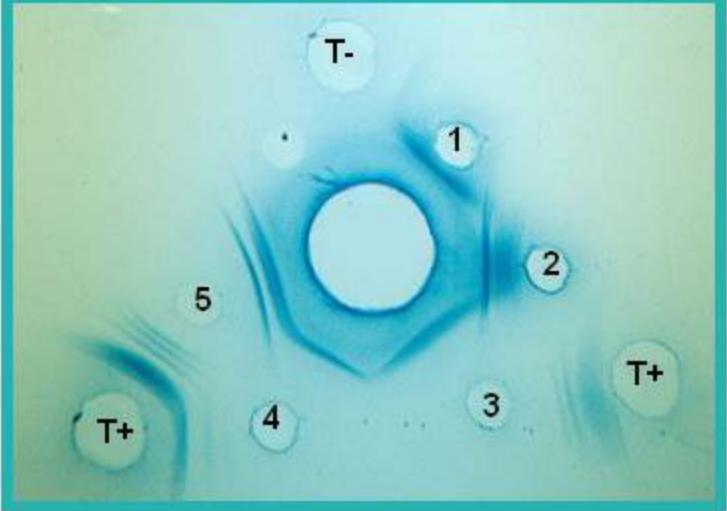
**Tableau 5.** Traitement et évolution

	<b>Nb cas positif/Nb cas rapportés</b>	<b>Positif (%)</b>
<b>Traitement</b>		
Eviction antigénique	141/159	88
Corticothérapie	116/161	72
Immunosuppresseurs	7/19	37
<b>Evolution</b>		
Amélioration	157/161	97.5
Aggravation	3/161	1.9
Décès	1/161	0.6
Récidive	7/74	9.5

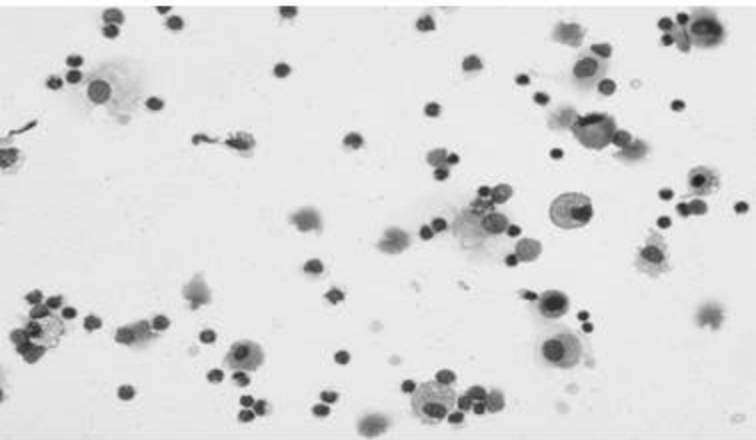
Voir références [4, 9, 11-64]



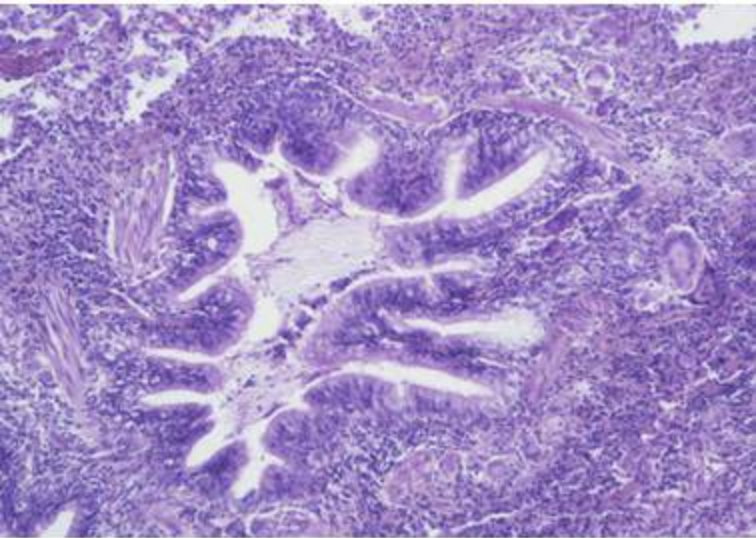
**Fig 1.**



**Fig 2.**



**Fig 3.**



**Fig 4.**



**Fig 5.**