



PNEUMOPATHIE D'HYPERSENSIBILITE : EXPERIENCE DE SERVICE DE PNEUMOLOGIE CHU HASSAN II FES

Mémoire présenté par :

Docteur RAJAE AMIALI

Née le 10/07/1992

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : PNEUMO-PHTISIOLOGIE

Sous la direction de Professeur : BOUCHRA AMARA

Session juin 2024

DEDICACES

A mes maîtres :

Vous qui m'avez guidé avec sagesse, qui avez partagé votre savoir sans cesse, je dédie ces mots empreints de reconnaissance. Votre expertise et votre expérience ont illuminé ma voie avec persévérance. Vous m'avez enseigné le respect des patients et la quête constante de l'excellence. Votre passion pour la pneumologie a éveillé en moi une flamme infinie. Grâce à vous, je me sens prêt aujourd'hui à contribuer à cette discipline avec énergie.

Que ces mots portent l'écho de ma gratitude, pour votre dévouement et votre sollicitude, je suis fier de vous avoir comme guides, maîtres en Pneumologie et source d'inspiration et de réussite.

Au staff médical du service de pneumologie

Vous qui êtes les piliers de notre unité, je tiens à vous adresser cette dédicace pour votre soutien et votre bienveillance. Dans les moments d'incertitude et de doute, vous avez été présents, solides et sans défaite, grâce à votre expertise, nous avons progressé. Ensemble, nous avons surmonté chaque difficulté.

À vous, collègues exceptionnels et inspirants, je dédie ces mots sincères être connaisseurs.

A ma famille et mes proches

À mes parents, qui m'ont inculqué le goût du savoir, et qui m'ont toujours encouragé à me surpasser, À mes frères et sœurs, mes amis et mes proches,

Merci d'avoir été mes piliers, mes anges, ma force.

C'est grâce à vous que j'ai pu avancer, que j'ai pu réaliser mes rêves et les concrétiser. Cette dédicace vous est dédiée avec émotion.



PLAN



PLAN	4
LISTE DES ABREVIATIONS.....	9
INTRODUCTION	12
1. Susceptibilité génétique	17
2. Exposition : antigènes inducteurs	17
3. Mise en place de la réaction immunitaire :	21
4. Phase inflammatoire tardive et fibrogénèse :.....	22
1. Présentation clinique	24
2. Imagerie thoracique	25
3. Lavage broncho-alvéolaire (LBA).....	33
4. Recherche de précipitines sériques:.....	38
5. Données histologiques :	38
6. Explorations fonctionnelles respiratoires	45
MATÉRIEL ET MÉTHODES	57
I. Type d'étude:.....	58
II. Population cible:	58
1. Critères d'inclusion :	58
2. Critères d'exclusion :	58
III. Méthode de recueil des données.....	58
RÉSULTATS	59
I. DONNÉES GÉNÉRALES	60
1. Caractère épidémiologique:	60
II. Données cliniques :.....	62
1. Les ATCD :	62
2. Notion d'exposition :.....	63
3. Délai de consultation :.....	65
4. Les signes cliniques :	67
5. Le stade de la dyspnée :	67
6. La toux :	68
7. Les Crépitants :	69

8. La saturation pulsée en O ₂ (SpO ₂) :	70
III. DONNÉES RADIOLOGIQUES :	72
1. RADIOLOGIETHORACIQUE:	72
2. TDMinitiale	73
IV. DONNÉES BIOLOGIQUES :	89
1. Bilanbiologiqustandard:	89
2. PRÉCIPITINES :	89
V. Bilan fonctionnel (EFR).....	90
1. TESTDEMARCHE:TTM.....	90
2. CAPACITÉ VITALE FONCTIONELLE : CVF AVANT TRAITEMENT.....	92
3. PLETHYSMOGRAPHIE	93
4. CAPACITÉ DE DIFFUSION DU MONOXYDE DE CARBONE : DLCO	94
5. GAZ DU SANG :	94
VI. Bilan de retentissement.....	95
1. ECHOCŒUR.....	95
VII. FIBROSCOPIE ET LAVAGE BRONCHOALVEOLAIRE.....	96
1. Fibroscopie	96
2. LBA	97
VIII. Discussion multidisciplinaire:	99
IX. TRAITEMENT	100
1. Éviction :	100
2. Traitement immunosuppresseur :	100
3. Traitement symptomatique :	101
X. EVOLUTION ET COMPLICATIONS.....	102
1. Évolution à 2 mois après traitement.....	102
2. Évolution à 6 mois après traitement.....	103
DISCUSSION	109
I. Données épidémiologiques	110
1. Âge:	110
2. Sexe :	110

II. Données cliniques	111
1. Motif de consultation:	111
2. Délai de consultation :	111
3. Symptomatologie concomitante :	112
4. Les ATCD :	112
5. Exposition :	113
6. Dyspnée :	114
7. Toux :	114
III. Examen clinique :	115
1. Crépitants :	115
2. SpO2 :	Erreur ! Signet non défini.
IV. Données biologiques :	116
1. Précipitines:	116
V. Données radiologiques	117
1. Radiographie thoracique :	117
2. TDM initiale :	118
VI. Bilan fonctionnel	121
1. Test de marche :	121
2. Capacité Vitale Forcée :	121
3. Pléthysmographie:	Erreur ! Signet non défini.
4. DLCO :	122
5. Gazométrie artérielle :	123
VII. Bilan de retentissement	123
1. Échographie Transthoracique:ETT	123
VIII. Bronchoscopie et LBA	124
1. Bronchoscopie et aspect macroscopique :	124
2. LBA :	124
IX. Prise en charge thérapeutique	126
1. Éviction :	126
2. Traitement immunosuppresseur :	126

3. Traitement symptomatique :.....	128
4. Évolution à 6 mois :.....	129
5. Tomodensitométrie :.....	130
CONCLUSION	131
Recommandations et Réflexions	134
RÉSUMÉ	136
ANNEXES	142



LISTE DES ABREVIATIONS



CPA	: Cellules présentatrices d'antigènes
PHS	: Pneumopathie d'hypersensibilité
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
PRR	: Pattern Recognition Receptors
TAP	:Transport Associated with antigen processing
DMD	: Discussion Multidisciplinaire
LBA	: Lavage broncho-alvéolaire
BTB	: Les biopsies Transbronchiques
CBTB	: Les Cryobiopsies Transbronchique
BPC	: Biopsie Pulmonaire Chirurgicale
ZP	: Zones de piégeage
PID	: Pneumopathie interstitielle diffuse
FPI	: Fibrose pulmonaire idiopathique
HTA	: Hypertension artérielle
MTX	:Méthotrexate
ADP	: Adénopathie
PaO2	: Pression artérielle en oxygène
PaCO2	: Pression artérielle en dioxyde de carbone.
SaO2	: Saturation percutanée en oxygène.
ECG	: Électrocardiogramme.
HTAP	: Hypertension artérielle pulmonaire.
PINS	: Pneumopathie Interstitielle Non spécifique
ATS/ERS	:American thoracic society/European respiratory society.

TDM-HR	: Tomodensitométrie haute résolution.
RR	: Réhabilitation respiratoire.
EFR	: Explorations fonctionnelles respiratoires.
CVF	: Capacité Vitale Forcée.
DLCO	: Capacité de diffusion du monoxyde de carbone.
OLD	: Oxygénothérapie longue durée.
mMRC	: Échelle de dyspnée modifiée du Medical Research Council
ICD	: Insuffisance cardiaque droite.
TVR	: Trouble ventilatoire restrictif
CTC	: Corticothérapie
CO	: Monoxyde de carbone
OLD	: Oxygénothérapie longue durée
NFS	: Numération formule sanguine.
PNN	: Polynucléaire neutrophile
IRC	: Insuffisance respiratoire chronique
AEG	: Altération de l'état générale



INTRODUCTION



La pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) font partie des pneumopathies interstitielles diffuses les plus courantes. Elle est caractérisée par une réaction immunologique complexe du parenchyme pulmonaire en réponse à l'inhalation répétitive 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.

Les mécanismes physiopathologiques qui en résultent sont complexes. Ils impliquent l'immunité cellulaire de type Th1 (*T-helper cell type 1*), ce qui explique une alvéolite à prédominance lymphocytaire et l'immunité humorale, ce qui se traduit par la présence d'immunoglobulines G (IgG) spécifiques contre l'antigène en cause dans le sérum des patients. Ce groupe compte près de 200 étiologies et partage des caractéristiques cliniques et radiologiques avec la PHS ce qui rend le diagnostic difficile surtout si l'exposition à un agent antigénique n'est pas mise en évidence.[25]

Les lésions fibrosantes pulmonaires sont fréquentes dans les PHS et il est maintenant clairement établi qu'elles conditionnent le pronostic de cette maladie. En revanche, la durée des symptômes jusqu'au moment du diagnostic est mal-corrélée à son évolution ou à sa mortalité. C'est la raison pour laquelle l'ancienne classification des PHS, qui distinguait trois entités cliniques sur la base de la chronicité des plaintes (aiguë, subaiguë et chronique) a été récemment abandonnée au profit d'une classification binaire établie sur la présence ou l'absence de lésions fibrosantes radiologiques et/ou histopathologiques. On classifie donc actuellement les PHS non-fibrosantes et fibrosantes [6] [20].

OBJECTIF DE L'ETUDE

Les objectifs de ce travail sont de :

- Décrire le profil épidémiologique ; facteur étiologique, caractéristiques cliniques, radiologiques, cytologiques et thérapeutiques de nos patients pris en charge pour une pneumopathie d'hypersensibilité
- Évaluer le profil évolutif.

I. Définition PHS

La pneumopathie d'hypersensibilité (PHS), autre fois dénommée alvéolite allergique extrinsèque, car l'inflammation touche non seulement les alvéoles mais également les bronchioles. La gravité de la maladie et la présentation clinique varient en fonction de l'antigène inhalé et de la quantité. Les premières descriptions cliniques détaillées de la maladie ont été publiées en 1932, décrivant les symptômes chez les travailleurs exposés à un champignon sur l'écorce d'érable dans une entreprise du Michigan et chez les travailleurs agricoles exposés au foin moisi en Angleterre. Le terme poumon de fermier a été inventé après identification de son agent causal, une bactérie retrouvée dans le feuillage moisi. [2,7].

Cependant, au fil des années ,il est devenu évident que cette maladie respiratoire hyperimmune pouvait être causée par des particules antigéniques aérosolisées retrouvées dans une grande variété d'environnements, et non seulement associée aux moisissures des céréales. En fait, avec la modernisation des pratiques agricoles, le poumon du fermier a régulièrement diminué et ne représente plus la majorité des cas de pneumonie d'hypersensibilité observés dans le monde.[3]

II. Classification

Historiquement, la PHS était classée comme aiguë, subaiguë ou chronique, en fonction de la durée des symptômes, mais cette classification est maintenant considérée comme ayant peu de valeur clinique en raison des difficultés à distinguer ces catégories et de leur manque d'association avec les résultats. Comme la présence de fibrose est un déterminant critique du pronostic [24], le comité des lignes directrices a conclu que les patients devaient être classés comme ayant une PHS non fibrosante (purement inflammatoire) ou fibrosante (mixte inflammatoire et fibrotique ou purement fibrotique), selon les signes radiologiques et/ou histopathologiques. Cette nouvelle approche reflète le consensus selon lequel la classification en PHS fibrosante ou non fibrosante est plus objective, peut refléter la présentation de la maladie et est susceptible d'être associée de manière plus cohérente à l'évolution clinique et à d'autres résultats. [1]

III. Épidémiologie

La PHS est une pathologie relativement rare, qui peut affecter toutes les classes d'âge sans prédominance nette entre les sexes.

Les données épidémiologiques varient de façon importante en fonction des populations étudiées et des définitions utilisées. Dans une cohorte américaine à large effectif, la prévalence rapportée de la pathologie était de 1,67 et 2,71 /100.000 habitants et l'incidence de 1,28et1,94/100.000.[4]

Elle reste cependant assez fréquemment rencontrée en pratique clinique pneumologique et représentaient entre 4 et 15% de l'ensemble des cas de PID d'après des données européennes récentes.[5]

IV. Physiopathologie

1. Susceptibilité génétique

La PHS se produit lorsque des individus sensibles développent une réponse immunitaire exagérée suite à l'inhalation d'un antigène incitateur ou d'un mélange d'antigènes. Plusieurs polymorphismes génétiques, associés à la PHS ont ainsi été découverts au niveau de gènes impliqués dans la présentation antigénique comme le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) classe II, ou liés l'homéostasie et à la réparation tissulaire, notamment des protéasomes, des transporteurs de protéines, et des inhibiteurs de métalloprotéases [1]. Le polymorphisme du promoteur du gène MUC5B, qui code pour le précurseur d'une mucine impliquée dans la clairance bactérienne, est plus fréquemment retrouvé chez les patients atteints de PHS que dans la population générale. Les formes familiales de PHS représenteraient quant à elles jusqu'à 17,5% des cas de patients atteints de PHS [2], associés notamment à des mutations au niveau des télomères. Cependant, à l'heure actuelle aucune exploration génétique particulière à recommander en pratique clinique [1].

Des études récentes montrent que le microchimérisme a été identifié dans une fraction plus importante de patients atteints de PHS par rapport aux patients atteints de FPI et aux femmes en bonne santé. [1].

2. Exposition : antigènes inducteurs

Les antigènes incitateurs peuvent être des protéines microbiennes, végétales, aviaires ou animales, ou des agents chimiques inorganiques de faible poids moléculaire qui se combinent avec les protéines de l'hôte pour former des haptènes. L'exposition peut survenir à la maison, au travail ou

dans des environnements récréatifs. Les infections virales peuvent déclencher ou exacerber l'hypersensibilité aux antigènes environnementaux en augmentant la capacité de présentation d'antigènes des macrophages alvéolaires, en diminuant la clairance des antigènes et en stimulant la libération de cytokines inflammatoire. Le tabagisme a également un impact sur la réactivité immunitaire aux antigènes incitateurs, conduisant le processus pathogénétique vers la maladie fibrotique

Les antigènes incriminés sont très variés et de nouvelles causes de PHS sont à chaque fois mises en évidence.

Classiquement, ils sont répartis en grandes catégories opposant des antigènes «Organiques» comprenant les microorganismes et les protéines d'origine animale ou végétale, et des antigènes «inorganiques» issus de composés chimiques, notamment médicamenteux (inhalés et non pas par voie générale, dans ce cas on parle de pneumopathie médicamenteuse et non pas de PHS), ou de métaux combinés à d'autres particules sous forme d'haptène. Certaines formes sont néanmoins bien connues et doivent être identifiées ,notamment parce qu'elles peuvent parfois faire l'objet d'une reconnaissance en tant que maladie professionnelle [2].

La maladie des éleveurs d'oiseaux ou PHS « aviaire » est la forme la plus fréquemment rencontrée en pratique courante. C'est un exemple de PHS déclenchée par des protéines animales. Elle survient en cas d'exposition répétée et prolongée à des antigènes de différentes espèces d'oiseaux [2]. La maladie du poumon de fermier est la deuxième forme de PHS par fréquence. Elle résulte de l'exposition répétée à des moisissures par l'intermédiaire du foin ou d'autres substances végétales moisies, à certains engrais ou du fait

de la manipulation de végétaux contaminés.

Cependant, toute profession où il existe un risque d'exposition à des aérosols et/ou à une mise en suspension de poussières ou de particules organiques est finalement possiblement à risque de PHS [2]. Mais pour de nombreux patients atteints de la maladie, l'antigène causal restera non identifié [11].

Pour les PHS de causes connues, La nature de ces antigènes est variable, pouvant être classés en 5 catégories:

- ⤴ Bactérienne: par exemple poumon de fermier.
- ⤴ Fongique/ parasitaire : par exemple poumon de fermier, poumon des champignonnistes, maladie des travailleurs du bois, PHS d'été japonaise.
- ⤴ Mycobactérie: poumon des piscines.
- ⤴ Protéines animales : par exemple maladie des éleveurs d'oiseaux ,maladie des producteurs de soie.
- ⤴ Chimiques: par exemple poumon de chimiste.

Plusieurs antigènes sont incriminés dans la genèse de PHS tableau 1 [1]. De même, le site interne <https://www.hplung.com/> recueille et réfère de façon actualisée les sources antigéniques identifiées dans le champ des PHS et les travaux qui leur sont associées.

Tableau 1. Causes les plus fréquemment retrouvées dans les pneumopathies d'hypersensibilité

Dénomination	Réservoir antigénique habituel	Antigène en cause
PHS professionnelles		
Maladie du poumon de fermier	Foin, fourrage, paille, céréales, fumier, substances végétales moisis	Bactéries (actinomycètes thermophiles dont <i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> , bactéries Gram-), moisissures (micromycètes dont <i>Absidia corymbifera</i> , <i>Eurotium amstelodami</i> et différents types de <i>penicillium</i>)
Maladies des éleveurs d'oiseaux	Déjections, sérum d'oiseaux (pigeons, poules, dindons, oies)	Protéines aviaires
PHS des fromagers	Moisissures des fromages	Moisissures de type <i>penicillium</i>
PHS des champignonnistes (ycoperdose)	Compost des champignons, champignons eux-mêmes	Bactéries (actinomycètes thermophiles), moisissures (micromycètes), spores des champignons
PHS des cribleurs de pommes de terre	Moisissures présentes sur les pommes de terre	Actinomycètes thermophiles, <i>Aspergillus</i> sp.
PHS des vignerons	Moisissures du raisin (pourriture grise), araignée rouge	<i>Botrytis cinerea</i> , <i>Panonychus ulmi</i>
Bagassose	Résidus moisis de canne à sucre	Actinomycètes thermophiles
PHS des ouvriers du malt	Orge moisie, houblon germé	<i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Aspergillus clavatus</i>
PHS au saucisson	Fabrique de saucissons secs, de salamis, étiquetage des saucissons	Moisissures de type <i>penicillium</i>
PHS des travailleurs du bois	Poussières de chêne et d'érable, de séquoia, moisissures sous l'écorce du bois, dans les vieilles planches, dans la sciure	Moisissures
Stipatose	Sparte (herbe de la famille des graminées entrant dans la composition de paniers, cordes, ficelles, plâtre, produits et fibres de nettoyage)	Moisissures (actinomycètes thermophiles, micromycètes), <i>Stipa tenacissima</i>
PHS des mécaniciens	Aérosols de liquide d'usinage des métaux	Mycobactéries (<i>Mycobacterium immunogenum</i> , <i>Mycobacterium chelonae</i> complex), <i>Pseudomonas fluorescens</i> ?
PHS des travailleurs de l'industrie chimique (ou de secteurs industriels utilisateurs)	Industries (et utilisation) du plastique, laques, vernis, peintures, mousses polyuréthanes, moulage en fonderie	Isocyanates, anhydrides trimellitiques, résines époxydiques
PHS des prothésistes dentaires		Méthylmétacrylate
PSH non professionnelles		
PHS aviaires domestiques	Tourterelles, perruches, inséparables, perruets, colombes, canaris, pigeons	Protéines aviaires
PHS des humidificateurs ou climatiseurs	Système de climatisation et/ou d'humidification, ou système de ventilation ou de chauffage par air pulsé, humidificateurs portables, humidificateurs ultrasoniques, huile de radiateur soufflant	Moisissures (actinomycètes thermophiles, micromycètes), bactéries, antigène aqueux
Fièvre d'été (au Japon)	Poussières de maisons provenant des toits ou des sols	<i>Trichosporon cutaneum</i> , <i>Trichosporon ovoides</i> , <i>Trichosporon asahii</i> , <i>Cryptococcus albidus</i>
PHS liées aux moisissures domestiques	Moisissures se développant dans les pièces d'eau, les habitations humides, lors de dégâts des eaux	Diverses moisissures
PHS des jacuzzi	Moisissures se développant dans les canalisations des jacuzzi	<i>Cladosporium cladosporioides</i> , <i>Mycobacterium avium</i> intracellulaire

3. Mise en place de la réaction immunitaire :

La réaction immunitaire impliquée dans les PHS est classiquement décrite comme une réaction d'hypersensibilité de type III (à complexes immuns) et IV (médiée par les lymphocytes T)[15].

Après inhalation des antigènes, ces derniers atteignent les voies aériennes de plus petit calibre et les alvéoles pulmonaires, où ils sont reconnus par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA), à savoir les cellules dendritiques et macrophages alvéolaires, ces derniers représentent le type cellulaire le plus fréquent au niveau alvéolaire à l'état physiologique. Une fois internalisés, les antigènes sont dégradés, soit à l'intérieur de phagolysosomes sous l'action de diverses enzymes protéolytiques, soit au niveau cytosolique par le protéasome [12]. Puis transférés sous forme peptidique au niveau du réticulum endoplasmique par le complexe protéique TAP (Transport Associated with antigen processing), puis associés aux protéines du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) ce qui permet secondairement leur exposition extracellulaire sous forme de peptides antigéniques.

Ainsi, au cours d'une première phase inflammatoire, une réponse de type Th-1 se met en place. Cette phase est caractérisée par l'accumulation de lymphocytes au niveau des alvéoles, des bronchioles terminales et de l'interstitium menant à la formation de granulomes et au caractère lymphocytaire de LBA [2].

Elle s'accompagne également d'une réponse humorale avec sécrétion d'immunoglobulines de type IgG spécifiques susceptibles de former des complexes immuns avec des antigènes et d'activer le complément[2].

Si l'exposition est totalement arrêtée à ce stade, on peut avoir une convalescence totale. Si l'exposition persiste, la réponse inflammatoire peut en revanche se chroniciser et pourrait s'orienter vers un profil Th-2 favorable à l'apparition de lésions fibrosantes [2].

4.Phase inflammatoire tardive et fibrogénèse :

Après une phase inflammatoire déclenchée par des évènements spécifiques à chaque pathologie, qui peuvent être partiellement inconnus comme dans la FPI ou la sarcoïdose, l'environnement local concourt à l'activation de voies communes de la fibrogénèse [16].Le recrutement de cellules mésenchymateuses (fibrocytes, fibroblastes), leur activation et leur transformation en myofibroblastes est le principal mécanisme mis en jeu. Les myofibroblastes sont responsables d'une synthèse accrue de matrice extracellulaire(MEC) peu organisée et très dense [17]. Les modifications structurales et la majoration de la rigidité tissulaire qui en résultent sont responsables d'une part des altérations de la fonction respiratoire par perte de compliance pulmonaire, et d'autre part permettent au processus de fibrogénèse de se perpétuer en une boucle de rétrocontrôle positif. Chez certains patients au phénotype «progressif», ce phénomène est à l'origine d'une aggravation lente et inexorable de la pathologie conduisant à l'insuffisance respiratoire chronique malgré l'arrêt de l'exposition [16].

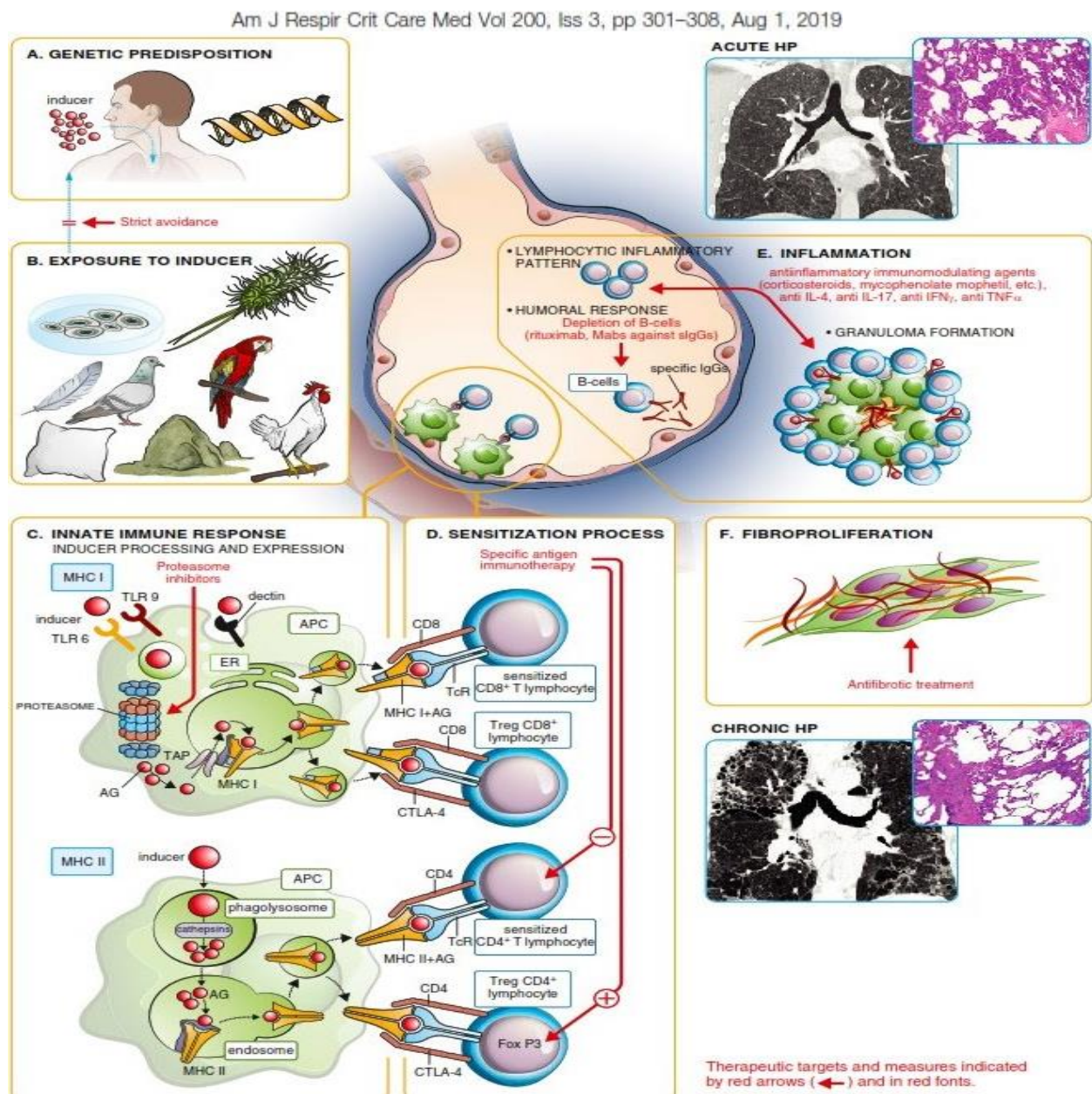


Figure 1 : DE LA PATHOGENESE AUX IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES

V. Éléments du Diagnostic

Le diagnostic de PHS nécessite une discussion multidisciplinaire (DMD) basée sur la symptomatologie clinique, radiologique et, dans certains cas par lavage broncho-alvéolaire et les données histopathologiques [13]

1. Présentation clinique

Les symptômes et signes cliniques des PHS incluent la dyspnée, la toux et des sifflements courts inspiratoires. Moins fréquemment, peuvent apparaître des râles crépitants, de la cyanose et des symptômes systémiques comme la perte pondérale ou un syndrome grippal [8, 10,14]. Les symptômes peuvent apparaître en quelques jours ou, au contraire, avoir une présentation plus insidieuse en se développant sur plusieurs mois ou années. Bien qu'on puisse intuitivement associer une présentation aiguë de la maladie avec une forme non-fibrosante et une apparition plus insidieuse des symptômes avec une forme fibrosante, aucune corrélation entre fibrose et durée des symptômes n'a pu être démontrée [14,18]. Le tabac semble être un facteur protecteur mais péjore le pronostic en cas de survenue de la maladie [19,25].

Les PHS surviennent après une exposition répétée à un ou plusieurs antigènes chez des sujets probablement prédisposés génétiquement. Ces sources antigéniques sont nombreuses. L'identification d'une exposition antigénique constitue un élément capital dans le diagnostic des PHS, même si, dans plus de la moitié des cas, l'antigène en cause n'est pas retrouvé [25].

Au niveau auscultatoire, la présence de sifflements aigus en milieu d'inspiration «squeaks» est classique mais non spécifique

Finalement, la présentation clinique de la PHS est fortement hétérogène.

2. Imagerie thoracique

La radiographie thoracique n'est pas utilisée en première intention pour le diagnostic de PHS. En effet, 20 % des radiographies thoraciques sont normales [2]. Actuellement, l'exploration d'une PID fait appel de façon systématique à la tomodensitométrie haute résolution (TDM-HR) en coupes millimétriques du fait de sa très forte sensibilité dans la détection d'anomalies parenchymateuses. Dans le cadre spécifique de la PHS, l'exploration doit se faire par deux séries sans injection de produit de contraste, l'une réalisée en inspiration profonde, mais également en expiration prolongée [20]. Un respect des recommandations techniques :

Exigences techniques TDM = approche diagnostic PHS

Examen sans contraste – analyse coupes parenchymateuses sans contraste

Acquisition volumétrique

- Submillimétrique
- Temps de rotation court

Reconstruction en coupes fines

- Contigus ou superposés
- Algorithme à haute fréquence

Acquisitions

- En décubitus dorsal: acquisitions inspiratoires et expiratoires
- En décubitus ventral (facultatif)
- Coupes en pleine inspiration

L'*American Thoracic Society* (ATS) différencie deux formes radiologiques de PHS : fibrosante et non-fibrosante. En fonction des

caractéristiques radiologiques, pour chacune d'entre elles, on distinguera des aspects de PHS «typique», « compatible » ou « indéterminé »(Tableaux 1 et 2). C'est généralement l'association d'une infiltration parenchymateuse pulmonaire (par des signes de fibrose et/ou des opacités en verre dépoli) et d'une atteinte des petites voies aériennes (par des micronodules centrolobulaires et/ou du piégeage aérien sur les coupes expiratoires) qui permettra d'évoquer, avec un degré de certitude variable, le diagnostic de PHS [1]. Il est important de souligner que ces signes radiologiques, pris individuellement, ne sont pas spécifiques, rendant le diagnostic de PHS, en particulier des formes fibrosantes, particulièrement difficile. En effet, les lésions du parenchyme pulmonaire peuvent prendre des aspects tomodensitométriques différents (*patterns* de pneumopathie interstitielle commune, de pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS), de pneumopathie interstitielle fibrosante indéterminée) [1]. Quant au piégeage aérien, révélateur de l'obstruction bronchiolaire, il peut se manifester dans d'autres PID comme la FPI, les PID associées aux connectivites et la sarcoïdose [18,19]. On considère toutefois qu'un piégeage d'air étendu est plus spécifique de PHS et pourrait être utile dans la distinction entre une PHS fibrosante et une FPI. Par ailleurs, la présence de trois niveaux de densité au scanner (opacités en verre dépoli, lobules piégés de faible atténuation et parenchyme pulmonaire normal), ou aspect de trois densités (aussi nommé « *head cheese sign* » par les anglo-saxons), est très spécifique (93 %) de PHS fibrosante[30].

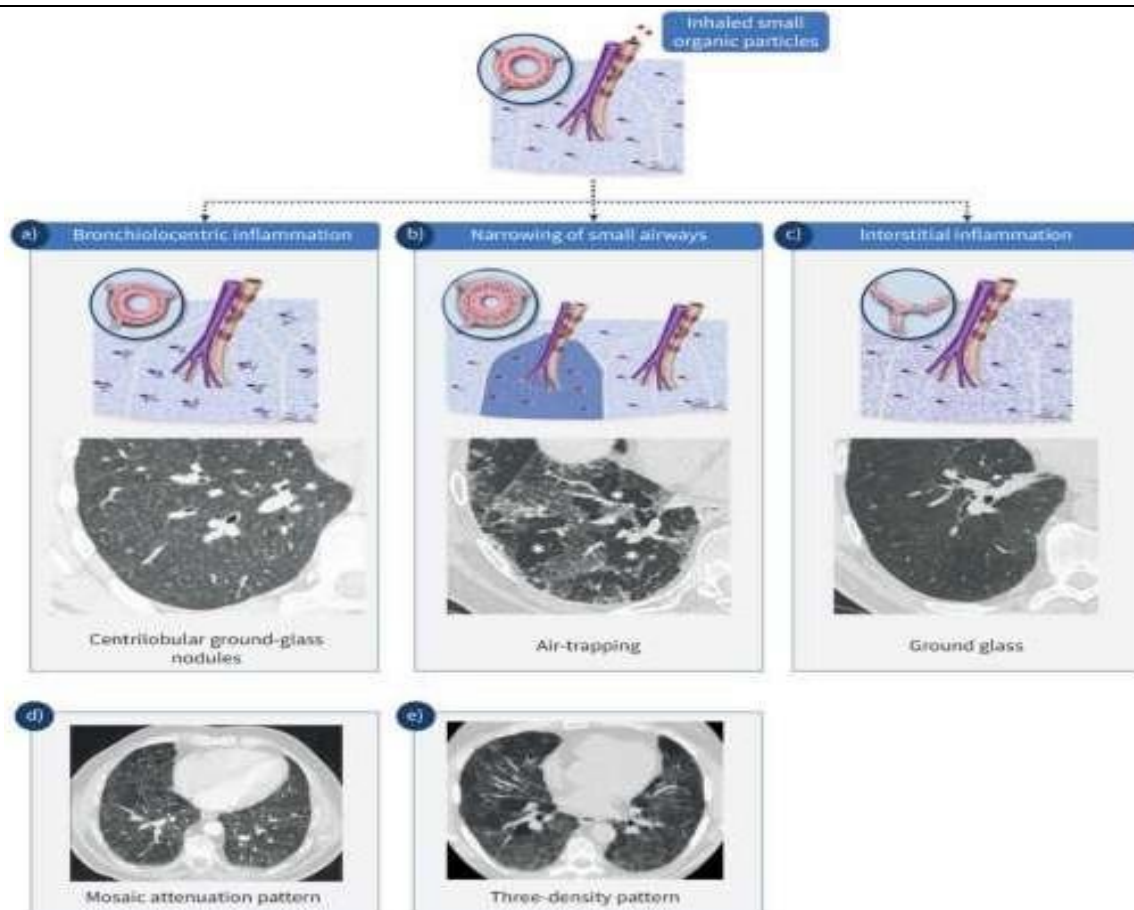


Figure 2. Résultats de TDM à haute résolution dans la PHS [80].

- a. La réaction aux antigènes inhalés conduit à une inflammation qui, peut se manifester sous forme de nodules centrolobulaires mal définis en verre dépoli.
- b. Le rétrécissement des petites voies aériennes concernées par le processus inflammatoire peut entraîner une rétention d'air dans les lobules lors des scanners expiratoires (air-trapping).
- c. L'inflammation interstitielle diffuse entraîne une augmentation de la densité pulmonaire avec visibilité des vaisseaux et des parois bronchiques et est appelée verre dépoli.
- d. Dans le cas de PHS, les zones lobulaires présentant un VD sont souvent mélangées à des lobules d'apparence normale, ce qui donne lieu à un aspect en mosaïque
- e. Une mosaïque de lobules pulmonaires avec une densité normale, des lobules avec une atténuation en verre dépoli et des lobules avec une densité diminuée et une taille de vaisseau diminuée en raison du

piégeage de l'air et une diminution de la taille des vaisseaux due au piégeage de l'air, est appelé le "aspect à trois densités" et constitue le signe le plus spécifique de PHS sur la TDM. Aspect plus accentué sur les coupes expiratoires

L'association variable de certains de ces signes rend le diagnostic seulement probable et peut inciter à la réalisation d'une biopsie pulmonaire chirurgicale.

L'aspect TDM peut enfin revêtir un intérêt pronostique non négligeable. Si les signes d'une atteinte inflammatoire est associée à une survie prolongée, la présence de fibrose et bronchiectasies de traction sévères est en revanche toujours de mauvais pronostic [26]. Il a ainsi été démontré que l'évolution à long terme des patients atteints de PHS fibrosante avec présence de rayon de miel était défavorable et très proche de celle de patients atteints de FPI [27].

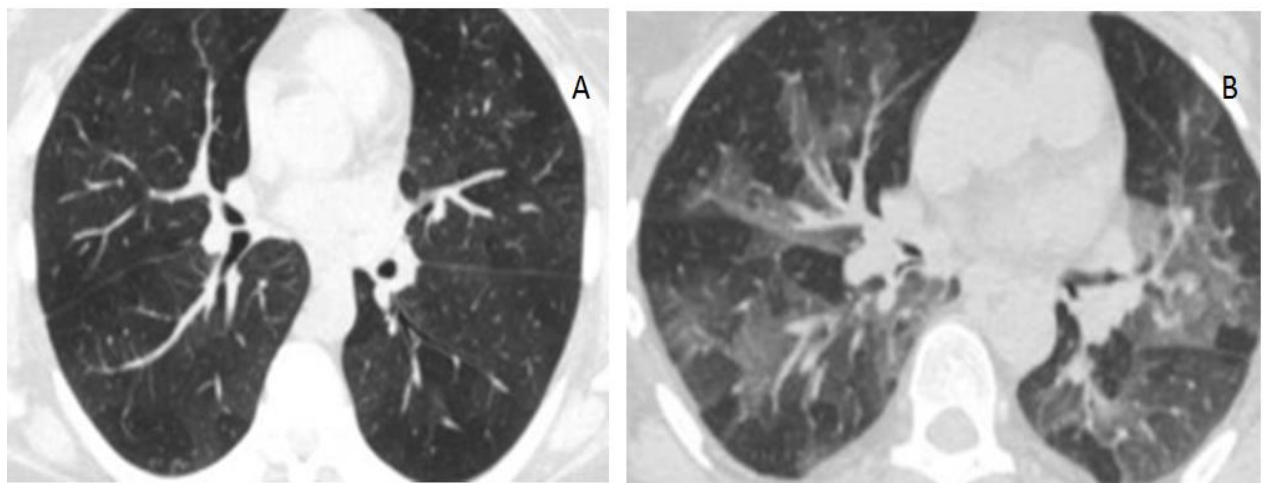


Figure3.Coupe scannographique de TDM en inspiration A et expiration B sur une tomodensitométrie haute résolution

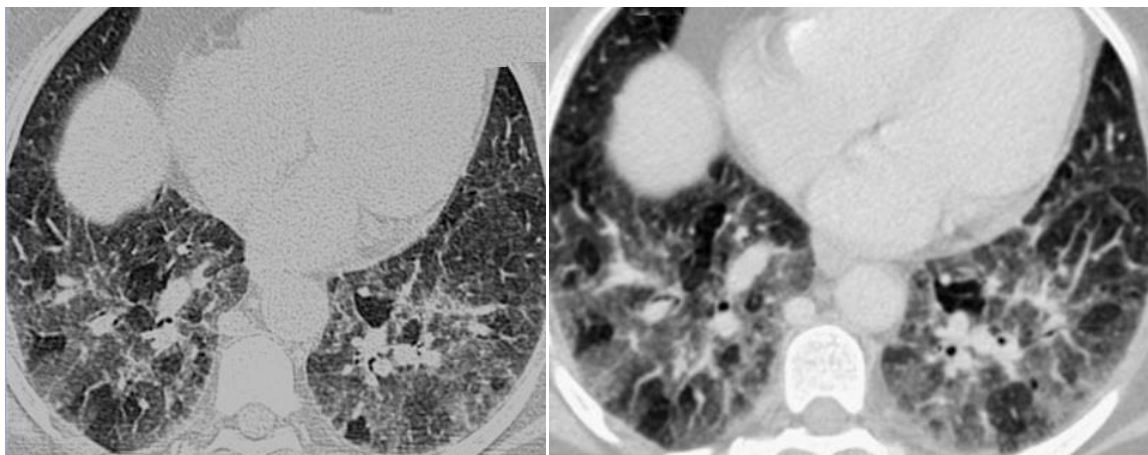


Figure4.Aspect TDM du fromage de tête ou le motif à trois densités

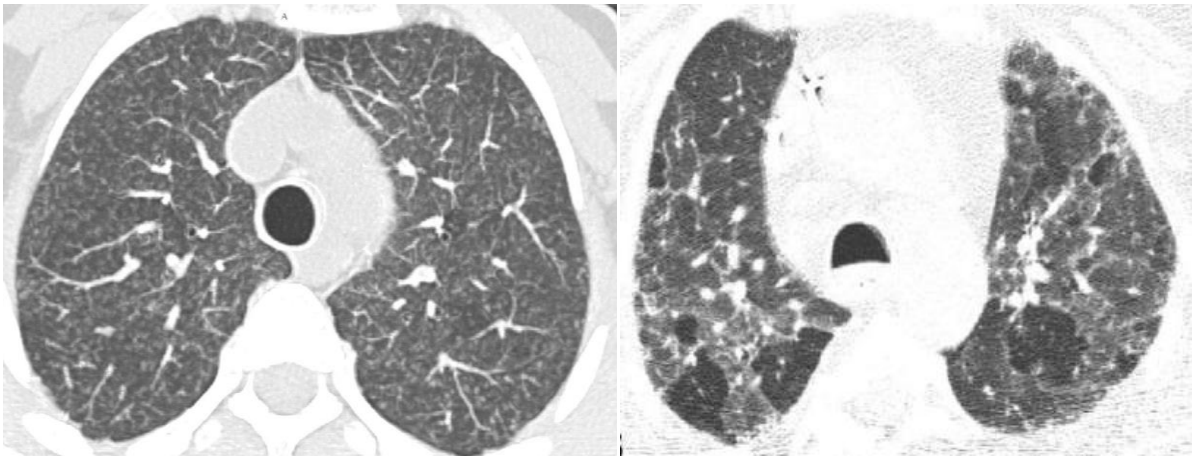


Figure 5 : Coupe scannographique de la TDM thoracique montrant des une pneumopathie d'hypersensibilité non-fibrosante



Figure 6 : Coupe scannographique de la TDM thoracique montrant une pneumopathie d'hypersensibilité fibrosante

En résumé, la présentation radiologique d'une PHS peut être spécifique et caractéristique de la maladie comme elle peut être aspécifique et mimer d'autres PID. Ainsi une nouvelle description radiologique a vu le jour dans les dernières recommandations d'ATS/ERS/ALAT sur le diagnostic des PHS, des aspects radiologiques « typique », « compatible » et « indéterminé » de PHS sont maintenant décrits.

Tableau2.Les caractéristiques scannographiques des PHS non fibrosantes

PATTERN SCANNOGRAPHIQUE	PHS TYPIQUE	COMPATIBLE AVEC PHS	INDETERMINE POUR PHS
Description	-au moins 1 anomalie TDM Infiltration parenchymateuse + au moins 1 anomalie indiquant atteinte bronchiolaire	non spécifiques	Non applicable
Anomalies TDM	Infiltration parenchyme - VD -Atténuation en mosaïque Atteinte des PVA - Nodules centro-lobulaires flous - Piégeage aérien	Infiltration parenchyme - VD - Condensation -Lésions kystiques pulmonaires Atteinte des PVA - Piégeage expiratoire	Non applicable
Distribution	Distribution diffuse cranio-caudale	Distribution cranio-caudale diffuse (variante prédominance LI) Distribution axiale diffuse (variante péri bronchovasculaire)	

Tableau3.Les caractéristiques scannographiques des PHS fibrosantes

PATTERN SCANNOGRAPHIQUE	PHS TYPIQUE	COMPATIBLE AVEC PHS	INDETERMINE POUR PHS
Description	-au moins 1 anomalie TDM Infiltration fibrosante du parenchyme + au moins 1 anomalie indiquant atteinte bronchiolaire	Infiltration fibrosante du parenchyme mais dont la distribution de la fibrose diffère de la forme typique Doit s'associer aux signes d'atteinte des PVA	Infiltration fibrosante isolée du parenchyme
Anomalies TDM	Infiltration fibrosante du parenchyme - Opacités linéaires, réticulations - Bronchectasies de traction - RDM Atteinte des PVA - Nodules centro-lobulaires flous - Piégeage expiratoire - Aspect de 3 densités	Infiltration fibrosante du parenchyme - PIC certaine - VD étendus superposés à des signes de fibrose -Condensation Atteinte des PVA - Nodules flous centrolobulaires - Piégeage expiratoire - Aspect de 3 densités	- PIC certaine - PIC probable - PIC indéterminée - PINS fibrosante - PO - Scanner indéterminé
Distribution	Distribution cranio-caudale au hasard Distribution axiale au hasard	Distribution cranio-caudale possible prédominance supérieure Distribution axiale sous pleurale ou péri bronchovasculaire)	

3. Lavage broncho-alvéolaire(LBA)

- Le lavage bronchoalvéolaire est un moyen peu invasif d'exploration du parenchyme pulmonaire: alvéoles et tissus interstitiel, il permet une analyse de la cytologie alvéolaire, la détection de cellules, de germes ou de matériel acellulaire (lipoprotéines) anormal.
- **Technique**
 - ❖ LBA est réalisé pendant une bronchoscopie souple, soit sous anesthésie locale afin de prévenir la toux, soit sous anesthésie générale d'un patient intubé. La durée de l'examen est de 5 à 10 minutes. Le patient doit être à jeun depuis > 2h
 - ❖ 100 à 300 ml de solution saline à température ambiante sont injectés travers le canal de travail directement dans une bronche obstruée par l'extrémité du bronchoscope. Immédiatement après l'instillation, le liquide est réaspiré en exerçant une pression négative et douce afin d'éviter le collapsus des voies respiratoires.
 - ❖ Il faut récupérer au moins 30 % du liquide injecté. Objectif : 10 à 20 ml par pot pour chaque laboratoire (40–50 ml pour l'anapath)
 - ❖ En cas d'atteinte diffuse du parenchyme pulmonaire, le LBA est réalisé dans le lobe moyen ou la lingula.
 - ❖ En cas d'atteinte focale dans un lobe ou un segment pulmonaire, on s'appuie sur la documentation radiologique pour «laver» la zone d'infiltrat
- **Conditionnement**
 - ❖ les aliquotes ainsi recueillies sont envoyées aux différents laboratoires, sans préparation particulière. La première aliquote est

plutôt représentative du tractus bronchique et doit donc être réservée à la recherche d'agents colonisant les bronches et non l'alvéole (mycobactéries...).

- ❖ Les autres aliquotes peuvent être adressées indifféremment en cytologie, bactériologie, virologie et myco-parasitologie.
- ❖ Le liquide de lavage est adressé idéalement rapidement au pathologiste, à température ambiante pour un trajet de moins de 1 heure ou sinon dans de la glace

- **Principaux résultats**

Critères d'acceptabilité : cellularité sup à 50 000/ml cellules bronchiques et cellules épithéliales inférieur à 5%

Tableau 4 : les principaux diagnostics et leur répartition alvéolaire caractéristique.

Diagnostics	Eléments spécifiques au LBA	Remarques
Protéïnose alvéolaire	Liquide laiteux, PAS positif	Confirme le diagnostic et évite une biopsie pulmonaire
Histiocytose X	> 4% de cellules de Langerhans* / CD1a**	* Mauvaise sensibilité / ** très spécifique
Hémorragie alvéolaire diffuse	Lavage hémorragique / > 20% d'hémosidérophages / score de Golde ^a positif > 100	Typiquement de plus en plus rouge, pour devenir «tomate»
Asbestose	Corps asbestosiques	
Pneumonie à éosinophiles	> 25% d'éosinophiles	
Aspirations chroniques	Macrophages lipidiques avec cytoplasme vacuolé	
Lymphangite carcinomateuse	Cellules malignes	Peut être diagnostique dans 60-90% des néoplasies diffuses
Eléments évocateurs au LBA		
Fibrose pulmonaire idiopathique	↑↑ neutrophiles ± ↑ éosinophiles	Si ↑ lymphocytes = diagnostic peu probable
Sarcoïdose	↑↑ lymphocytes – ↑↑ CD4/CD8	↑ neutrophiles (stade tardif)
Pneumopathie d'hypersensibilité	↑↑↑ nombre de cellules totales – ↑↑ lymphocytes	
PINS cellulaire	↑↑ lymphocytes – ↑↑ neutrophiles – ↑ éosinophiles	PINS fibrotique: absence de lymphocytose
Pneumopathie organisée	↑↑ lymphocytes – ↑ neutrophiles – ↑ éosinophiles	Répartition «panachée»
Pneumopathie médicamenteuse	Variable	cf. www.pneumotox.com
Domage alvéolaire diffus	↑↑ neutrophiles	Par exemple: SDRA
Pneumonie bactérienne	↑ neutrophiles	Voir microbiologie
Pneumonie virale	↑ lymphocytes	Voir PCR spécifiques
Sclérodermie	↑ lymphocytes ± ↑ neutrophile ± ↑ éosinophiles	Variable
L'interprétation est valide uniquement si les causes infectieuses ou néoplasiques ont été exclues. LBA: lavage bronchoalvéolaire; PAS: acide périodique de Schiff; PINS: pneumonie interstitielle non spécifique; SDRA : syndrome de détresse respiratoire de l'adulte; PCR: polymérase chain reaction. ^a Score de Golde: évaluation semi-quantitative de la charge en hémosidérine des macrophages. ↑ augmentation légère; ↑↑ augmentation modérée; ↑↑↑ augmentation marquée.		

La lymphocytose dans le LBA (définie comme un taux de lymphocytes supérieur à 15 %), très fréquemment retrouvée dans les PHS, joue un rôle primordial dans le diagnostic de la maladie, même si cette caractéristique peut être retrouvée dans d'autres PID telles que la sarcoïdose, la PINS et la pneumonie organisée [41]. Un sondage selon la méthode *Delphi* effectué parmi 45 experts en pathologie interstitielle pulmonaire montrait qu'une lymphocytose au-dessus de 40 % était considérée comme « importante à très importante » dans le diagnostic de PHS [24]. Ceci dit, certains cas de PHS

sont souvent décrits avec des lymphocytoses inférieures à cette valeur [49]. Alors que les PHS fibrosantes ont été souvent décrites avec des valeurs de lymphocytose plus basses, une méta-analyse récente a démontré des résultats contradictoires.

En reprenant des lymphocytoses de 43 études différentes, il a été mis en évidence qu'elles restaient particulièrement élevées dans les PHS fibrosantes (estimation poolée de lymphocytes à 44 %) et différaient de façon significative des lymphocytoses retrouvées dans les LBA de patients atteints de FPI et d'autres PID idiopathiques. À partir de huit études, les auteurs ont également utilisé des données individuelles de 716 patients atteints de PHS fibrosante, de FPI ou d'autre PID. L'objectif était de définir des valeurs de sensibilité et de spécificité diagnostique de PHS en fonction des seuils de lymphocytose. Le seuil pour lequel la sensibilité et la spécificité étaient les plus élevées (de respectivement 66,5 % et 65,9 %) était de 21,3 %. Plus ce seuil était élevé, moins bonne était la sensibilité et meilleure était la spécificité (par exemple, pour un seuil à 50 %, les auteurs définissaient une sensibilité de 30,7 % et une spécificité de 92,4 %). Dans la pratique clinique, du fait de leur haute spécificité, ces seuils élevés pourraient nous être plus utiles dans le cadre du diagnostic différentiel avec d'autres PID fibrosantes, notamment devant un scanner peu évocateur. La sarcoïdose, qui était le diagnostic retenu chez 9,5 % de ces patients, réduit la spécificité et donc la performance diagnostique de ces seuils lymphocytaires [29]. Outre son intérêt diagnostique, la lymphocytose dans le LBA pourrait aussi nous apporter une valeur pronostique. Il y a peu de données dans la littérature sur le sujet mais certains auteurs considèrent qu'une forte lymphocytose pourrait être non

seulement prédictive d'une résolution de la maladie mais aussi un facteur d'efficacité du traitement par corticoïdes [49]. [51]. Dans l'étude rétrospective de Sadeleer et al. portant sur 91 patients atteints de PHS fibrosantes, ont montré que des seuils de lymphocytes en dessous de 20 % prédisaient, chez des patients sous corticoïdes, une absence de réponse fonctionnelle, c'est-à-dire une absence d'amélioration de la capacité vitale forcée (CVF) et de la capacité de diffusion (DLCO). En revanche, la corticothérapie était associée à une amélioration de la CVF chez les patients avec une lymphocytose au-dessus de 20 % dans leur LBA. A noter cependant que la CVF déclinait de la même manière avant et après l'introduction des corticoïdes.

4. Recherche de précipitines sériques:

La présence de précipitines sériques et/ou d'anticorps circulants est l'un des critères diagnostiques des PHS. Elle occupe également une place importante dans les études épidémiologiques, en particulier dans la recherche des étiologies.

Le niveau de précipitines serait même corrélé au niveau d'exposition antigénique dans l'environnement du patient. La difficulté réside donc dans la différenciation des patients malades ayant des précipitines et ceux non malades et ayant également des précipitines.

La valeur diagnostique des précipitines est discutée. La sensibilité des tests varie selon les études de 18 à 91%, probablement du fait de la pertinence du panel antigénique utilisé. C'est cependant le nombre de faux positifs qui soulève le plus de critiques et qui a amené certains auteurs à considérer les précipitines comme de simples témoins d'une exposition et non comme des marqueurs de la maladie.

5. Données histologiques :

Le diagnostic de PHS ne requiert pas toujours de prélèvements histopathologiques et repose sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et cytologiques (lymphocytose dans le LBA).

En cas de discordance, l'utilité d'obtenir une preuve histologique doit être établie en discussion multidisciplinaire [20].

Les données histologiques peuvent avoir un intérêt majeur dans la procédure diagnostique d'une PID. Les prélèvements sont, le plus souvent, issus de biopsies pulmonaires chirurgicales réalisées par vidéo-thoracoscopie sous anesthésie générale. Ils peuvent également être obtenus

à partir de biopsies trans-bronchiques (BTB) distales réalisées à l'aveugle ou sous contrôle pendant une endoscopie standard, mais dont la rentabilité diagnostique est limitée. Elles peuvent être réalisées lorsqu'une PHS non fibrosante est suspectée [1].

Enfin, la technique des cryobiopsies permet, en bronchoscopie rigide sous anesthésie générale, d'obtenir des fragments de parenchyme de taille significative qui sont prélevés après refroidissement par une crysonde à l'acide carbonique (CO₂) ou au protoxyde d'azote (N₂O). Cette technique présente une excellente rentabilité diagnostique [64] et un profil de sécurité acceptable en comparaison à la BPC mais pose le problème de son accessibilité et n'est de ce fait pas encore utilisée en routine dans le domaine des PID [1]. Le diagnostic de certitude de PHS sur des prélèvements histologiques requiert la présence d'une association de caractéristiques typiques sur un ou plusieurs des prélèvements obtenus [1]. Dans les formes non fibrosantes, plusieurs aspects décrivant l'inflammation sont identifiés:

Pneumopathie interstitielle bronchiolocentrée, constituée par un infiltrat de lymphocytes de petite taille

- bronchiolite chronique, en continuité avec la pneumopathie interstitielle, composée d'un infiltrat de même type qui peut parfois prendre très localement un aspect de pneumopathie organisée ou de bronchiolite oblitérante

- présence dans l'interstitium et les espaces aériens péri-bronchiolaires de petits granulomes mal limités non nécrotiques regroupant des cellules épithélioïdes et des macrophages.

Ils s'opposent notamment aux granulomes bien délimités de

distribution lymphatique observés dans la sarcoïdose [69]. En l'absence de signes en faveur d'une autre pathologie, la présence de cette triade est spécifique de la PHS. Dans les formes chroniques, la présence de fibrose possède un pronostic défavorable [55]. Elle se présente principalement au niveau centrolobulaire et péribronchiolaire et peut s'étendre en formant un réseau en « ponts ». Cependant, sa distribution peut prendre différentes formes et reprend dans certains cas les caractéristiques de patterns associés à d'autres PID comme la PINS fibrosante ou la PIC. Ces derniers patterns sont associés à une plus grande mortalité en comparaison au pattern « classique » de PHS [20]. Dans le cadre de formes atypiques, la présence de petits granulomes, de cellules géantes ou de zones de fibrose péri-bronchiolaire sont des éléments discriminants en faveur de la PHS [70]. Finalement, l'histologie permet d'obtenir des informations précises mais au prix de prélèvements profonds dont la réalisation n'est pas dénuée de risques avec une mortalité hospitalière approchant les 2 % dans le cadre des BPC.

Comme pour les aspects radiologiques, les nouvelles recommandations de l'ATS distinguent, à l'aide d'une combinaison de ces critères, des aspects de PHS «typique», «compatible» ou «indéterminé» [1]. Et pour chaque aspect, en fonction de la forme fibrosante ou non fibrosante de la maladie. Comme le montre les tableaux Numéro 2 et 3.

Pour la PHS typique non fibrosante (au moins une biopsie montrant ces 3 aspects):

1. Une pneumopathie interstitielle cellulaire.
2. Une bronchiolite cellulaire lymphocytaire.
3. Des granulomes de petite taille mal organisés et non nécrosants.

Et l'absence de signes à la biopsie qui peuvent orienter vers une autre pathologie.

Pour la PHS typique fibrosante (1 ou 2 et 3 sur au moins une biopsie):

1. Une pneumonie interstitielle chronique fibrosante.
2. La fibrose centrée sur les voies respiratoires.
3. Des granulomes de petite taille mal organisés et non nécrosants.

Et l'absence de signes à la biopsie qui peuvent orienter vers une autre pathologie.

Pour la PHS probable non fibrosante (les 2 aspects sur au moins une biopsie) :

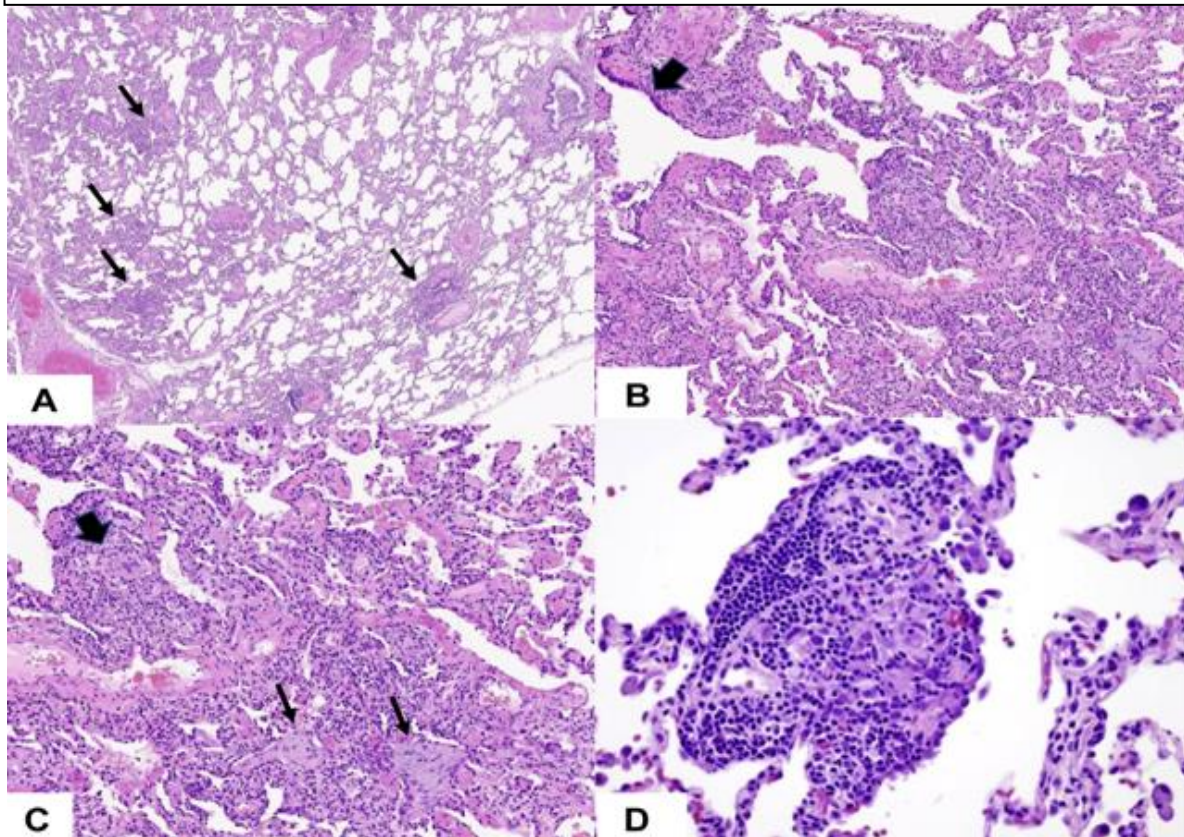
1. Une pneumonie interstitielle chronique fibrosante.
2. Une fibrose centrée sur les voies respiratoires.

Pour la PHS probable fibrosante (les 2 aspects sur au moins une biopsie) :

3. Une pneumonie interstitielle chronique fibrosante.
4. Une fibrose centrée sur les voies respiratoires.

Pour la PHS indéterminée non fibrosante ou fibrosante : au moins une biopsie montrant le 1^{er} ou le 2^{ème} aspect avec absence de signes à la biopsie qui peuvent orienter vers une autre pathologie.

A l'instar de la nouvelle classification radiologique, une classification des formes non fibrosante et fibrosante en aspect typique, probable, et indéterminée a vu le jour sur les dernières recommandations de l'ATS/ERS/ALAT.



La figure 7 : montre un aspect histologique assez typique de PHS non fibrosante sur une pièce de biopsie chirurgicale. A, Faible puissance montre une distribution bronchiolocentrique. Batterie faible montre des nodules épars d'inflammation chronique centrés sur les bronchioles (flèches). B, Cette bronchiole (tête de flèche) est infiltrée par une inflammation chronique, qui s'étend dans l'interstitium péribronchiolaire environnant. C, une puissance plus élevée de l'image dans le panneau B montre un granulome mal formé(tête de flèche), et de petits foyers de pneumonie organisée (flèches) sont présents. D, Ce granulome mal formé consiste en un amas lâche de cellules épithélioïdes histiocytes entourés de lymphocytes

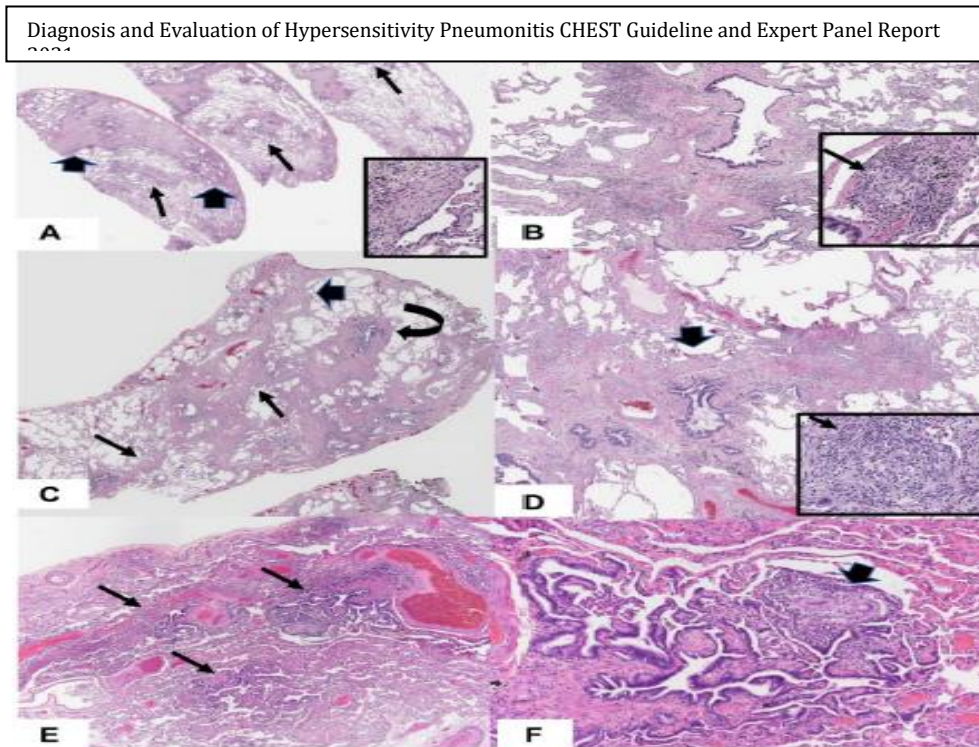


Figure 8 : Aspect histologique de PHS fibrosante. Montre un schéma bronchiolocentrique de fibrose (flèches) en plus vastes zones de fibrose sous-pleurale (têtes de flèches). Des foyers fibroblastiques ont été observés au bord de cicatrices fibreuses denses (insert). B, Cette bronchiole entourée de fibrose et d'inflammation chronique légère. Des granulomes dispersés mal formés ont également été identifiés (encart et flèche). C, Cette biopsie montre une fibrose interstitielle dense inégale avec une distribution bronchiolocentrique (flèche courbe). Les bandes de fibrose montrent des motifs de pont entre les bronchioles (flèches) et la plèvre (tête de flèche). D, Cette bronchiole est entourée d'une fibrose dense avec une légère inflammation interstitielle chronique (tête de flèche). E, La fibrose bronchiolaire dans ce cas consistait en une métaplasie péribronchiolaire étendue affectant chacune des bronchioles de cette image (flèches). F, La métaplasie péribronchiolaire consiste en un remodelage bronchiolaire dû à

une fibrose s'étendant au-delà des lumières bronchiolaires jusqu'à l'interstitium environnant des parois alvéolaires

Tableau 5. Critères histopathologiques du diagnostic des PHS non fibrosante

PHS typique	PHS probable	Indéterminé pour PHS
Présence des 3 caractéristiques sur au moins 1 site biopsique 1. Pneumopathie interstitielle cellulaire • Type PINS cellulaire • Prédominance lymphocytaire 2. Bronchiolite cellulaire 3. Granulomes non nécrosants mal organisés • Dans interstitium péribronchiolaire Absence sur tous les sites de caractéristiques de dg alternatif • Prédominance de cellules plasmatiques > lymphocytes • Hyperplasie lymphoïde étendue • Granulomes sarcoïdes étendus bien organisés et/ou granulomes nécrosants	Présence des éléments 1 et 2 de dans au moins 1 site biopsique Absence sur tous les sites de caractéristiques de dg alternatif • Prédominance de cellules plasmatiques > lymphocytes • Hyperplasie lymphoïde étendue • Granulomes sarcoïdes étendus bien organisés et/ou granulomes nécrosants	Présence sur au moins 1 site biopsique un des éléments suivants - 1 ou 2 de la colonne PHS typique - Aspect PID idiopathique - PINS cellulaire - PO - Métaplasie péribronchiolaire sans autres caractéristiques suggérant une PHS fibrotique Et Absence sur tous les sites de caractéristiques de dg alternatif • Prédominance de cellules plasmatiques > lymphocytes • Hyperplasie lymphoïde étendue • Granulomes sarcoïdes étendus bien organisés et/ou granulomes nécrosants

Tableau 6. Critères histopathologiques du diagnostic des PHS fibrosante

PHS typique	PHS probable	Indéterminé pour PHS
Présence des 1 ou 2 et 3 sur au moins 1 site biopsique 1. Pneumopathie interstitielle fibrosante chronique • Distorsion architecturale, foyers de fibroblastes +/- rdm • Profil PINS fibrosante 2. Fibrose centrée sur les voies respiratoires Bronchiolite cellulaire 3. Granulomes non nécrosants mal organisés Absence sur tous les sites de caractéristiques de dg alternatif • Prédominance de cellules plasmatiques > lymphocytes • Hyperplasie lymphoïde étendue • Granulomes sarcoïdes étendus bien organisés et/ou granulomes nécrosants	Présence des éléments 1 ou 2 de dans au moins 1 site biopsique 1. Pneumopathie interstitielles fibrosante chronique 2. Fibrose centrée sur les voies respiratoires Absence sur tous les sites de caractéristiques de dg alternatif • Prédominance de cellules plasmatiques > lymphocytes • Hyperplasie lymphoïde étendue • Granulomes sarcoïdes étendus bien organisés et/ou granulomes nécrosants	Présence sur au moins 1 site biopsique un des éléments suivants - Pneumopathie interstitielle fibrosante chronique Et Absence sur tous les sites de caractéristiques de dg alternatif • Prédominance de cellules plasmatiques > lymphocytes • Hyperplasie lymphoïde étendue • Granulomes sarcoïdes étendus bien organisés et/ou granulomes nécrosants

Explorations fonctionnelles respiratoires

Les EFR représentent un examen simple et non invasif qui permet de mesurer le retentissement de la pathologie interstitielle au niveau pulmonaire, d'en estimer la sévérité et ainsi d'aider à évaluer son pronostic à moyen et long terme. Elles constituent de ce fait un élément clé à la phase diagnostique mais également dans le suivi de la pathologie et l'évaluation des mesures thérapeutiques.[2]

La réduction des volumes pulmonaires, notamment de la capacité vitale Forcée(CVF) et de la capacité pulmonaire totale (CPT), caractérise le trouble ventilatoire restrictif au plan fonctionnel.

La réduction de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone(DLCO) est la première anomalie observée en cas de PID.

VI. Critères et stratégies diagnostiques:

Du fait de sa présentation très polymorphe et des caractéristiques cliniques, radiologiques et histopathologiques qu'elle peut partager avec d'autres PID, la PHS est une pathologie qui reste sous diagnostiquée. Il a ainsi été démontré dans une cohorte de patients espagnols atteints de FPI que près de la moitié des patients pourraient en réalité être considérés comme atteints de PHS [44]. Or, catégoriser correctement la PID permet d'une part, d'adapter la stratégie thérapeutique individuelle et d'autre part, de réaliser des essais thérapeutiques bien conduits permettant à terme de mieux caractériser le pronostic et de tester de nouvelles thérapeutiques adaptées. Il est de ce fait nécessaire d'évoquer le diagnostic en dehors des situations les plus évidentes, en particulier dans le cas d'une PID nouvellement diagnostiquée sans étiologie évidente, a fortiori

encas d'atteinte fibrosante [1,27]. L'exposition est en effet considérée comme l'élément clé de la stratégie diagnostique et doit être activement recherchée [45]. La mise en évidence d'une exposition chez un patient symptomatique relève fortement la probabilité diagnostique de PHS. La traque de l'antigène est donc indispensable et doit se faire au minimum par un interrogatoire minutieux qui s'appuie sur une liste préalablement établie des étiologies connues ou par le biais de questionnaire. La réalisation d'une sérologie avec mise en évidence d'IgG spécifiques dirigées contre un antigène donné référencé comme responsable de PHS a également valeur d'exposition [45]. Néanmoins la positivité des IgG, qui peut refléter une exposition très ancienne, n'est pas synonyme de causalité.

Inversement, la négativité des IgG n'exclue pas du tout le diagnostic de PHS. Une fois le diagnostic évoqué, l'objectif est d'obtenir le plus haut degré de confiance diagnostique avec une stratégie d'investigations la moins invasive possible [1]. Des réflexions récentes ont permis de mettre au point des algorithmes décisionnels permettant d'arriver à un diagnostic fiable [8] et ont abouti sous forme de recommandations [1]. La démarche générale consiste en l'intégration des données issues de l'examen clinique, de la TDM-HR, du LBA, qui doivent faire l'objet d'une discussion multidisciplinaire (DMD). Le diagnostic de PHS peut être considéré comme quasi certain (≥ 90 % de confiance) en cas d'association d'une exposition, d'une TDM-HR présentant des caractéristiques typiques telles que précédemment décrit 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 DMD est indispensable pour relever le niveau de

certitude diagnostique (Fig. 3, d'après [1]). La performance de ces critères, tant au niveau diagnostique qu'en terme de moindre recours à la biopsie, reste à évaluer. L'utilisation de critères légèrement moins stricts [30], évaluée récemment dans une cohorte de 251 patients japonais, permettait de diagnostiquer la moitié des patients atteints de PHS et permettrait ainsi d'éviter le recours à la biopsie dans un certain nombre de cas [48]. Cependant, l'utilisation de coupes exclusivement inspiratoires dans cette étude rétrospective pourrait avoir abaissé artificiellement les capacités diagnostiques de la TDM-HR. Finalement, si un diagnostic de certitude ne peut être apporté à l'aide des explorations proposées, La réalisation de biopsies pulmonaires sera décidée en DMD en fonction du degré de certitude diagnostique et en tenant compte des comorbidités du patient. Les recommandations de l'ATS proposent un algorithme de prise en charge diagnostique (Fig. 4. Dans les situations peu claires, lorsque des biopsies pulmonaires ont été effectuées, le diagnostic est établi avec des degrés de certitude différents en confrontant l'histologie avec l'aspect au scanner thoracique, l'exposition et la lymphocytose dans le LBA[1].

TDM à haute résolution						
Antécédents d'exposition et/ou recherche d'IgG dans le sérum	Typique pour PHS		Compatible avec PHS		Indéterminé pour PHS	
	Exposition +	Exposition -	Exposition +	Exposition -	Exposition +	Exposition -
Pas de LBA ou LBA sans lymphocytose	probable	Peu probable	Peu probable	Non exclu	Non exclu	Non exclu
LBA: lymphocytose sans prélèvement histopathologique	Très probable	probable	probable	Peu probable	Peu probable	Non exclu
LBA: lymphocytose avec histopathologie indéterminée	Diagnostic retenu	Très probable	probable	probable	Peu probable	Non exclu
PHS histopathologique probable	Diagnostic retenu	Très probable	Très probable	probable	probable	Peu probable
PHS histopathologique typique	Diagnostic retenu	Diagnostic retenu	Diagnostic retenu	Diagnostic retenu	Diagnostic retenu	Très probable

Figure9.Diagnostic de PHS basé sur l'incorporation de l'imagerie, exposition, la lymphocytose du LBA et l'histopathologie, Tous les niveaux de confiance font l'objet d'une discussion pluridisciplinaire.[1]

VII. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de PHS se pose essentiellement avec les autres formes de PID fibrosantes ou non fibrosantes. Dans les formes non fibrosantes avec une symptomatologie aiguë, le problème peut se poser avec une infection pulmonaire virale, bactérienne (germes intracellulaires), une pneumocystose ou une miliaire tuberculeuse. Une exposition massive à des micro-organismes doit faire évoquer le diagnostic de syndrome toxique des poussières organiques ODTS (organic dusttoxic syndrome), Il réalise des symptômes respiratoires aigus fébriles qui surviennent quelques heures après une exposition massive (destruction de bâtiments, nettoyage...). Les mécanismes mis en jeu sont non allergiques et sont liés aux propriétés inflammatoires de certaines substances, probablement des toxines bactériennes ou fongiques. Ce syndrome ne requiert pas d'exposition chronique et se traduit par un afflux de cellules inflammatoires dans les espaces aériens distaux. Il n'y a pas d'évolution granulomateuse. Habituellement, il n'y a pas de signe auscultatoire, radiologique ou fonctionnel respiratoire à l'exception d'une baisse transitoire de la diffusion du CO. Il n'y a habituellement pas de précipitines sériques et d'alvéolite lymphocytaire, mais une alvéolite à polynucléaires neutrophiles en phase aiguë.

Dans sa forme fibrosante, l'élimination des autres formes de PID fibrosantes progressives est plus difficile, surtout dans le cas d'absence d'exposition antigénique ou de lymphocytose importante au LBA. Ainsi beaucoup de PHS fibrosantes sont pris pour une FPI, une PINS (idiopathique ou dans le cadre de maladies de système) ou une sarcoïdose. Ainsi dans une

étude prospective de Morell, parmi 60 sujets ayant un diagnostic initial de FPI, 20 sujets soit 43% IC95% ont eu finalement un diagnostic de PHS basé selon les cas sur une confirmation histopathologique, une lymphocytose au LBA, des précipitines positifs ou de prélèvements environnementaux.[31]

VIII. Prise en charge

1. Éviction antigénique:

Actuellement, il n'existe pas de recommandation claire et consensuelle sur la prise en charge thérapeutique des PHS.

Le traitement de la PHS dans la pratique courante repose en première étape à identifier et faire l'éviction de l'antigène responsable de la maladie. Elle semble plus efficace lorsque la fibrose ne s'est pas développée, probablement parce que l'arrêt de la stimulation antigénique permet alors de stopper le processus inflammatoire et la mise en place de la fibrose mais cela n'est pas toujours réalisable vu qu'il n'est pas toujours retrouvé. Le pronostic des patients avec des PHS sans antigène causal mis en évidence apparaît plus défavorable que ceux pour lesquels un antigène a été identifié. Toutefois, l'éviction antigénique semble moins efficace dans les PHS fibrosantes et la fibrose peut progresser même si le sujet n'est plus exposé [62] [4].

En outre, l'éviction implique parfois pour le patient des changements de mode de vie et de son environnement personnel ou professionnel qui peuvent être particulièrement contraignants.

Dans le monde professionnel, lorsque le reclassement n'est pas possible, la mise en place de mesures de protection respiratoire et un aménagement des conditions de travail pourraient néanmoins permettre de protéger le patient d'une évolution péjorative [2]. Dans le cadre domestique, un déménagement est parfois la seule manière de réaliser une éviction complète.

2. Traitement médical

Les immunosuppresseurs sont souvent le traitement de première ligne, bien que leur efficacité ne soit soutenue que par un très faible niveau de preuve : il n'existe qu'une seule étude randomisée portant sur 36 patients avec une maladie du poumon de fermier en phase aiguë qui démontre une amélioration significative de la DLCO.

3. La corticothérapie :

Actuellement, la corticothérapie systémique est considérée comme le traitement médical de première ligne en cas de forme sévère hypoxémiante. Néanmoins, ce traitement ne doit pas être présenté comme une alternative à l'éviction antigénique[2].

La posologie initiale de 0,5mg/kg/j avec décroissance progressive et mesures préventives associées [2].

Aucun effet majeur en terme d'amélioration de la survie dans les formes fibrosantes n'a cependant été mis en évidence jusqu'ici [32].

Certains auteurs ont proposé des modalités de prescription de CTC

oraux en fonction de la forme non fibrosante «inflammatoire »ou fibrosante:[33]

Pour la forme non fibrosante ou inflammatoire, le modèle de prescription est le suivant :

- Envisager l'introduction d'immunosuppresseur, L'abstention est également une option en cas de maladie stable et/ou légère, ou si un antigène est identifié et éliminé.
- Le régime proposé est le suivant:
 - ✓ Corticoïdes (0,5–1 mg/kg par jour prednisone ou équivalent)+/-un agent cytotoxique.
 - ✓ Diminuer la dose de prednisone à 20mg/jour dans les 3 premiers mois.
 - ✓ Des EFR rapprochées (CVF, DLCO), initialement chaque 1 à 2 mois.
 - ✓ Diminuer la dose de corticoïdes < 20mg/j après stabilité de la fonction respiratoire.
- Si un traitement immunosuppresseur doit être démarré, on propose limiter le traitement à 3 mois de corticoïdes, et diminuer progressivement si pas d'amélioration observée. Un agent cytotoxique peut être peu bénéfique et entraîner des effets secondaires indésirables.
- Adapter le traitement d'entretien en fonction de l'évolution clinique :
 - ✓ Bonne évolution initiale clinique et fonctionnelle : envisager un sevrage progressif et switch pour un agent cytotoxique à faible dose. Le retrait des médicaments est favorisé si un antigène est identifié et éliminé, avec une surveillance étroite de toute

détérioration qui peut nécessiter une réintroduction des médicaments.

- ✓ En cas de stabilité ou d'aggravation progressive de la maladie:
Envisager un retrait progressif de l'immunosuppression.

4. Les immunomodulateurs :

Comme pour le traitement par corticoïdes, il y a peu de données sur l'efficacité du mycophénolate mofétil et de l'azathioprine dans la PHS fibrosante. L'étude de Morisset et al. a démontré une amélioration significative de la DLCO après 11 mois de traitement par mycophénolate mofétil ou azathioprine, sans effet sur la mortalité. Adegunsoye et al., sans pour autant déceler un effet positif sur la fonction respiratoire, ont montré qu'une transition précoce vers ces traitements d'épargne cortisonique réduisait l'incidence des effets secondaires liés à la corticothérapie [34],[35].

Le rituximab pourrait également représenter un traitement de dernier recours de formes graves réfractaires aux autres traitements et semble alors bien toléré [36],[37].

L'utilisation de ces thérapies, si elle n'est pas recommandée en pratique courante, peut donc être considérée en dernier recours et au cas par cas en cas d'aggravation ou d'inefficacité des autres traitements initiés, ou à visée d'épargne cortisonique [37],[38].

5. Les anti fibrosants :

Récemment, l'efficacité d'un antifibrosant a été évaluée en dehors de la FPI et notamment dans les formes fibrosantes de PHS. Une étude récente a évalué l'effet de nintedanib chez les patient atteint de PHS 26 centres britanniques ont participé avec une évaluation du service national entre le 17 novembre 2021 et le 30 septembre 2022. Des données récapitulatives

concernant le diagnostic sous-jacent, les tests de la fonction pulmonaire, les critères diagnostiques, l'apparence radiologique, le traitement immunosuppresseur concomitant et la tolérance aux médicaments ont été collectées *via* une enquête électronique. Parmi les 1 120 patients inclus dans l'étude, il y avait 298 PHS fibrosantes, ce qui constitue le plus gros sous-groupe de l'étude [40].

6. Autres traitements :

1. Oxygénothérapie:

L'hypoxie pendant l'effort physique est une constatation caractéristique chez les patients atteints de PID. Le patient peut avoir recours à une oxygénothérapie lors d'une exacerbation. Il n'y a pas de données sur l'utilisation de l'oxygénothérapie à long terme, le besoin d'une OLD est discuté en fonction du degré d'insuffisance respiratoire et des moyens. La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande la prescription d'une oxygénothérapie de longue durée chez les patients atteints de Pneumopathies interstitielles lorsque la PaO₂ au repos est inférieure à 60mmHg (HAS2012a, 2012b). L'oxygénothérapie de déambulation est recommandée si la PaO₂ est inférieure à 60mmHg et/ou la SpO₂ est inférieure à 90% lors d'un test d'effort.[41]

2. Réhabilitation pulmonaire :

La réhabilitation respiratoire est une intervention multidisciplinaire qui comprend du réentraînement à l'effort et de l'éducation thérapeutique visant à réduire les symptômes, améliorer les capacités fonctionnelles et améliorer la qualité de vie des patients.

Les composants de la réhabilitation, dispensés par divers intervenants de santé, sont prescrits et coordonnés par le pneumologue en fonction des

besoins et des souhaits du patient, de la sévérité de la maladie, et de l'environnement familial, social, et médical.[42]

3. Transplantation pulmonaire :

Dans les cas les plus graves, enfin, la question de la transplantation pulmonaire devra être discutée avec le pneumologue référent, en lien avec un centre expert. [43].

Sélection de patients

- Guidelines « International Society for Heart and Lung Transplantation »
- Survie respectivement de 96%, 89% et 89% à 1 an, 3 an et 5 an

7. Arrêt du tabac :

Constitue un véritable traitement dans certaines formes de pneumopathie interstitielle. Sa persistance constitue un facteur de cortico-résistance.

8. Évaluer et traiter les comorbidités :

Pour garantir une meilleure stabilité de la maladie, et une survie meilleure, la détection et la prise en charge des autres comorbidités comme le diabète, la cardiopathie ou néphropathie. Doit être mise en route précocement pour prévenir détérioration de la fonction respiratoire.

9. Mesures préventives :

Vaccination antigrippale, vaccination anti pneumococcique et diminuer l'exposition aux facteurs d'agression respiratoire.

IX. Pronostic :

La PHS a une évolution clinique hétérogène et imprévisible. Des études ont montrés que le déclin de la CVF et la survies ont similaires chez les patients atteints de PHS progressive et de FPI aigues [46].

Plusieurs facteurs de risque de progression et de mortalité chez les patients atteints de PHS ont été identifiés.

Les facteurs associés à une survie plus faible comprennent l'incapacité d'éliminer l'antigène incitatif, l'âge avancé, le sexe masculin et les ATCD de tabagisme [47]–[51]. Une faible lymphocytose dans le LBA est associée à une réduction de la survie [52], probablement parceque les patients présentant une lymphocytose élevée au LBA sont ceux qui ont une PHS non fibrotique.

Au scanner, la présence de fibrose, son étendue, des bronchectasies de tractions ont associées à une forte mortalité [27] tandis quel après en ce de zones de piégeage de l'air et l'atténuation en mosaïque et en fromage de tête ont été associées à une meilleure survie. [53]

Des caractéristiques histopathologies spécifiques telles un motif UIP, une fibrose dense, des foyers de fibroblastes et un effet de miel microscopique sont associées à une mortalité plus élevée.[49][54]



MATÉRIELET MÉTHODES



I. Type d'étude:

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, des cas de pneumopathie d'hypersensibilité pris en charge au service de pneumologie du CHU HASSAN II de Fès.

Notre étude a été réalisée sur une durée de 55 mois, du 01 janvier 2019 au 31 juillet 2023.

II. Population cible:

1. Critères d'inclusion:

Sont inclus dans notre étude tous les patients âgés de plus de 18 ans, de sexe féminin et masculin, suivi au service de pneumologie CHU Hassan II Fès durant une période de 55 mois dont le diagnostic PHS ,a été retenu avec certitude sur la base de critères cliniques, radiologiques, cytologiques et/ou histologiques, et après une discussion multidisciplinaire(DMD).

2. Critères d'exclusion :

Ont été exclus de cette étude: Les patients dont les dossiers cliniques étaient inexploitables ou incomplets.

III. Méthode de recueil des données

Les données cliniques, paracliniques, thérapeutiques, et évolutives ont été inscrites sur une fiche d'exploitation préétablie, puis recueillies à partir des dossiers médicaux informatisés (HOSIX).

Etude statistique : réalisée par le logiciel Microsoft Excel



RÉSULTATS



I. DONNÉES GÉNÉRALES

Nous avons colligé 63 cas de PHS durant cette période, dont 27 dans sa forme non fibrosante soit 42,9% et 36 dans sa forme fibrosante soit 57,1%.

1. Caractère épidémiologique:

Âge au moment du diagnostic:

La moyenne d'âge de nos patients, suivis pour PHS, était de 56 ans, avec des extrêmes allant de 21 à 96 ans.

La répartition des patients selon les tranches d'âge, a montré une fréquence élevée, estimée à 51% chez les adultes entre 41 et 60 ans, suivie de celle entre 61 et 80 ans avec un pourcentage de 32%.

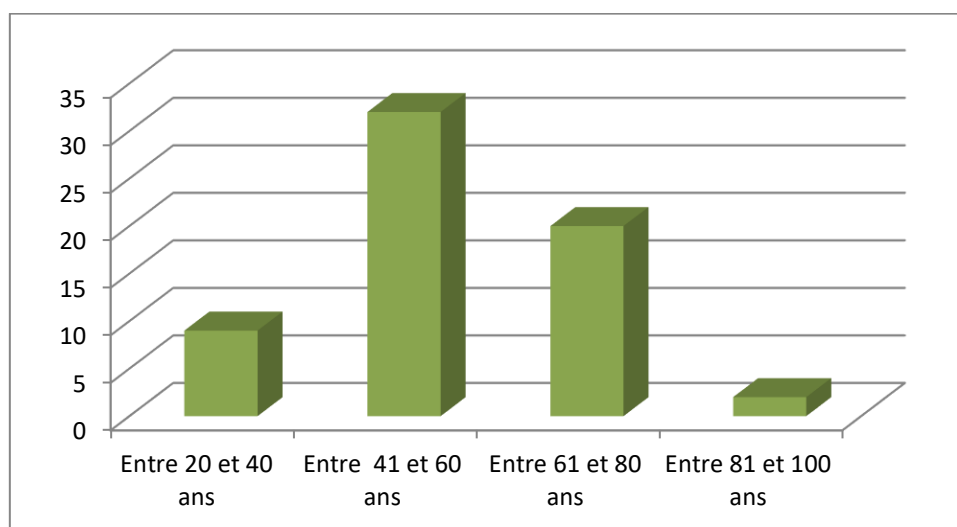


Figure 10. Répartition des patients selon les tranches d'âge

Les patients ayant une PHS fibrosante sont plus âgés que les patients ayant une PHS non fibrose (moyenne d'âge 59,41 versus 51,40).

Il y a une association significative entre l'âge et la fibrose $p = 0,022$.

Le sexe

Dans notre étude, 86% des patients étaient de sexe féminin, soit 54 femmes, et 14% de sexe masculin, soit 9 hommes, tout type de PHS confondu.

Avec un sexe ratio H /F est de 0,16 dans notre série.

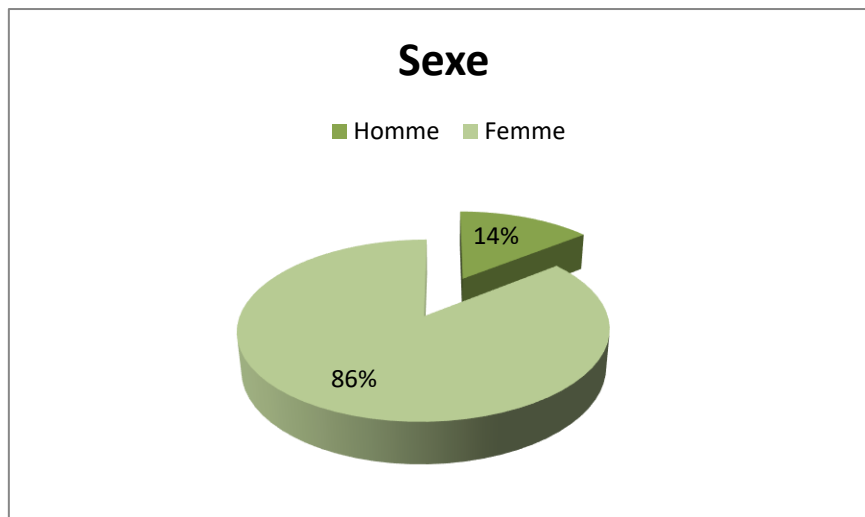


Figure 11. Répartition des patients selon le sexe

En ce qui concerne la répartition du genre selon la nouvelle classification du PHS, elle était comme suit:

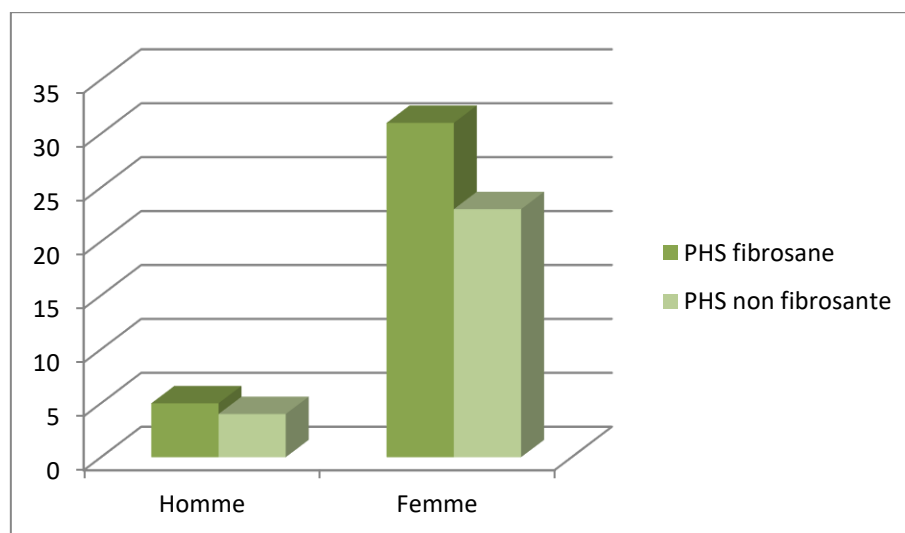


Figure 12. Répartition de la forme de PHS selon le sexe

La PHS fibrosante était prédominante chez les femmes 57,4% versus 55,6%

Mais l'association entre le sexe et la fibrose est non significative $p=1$.

Le niveau socio-économique :

Dans notre série, le niveau socio-économique était considéré comme bas, vu que 90 % des patients sont des ramedistes.

Le lieu d'habitat: 56% de nos malades vivait en milieu rural et 44% malade en milieu urbain.

II. Données cliniques :

1. Les ATCD :

En ce qui concerne les ATCD de nos patients, 59 % n'avaient pas d'ATCD particuliers, 12% de nos malades étaient diabétiques, 11% des hypertendus, 3% des malades ayant déjà traité pour tuberculose et 4,7% étaient tabagiques.

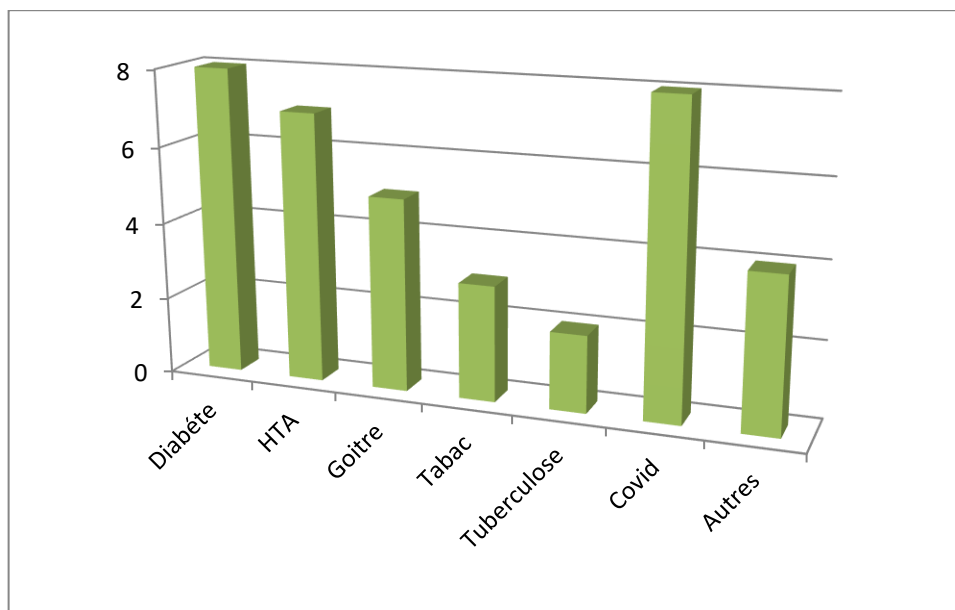


Figure 13. Répartition des ATCD chez les patients de notre série

2. Notion d'exposition :

Dans notre série, une exposition antigénique était présente chez plus de 85, 7% des malades, soit 54 malades, et aucune exposition chez 9 malades soit 14,3% répartie comme suit :

- ⤴ 67% des malades avaient une exposition aviaire, soit 42 malades.
- ⤴ 16% une exposition aux moisissures domestiques, soit 10 malades.
- ⤴ 5% une exposition aux particules de textile, soit 02 malades.

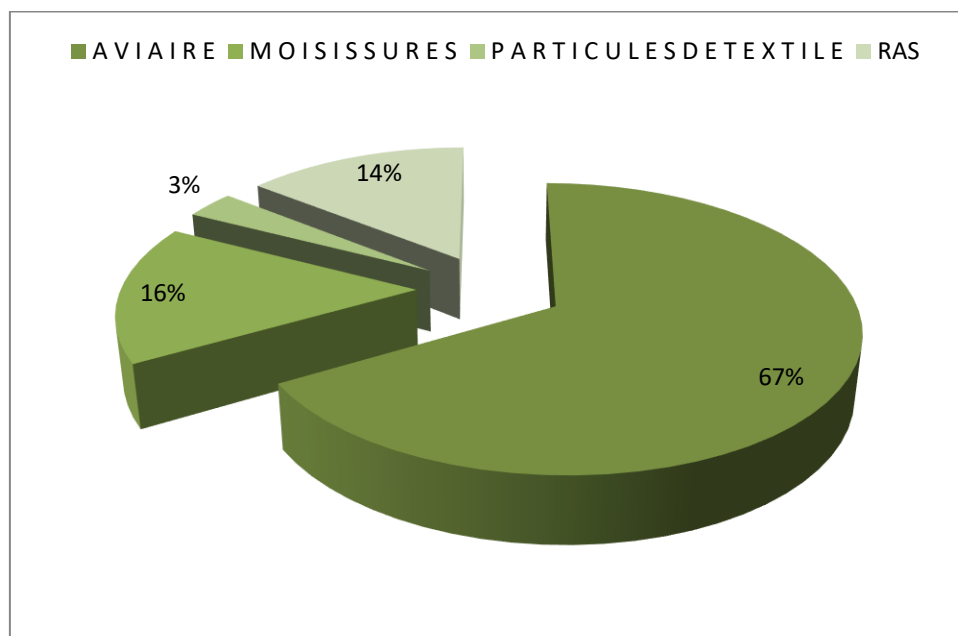


Figure14. Fréquence et répartition des agents allergisants dans notre série

La répartition de la forme de PHS en fonction de l'exposition était
comme suit:

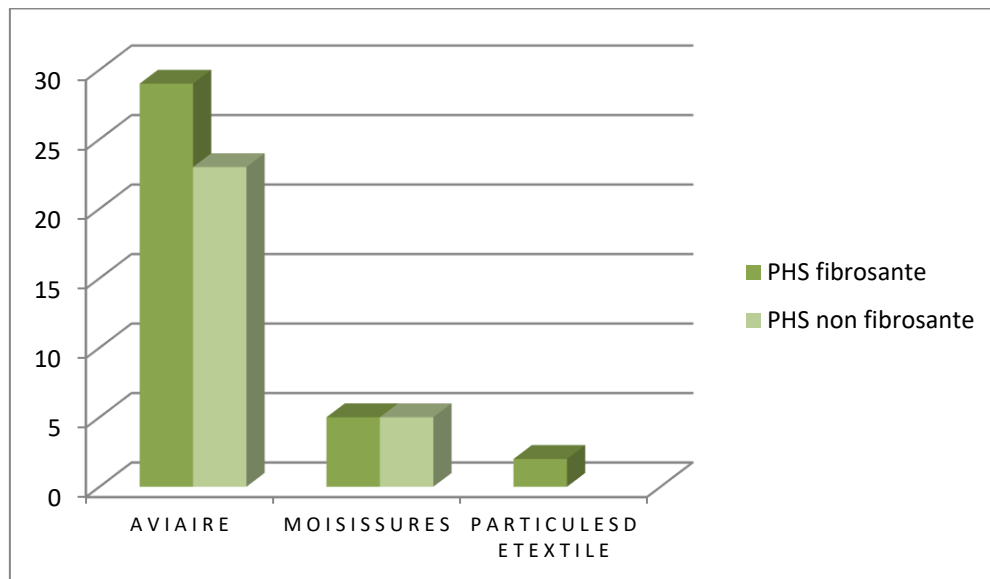


Figure15.Répartition de la forme de PHS en fonction du type d'allergène

3. Délai de consultation :

Le délai de consultation tout type de PHS confondu était très variable, allant de 20 jours à 13 ans, avec une fréquence plus élevée, de 35% plus de 24 mois, suivi de 30 % pour la période entre 6 et 12 mois et celle entre 1 et 3 mois dans 22%, puis une fréquence de 11 % entre 3 et 6 mois, avec 2 % pour moins de un mois.

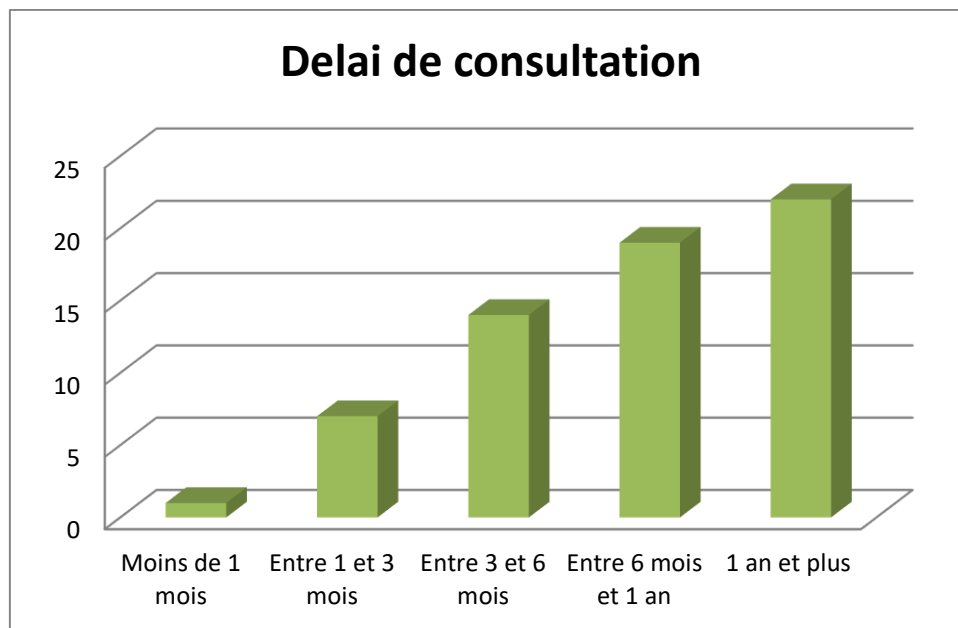


Figure 16. Répartition du délai de consultation dans notre série

La répartition de la forme de PHS en fonction du délai de consultation était comme suit : Les patients qui ont une forme fibrosante avaient un délai de consultation plus long (22,20 mois versus 10,94mois) ($p=0,039$).

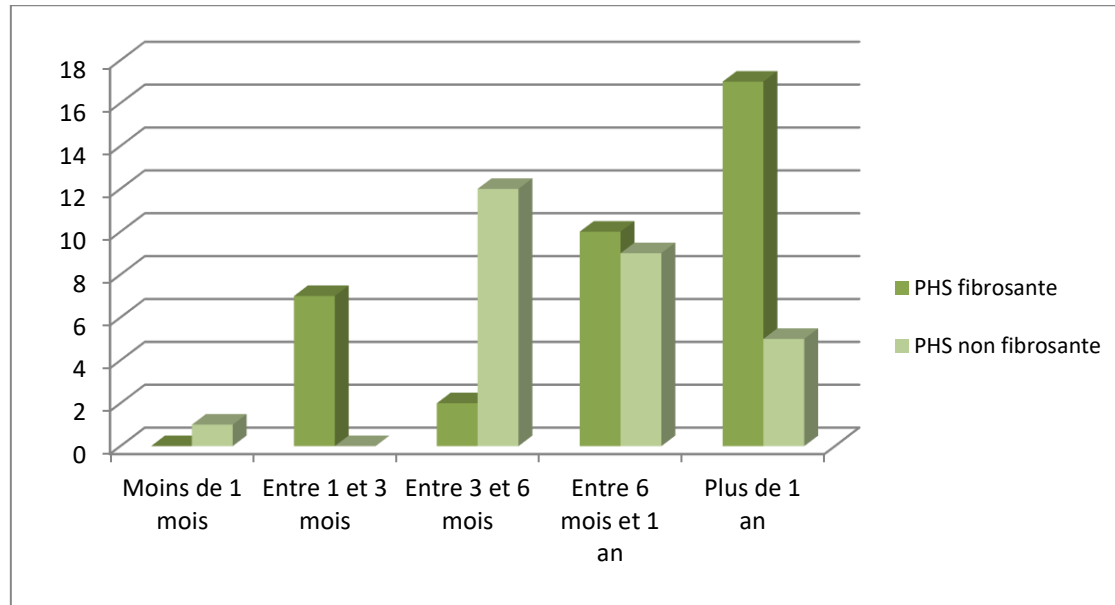


Figure17.Répartition de la forme de PHS en fonction du délai de consultation

4. Les signes cliniques :

i. Les signes respiratoires:

Les signes respiratoires dans notre série se limitent en 2 principaux symptômes. La dyspnée isolée avec une fréquence de 12%, suivie de la toux chez 6 % des cas de notre série et 82% des patients avaient les 2 symptômes.

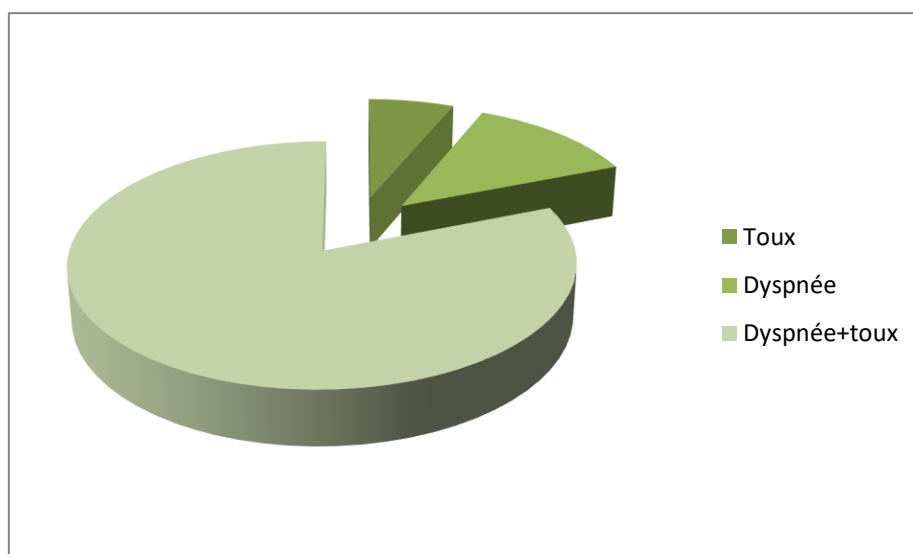


Figure 18. Répartition des signes respiratoires

5. Le stade de la dyspnée :

La dyspnée constitue le motif de consultation le plus fréquent, retrouvée chez plus de 86,28% des patients de notre série, cette dyspnée est répartie comme suit : (tableau n 7 :)

Tableau 7. Répartition des stades de la dyspnée au moment du diagnostic dans notre série

Stade de la dyspnée	N	%
Dyspnée stade I de mMRC	07	11 %
Dyspnée stade II de mMRC	29	49%
Dyspnée stade III de mMRC	16	27%
Dyspnée stade IV de mMRC	07	11%

6. La toux :

Si la dyspnée est le symptôme le plus fréquemment révélateur de la PHS, l'évolution se caractérise souvent par l'installation d'une toux chronique, sèche le plus souvent, mais qui peut être productive.

La toux sèche était présente chez 41 patients soit 65 %, 14 patients 22% avaient une toux productive.

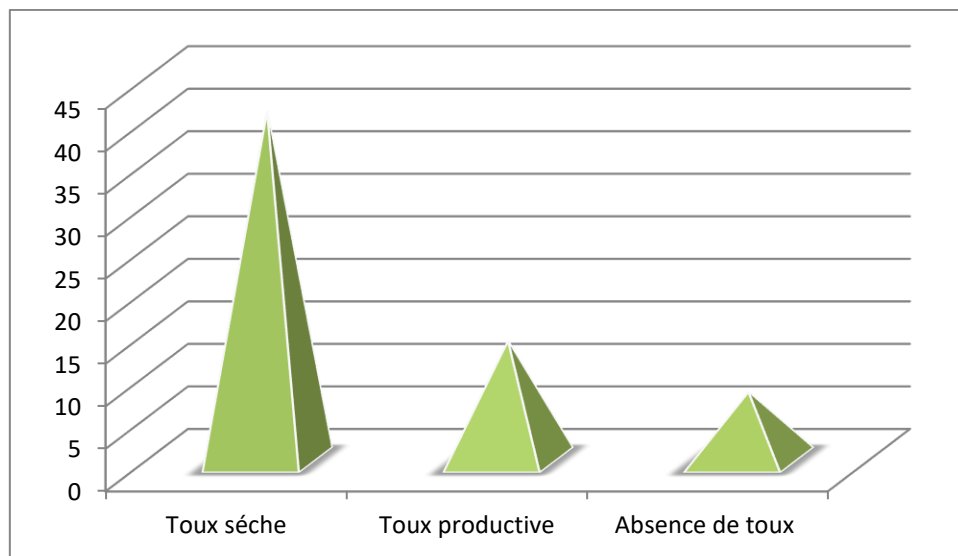


Figure19. Répartition de la toux et son caractère dans notre série

ii. Les signes généraux:

Les signes généraux chez nos patients, toute catégorie de PHS confondue, étaient dominés par une AEG fébrile dans 11 % des cas, un syndrome grippal dans 9% des cas, suivis d'arthralgies chez 9 % des cas.

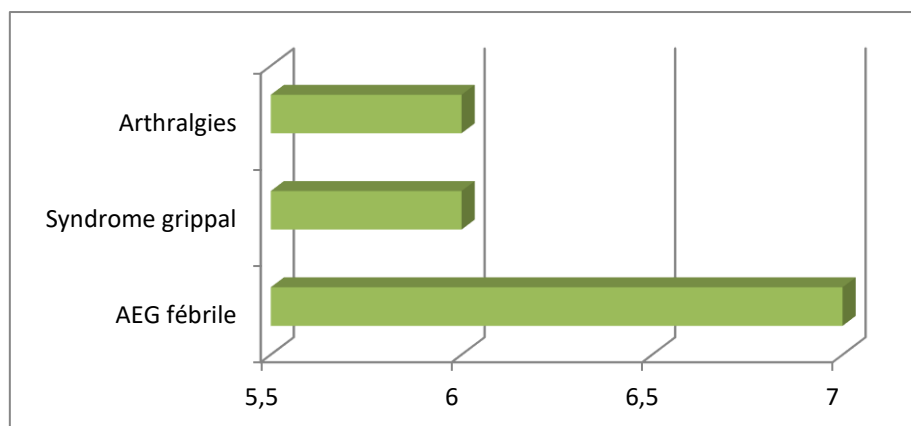


Figure 20. Répartition des signes généraux au début de la maladie

iii. Les signes physiques :

7. Les Crépitants :

Dans notre série, on a objectivé à l'examen pleuro-pulmonaire, la présence de râles crépitants chez 36 cas, soit 57 % des cas. Alors que 25 cas, l'auscultation pleuro-pulmonaire était normale au moment du diagnostic.

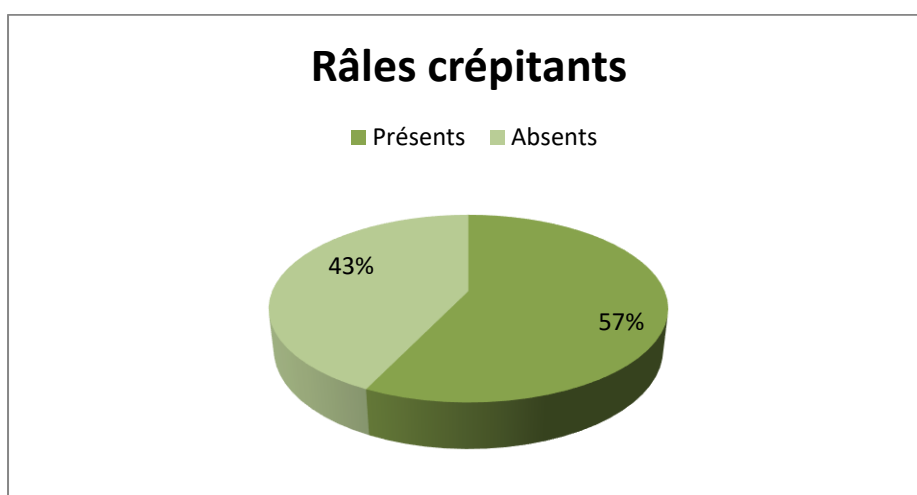


Figure 21. Répartition des crépitants dans notre série La répartition de la forme de PHS en fonction de la présence ou l'absence de crépitants

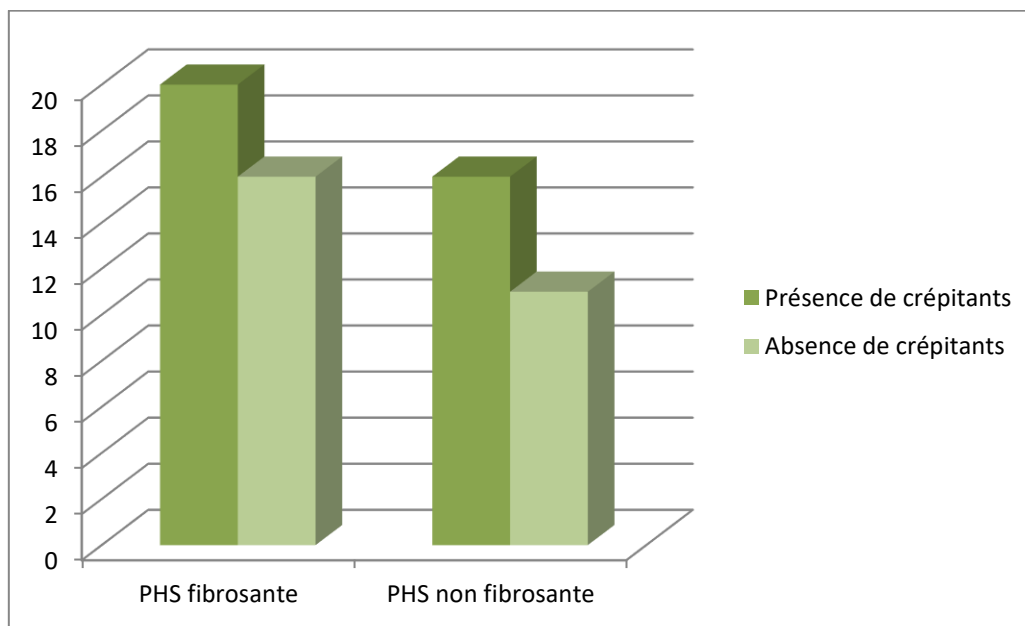


Figure22.Répartition de la forme de PHS en fonction des crépitants

8. La saturation pulsée en O2 (SpO2) :

Dans notre série, la saturation variait entre 98 et 60 %, 44 personnes avaient une $SpO_2 \geq 94\%$ soit 64,38% des cas. 11 personnes avaient une $SpO_2 \leq 90\%$ soit 20,54 % des cas, et 8 personnes avaient $90 < SpO_2 < 94\%$ soit 15,06 % des cas.

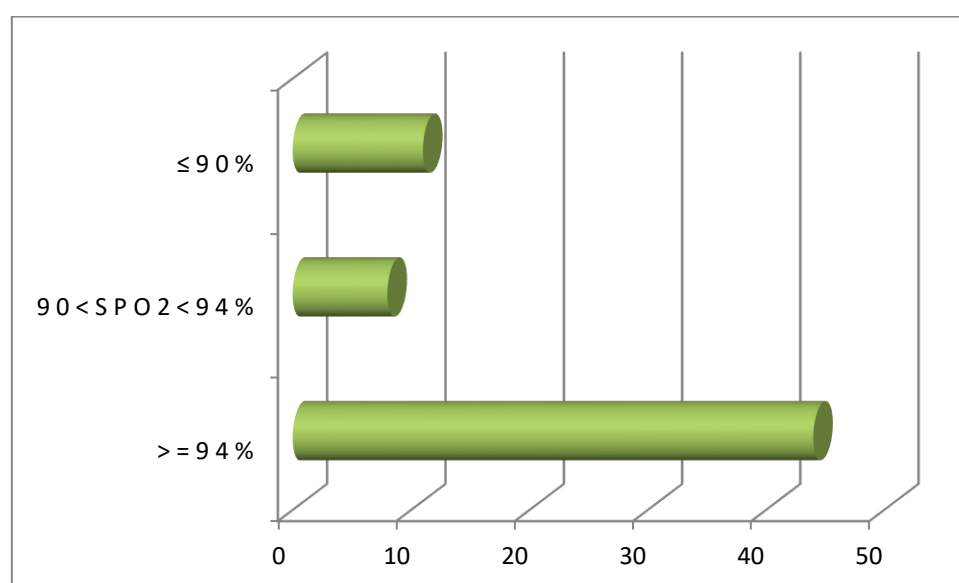


Figure 23. Saturation pulsée des malades de notre série

La répartition de la forme de PHS en fonction de la saturation était
comme suit:

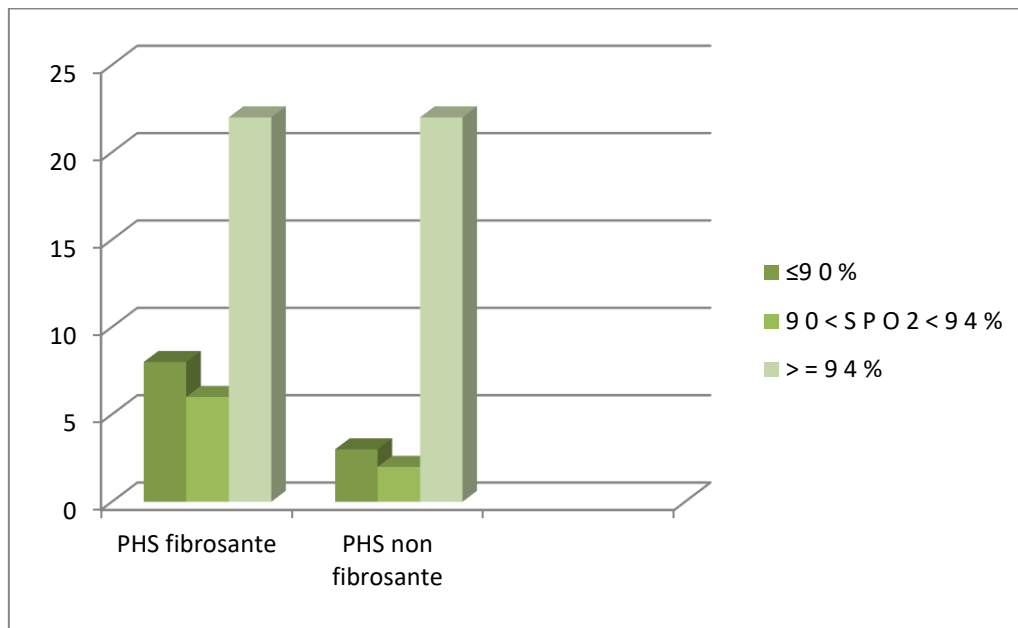


Figure24.Répartition de la forme de PHS en fonction de la saturation

III. DONNÉES RADIOLOGIQUES :

1. RADIOLOGIETHORACIQUE:

Après analyses des radiographies thoraciques des patients de notre série, on a objectivé 18 syndrome interstitiel, 8 radiographies thoraciques d'apparence normale, un pneumothorax, 36 radiographies thoraciques non retrouvées ou bien une TDM thoracique est faite d'emblée.

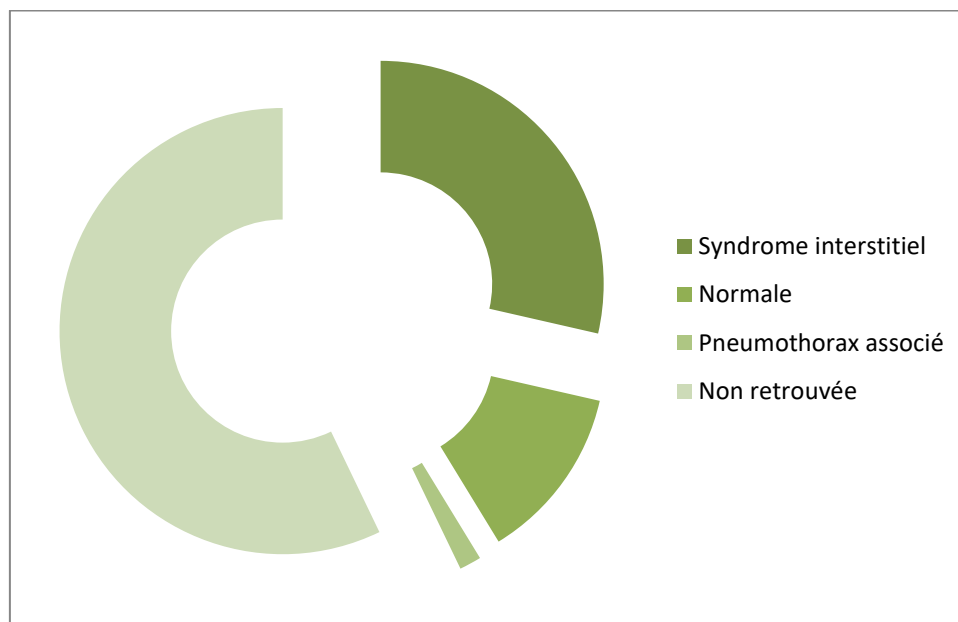


Figure25.Radiographie thoracique dans notre série



Figure26. Radiographie thoracique face chez un patient de notre série montrant un syndrome interstitiel

2. TDM initiale

Tous nos patients ont bénéficié d'une TDM thoracique, différentes lésions ont été retrouvées.

i) **VERRE DÉPOLI**

Il représente une manifestation très fréquente des PHS non fibrosante, et représente un élément important pour poser le diagnostic.

Dans notre série, 50 patients présentaient des lésions en verre dépoli au moment du diagnostic, soit près de 79,37 % des cas. Le reste, soit 20,63% des cas, n'avaient pas de verre dépoli lors de la réalisation au scanner initial.

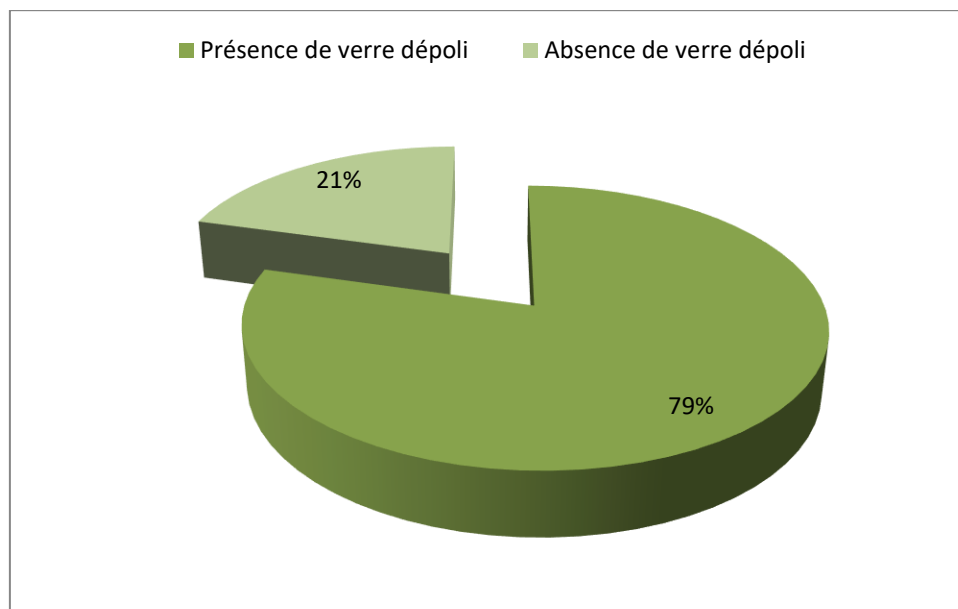


Figure27.Répartition du VD dans notre série

La répartition de la forme de PHS en fonction de la présence ou l'absence du verre dépoli:

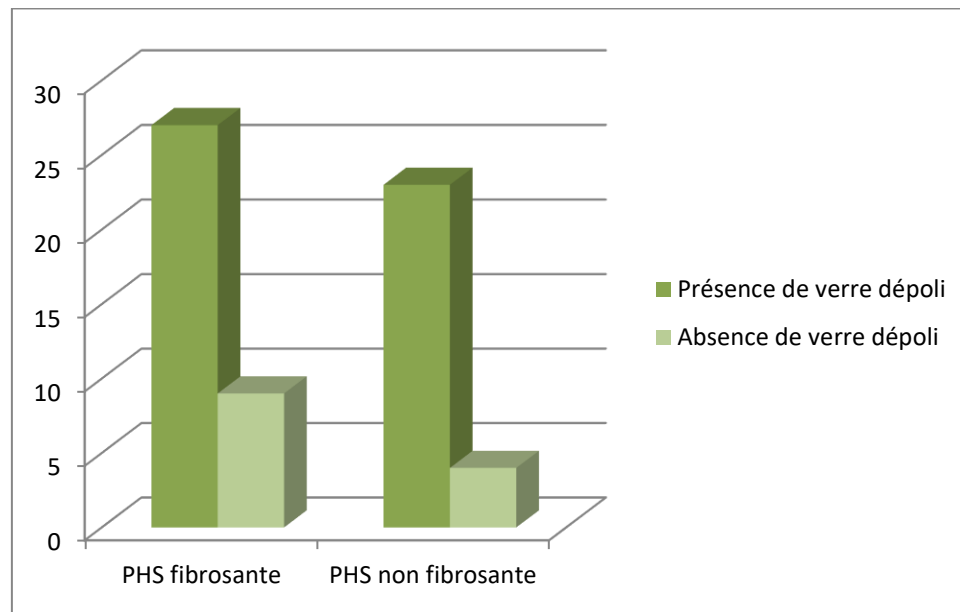


Figure28.Répartition de la forme de PHS en fonction de la présence ou l'absence de VD



Figure29.Aspect en verre dépoli chez un patient de notre série

ii) ZONES DE PIÈGEAGE

Dans notre série, on a objectivé, à l'aide de scanner de haute résolution, la présence de zones de piègeage chez 36 cas, soit 57,14% de nos malades. Le reste, soit 27 malades, n'avaient pas de ZP sur leur TDM.

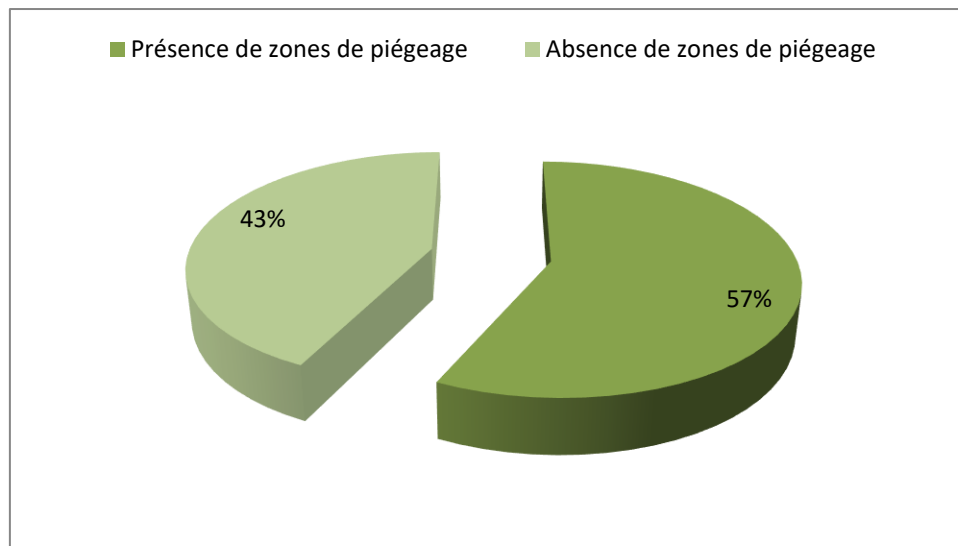


Figure30.Répartition des zones de piègeage dans notre série

La répartition de la forme de PHS en fonction de la présence ou l'absence des zones de piègeage était comme suit:

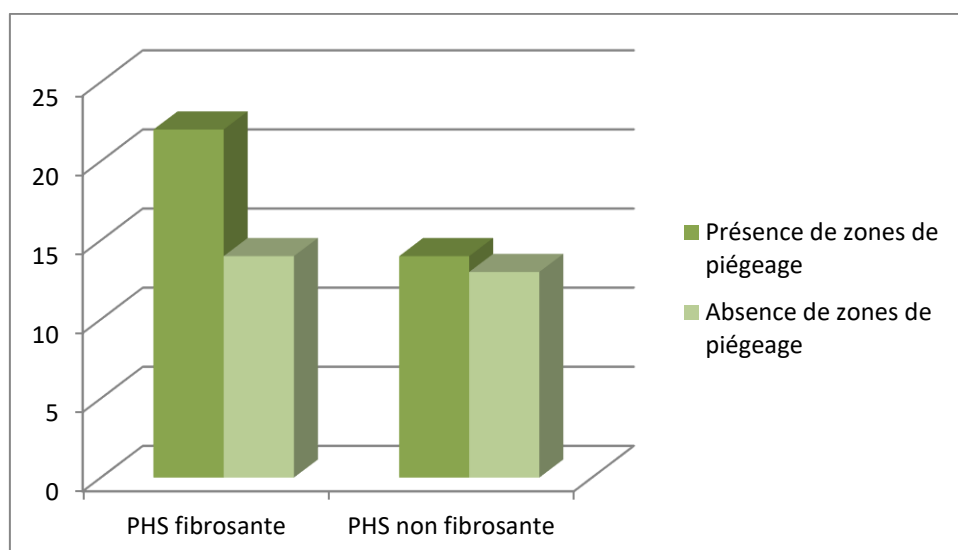


Figure 31.Répartition de la forme de PHS en fonction de la présence ou l'absence des ZP



**Figure32.Images de coupes thoraciques de scanner chez un Patient de notre série
montrant un aspect en mosaïque**

iii) NODULES EN VERRE DÉPOLI

Dans notre série, 9 patients, soit 14% des cas ont eu des nodules en VD lors de la réalisation du scanner initial, le reste, soit 86 % des cas n'en avaient pas.

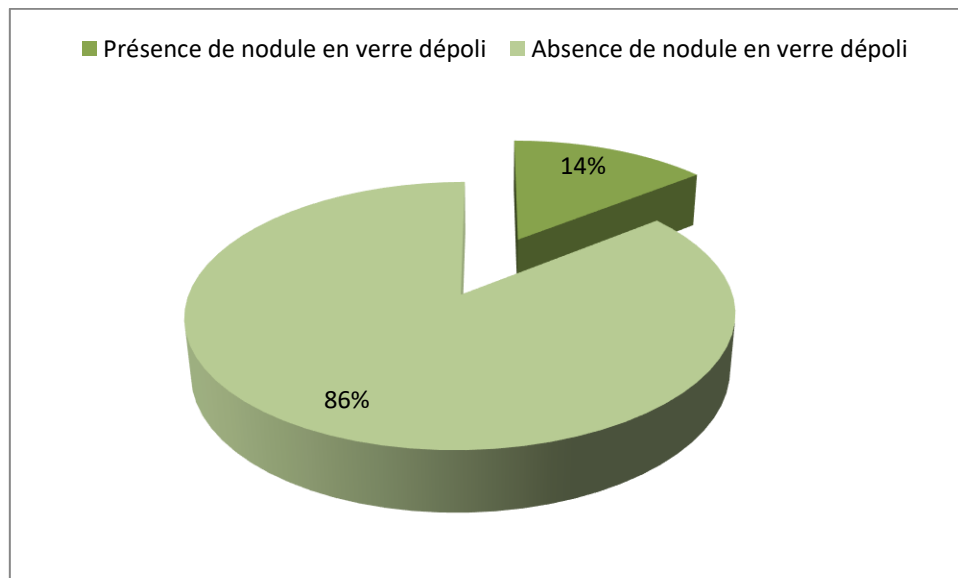


Figure33.Répartition des nodules en VD dans notre série



Figure34.Un aspect de nodule en verre dépoli chez une patiente de notre série

La répartition de la forme de PHS en fonction de la présence ou l'absence de nodules en VD était comme suit:

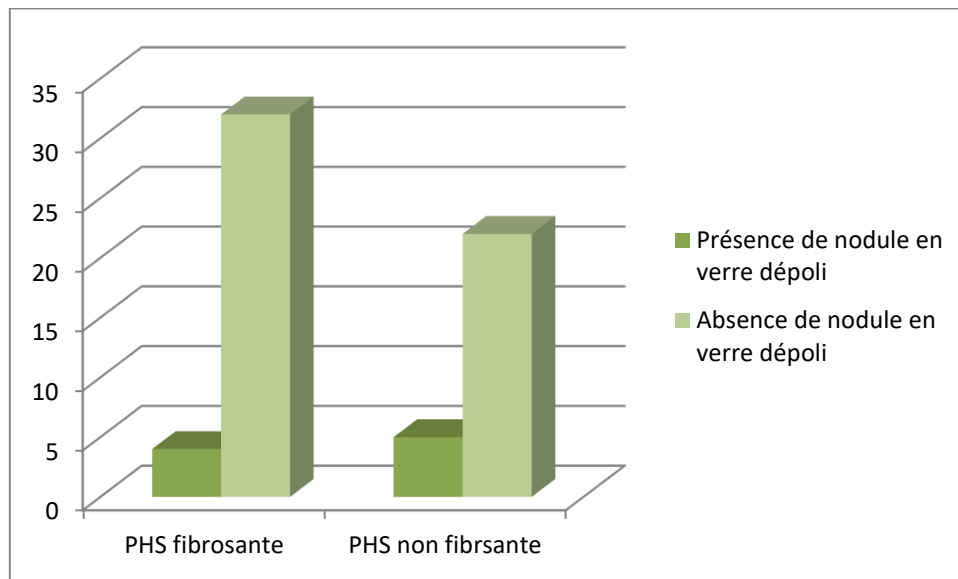


Figure35.Répartition de la forme de PHS en fonction de la présence ou l'absence des nodules en VD

iv) RÉTICULATIONS

Dans notre série, 23 cas soit 37 % avaient des réticulations au moment du diagnostic

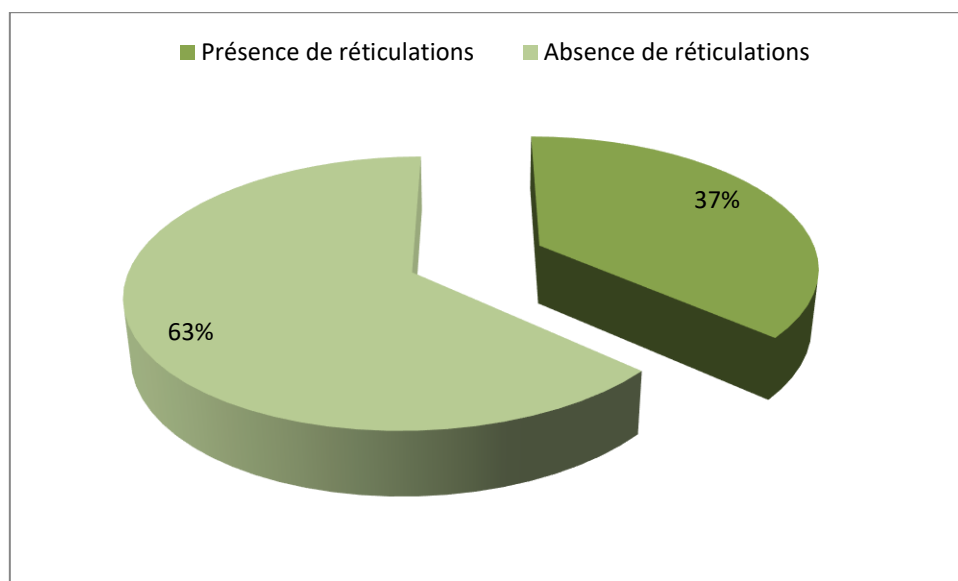


Figure36.répartition des réticulations dans notre série

La répartition de la forme de PHS en fonction de la présence ou l'absence des réticulations était comme suit:

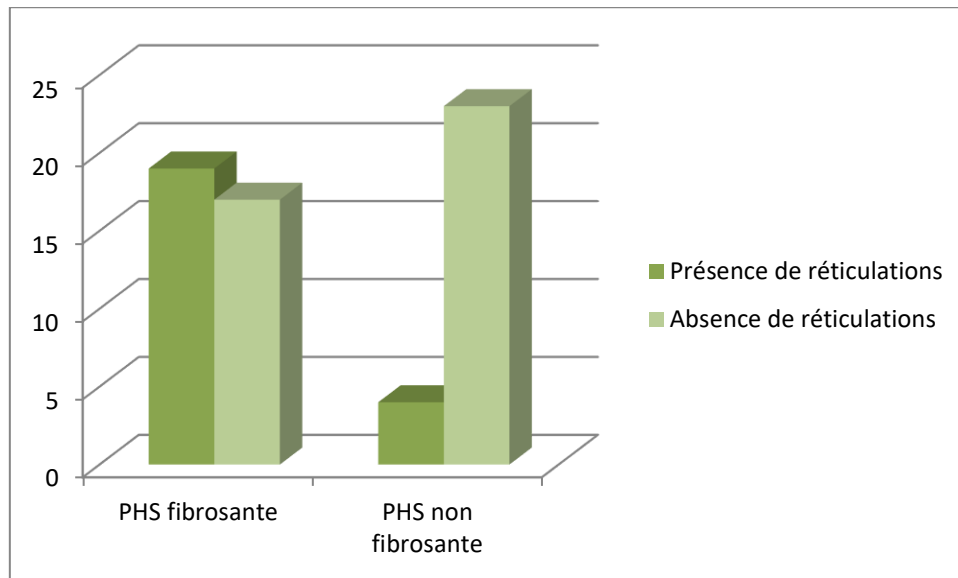


Figure37.Répartition de la forme de PHS en fonction de la présence ou l'absence des réticulations

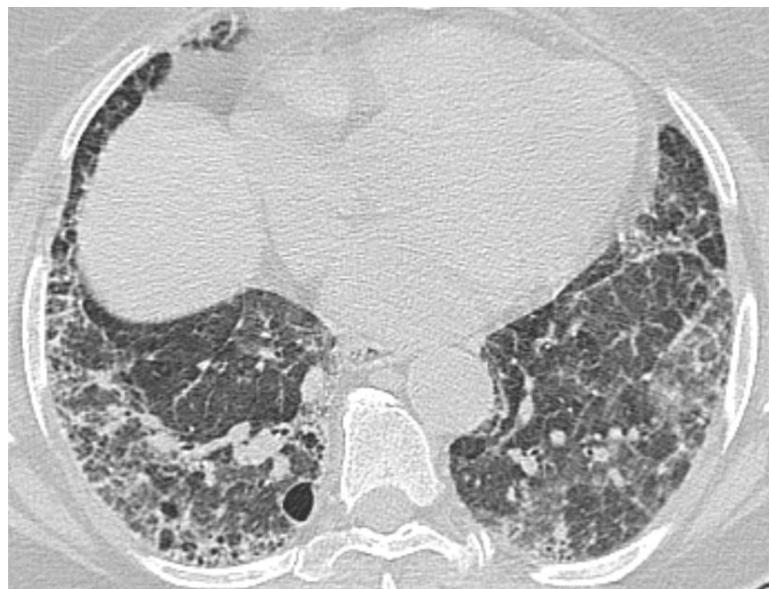


Figure38.Aspect de réticulations avec bronchiolectasies chez un patient de notre série

iv. RAYON DE MIEL

Dans notre série, le rayon de miel était présent chez 4 patients avait une fibrose pulmonaire, soit 6 % des cas.

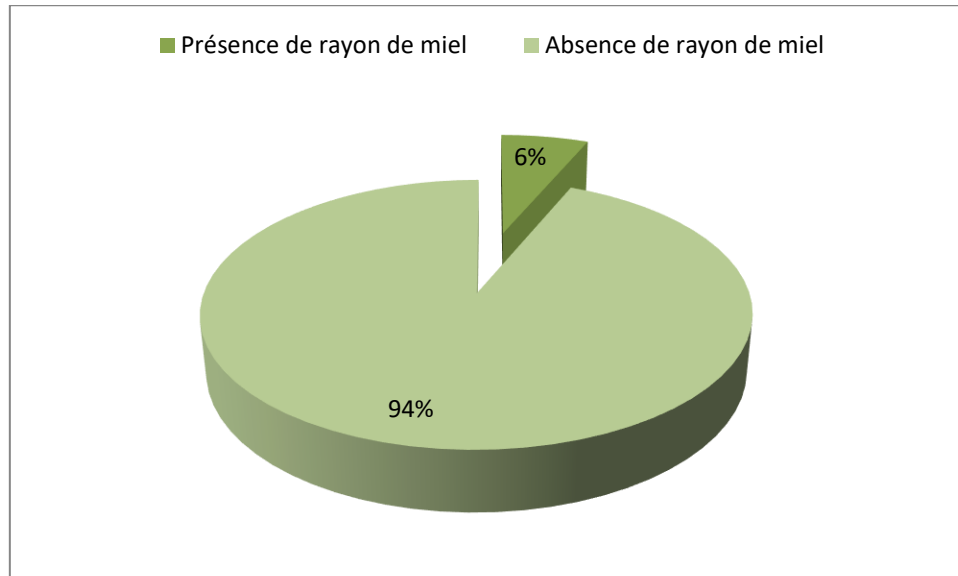


Figure39.Répartition de rayon de miel dans notre série

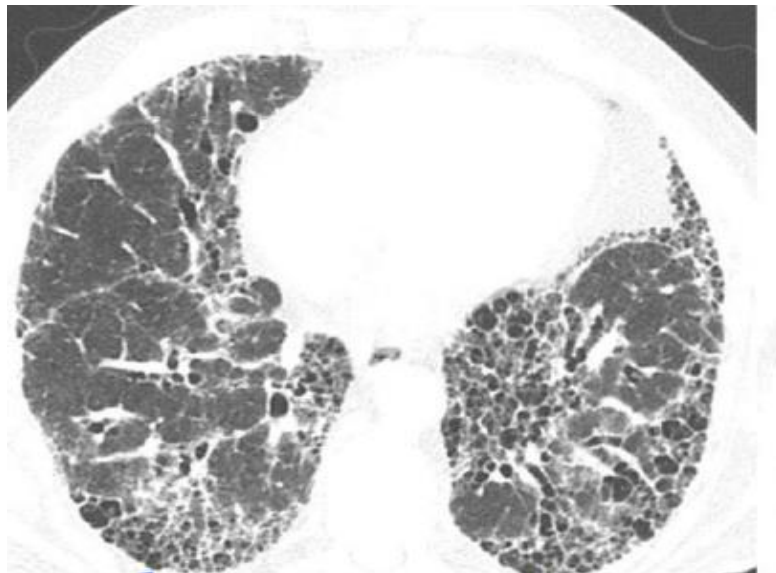


Figure40.Image de coupe thoracique de scanner d'un patient de notre série montrant un aspect en rayon de miel avec zones de piégeage.

vi) Bronchectasies

Dans notre série, le rayon de miel était présent chez 10 patients avait une fibrose pulmonaire, soit 16 % des cas.

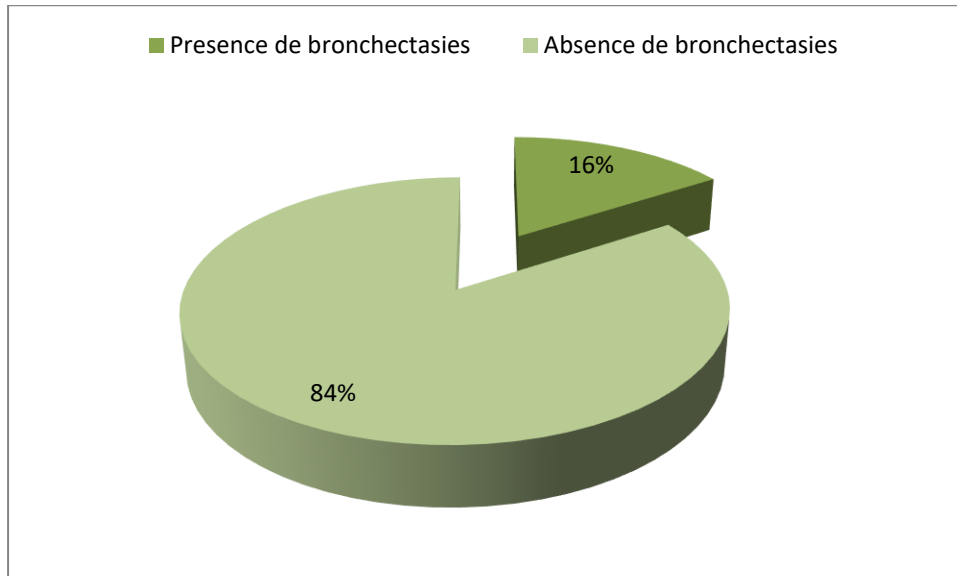


Figure41. Répartition des bronchectasies dans notre série

vii) Aspect de 3 densités

Dans notre série, 11 patients, soit 16 % des cas ont eu un aspect de 3 densités lors de la réalisation du scanner initial, le reste, soit 83 % des cas n'en avaient pas.

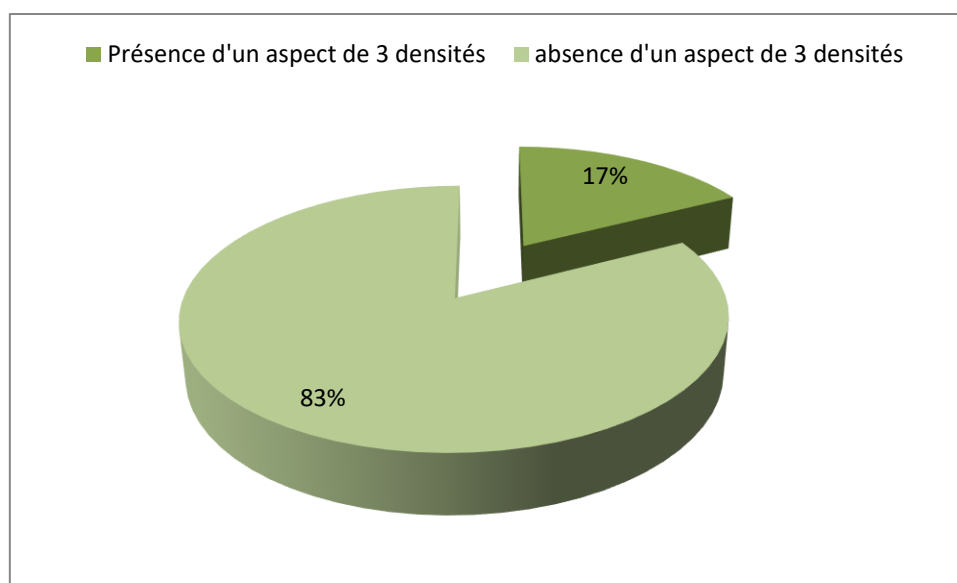


Figure42. Répartition de l'aspect de 3 densités dans notre série

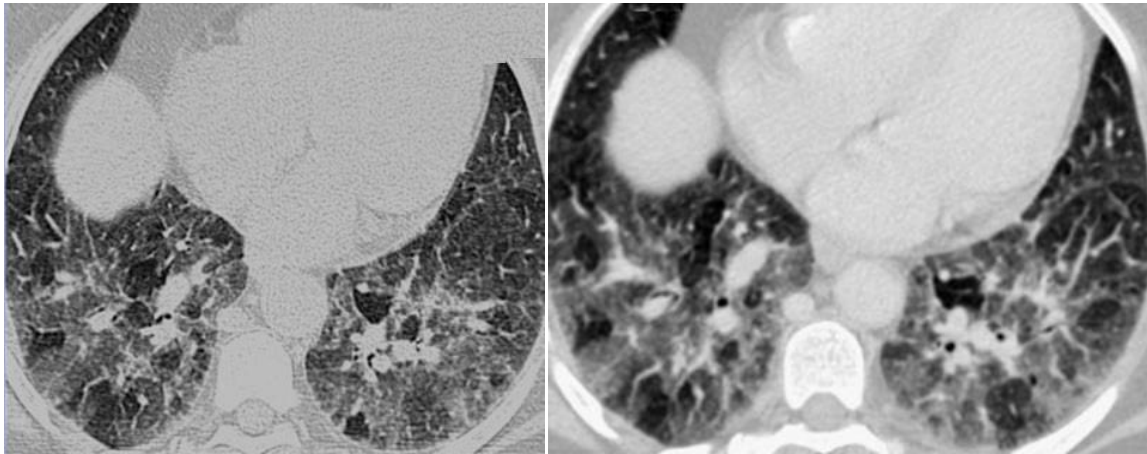


Figure43.Un aspect de« fromage de tête » Plutôt aspect 3 densités

La répartition de la forme de PHS en fonction de la présence ou l'absence d'aspect de 3 densités était comme suit:

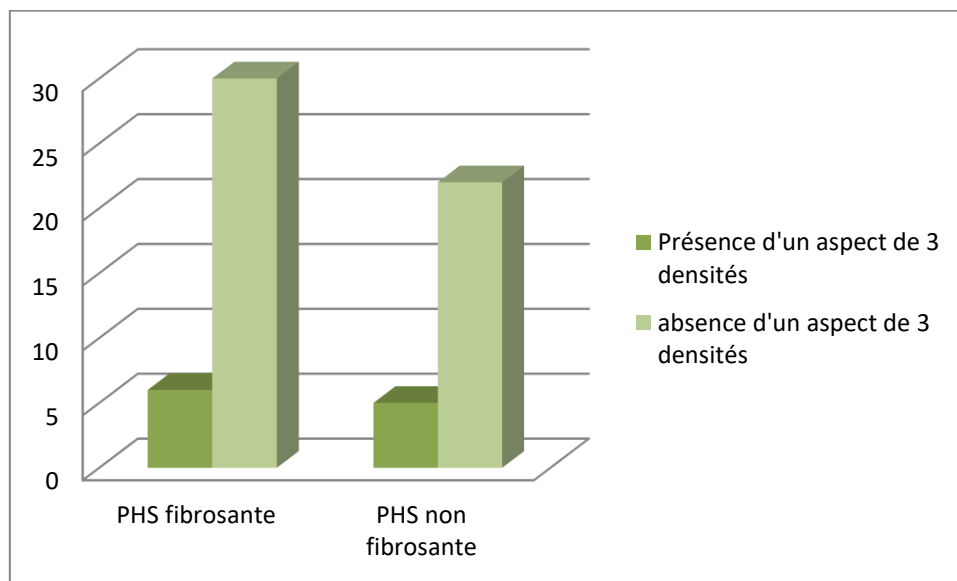


Figure44.Répartition de la forme de PHS en fonction de la présence ou l'absence d'aspect de 3 densités

Dans notre série nous avons colligés 63 cas de PHS, dont 36 dans sa forme fibrosante soit 57% des malades répartie comme suit :

- 67 % avaient une PHS fibrosante dans sa forme typique, soit 24 malades.
- 5% avaient une PHS dans sa forme compatible, soit 2 malades.
- 27% avait une PHS dans sa forme indéterminée, soit 10 malades.

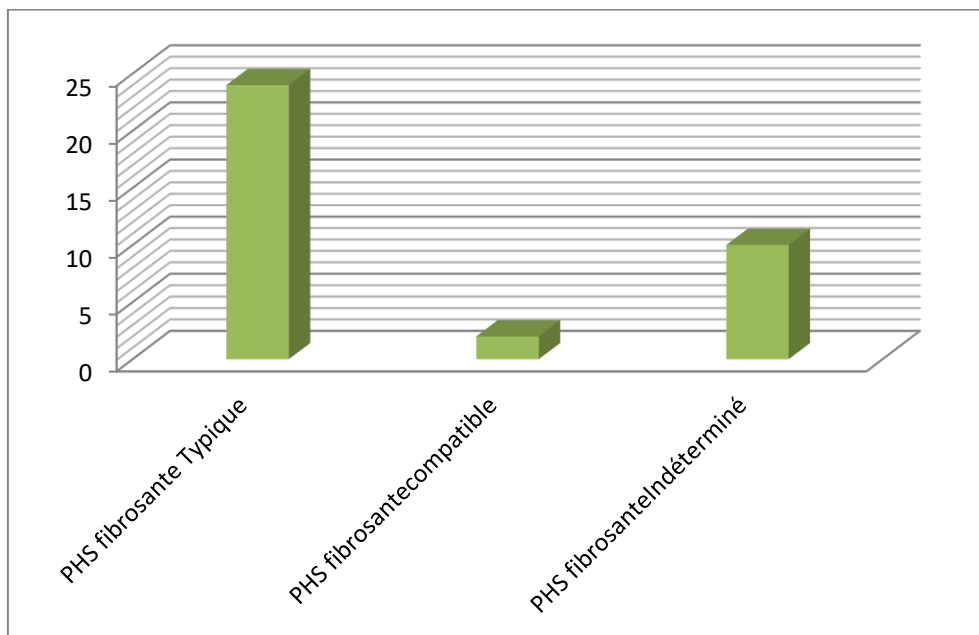


Figure45.Répartition des PHS fibrosantes.



Figure46.Un aspect de PHS fibrosante typique

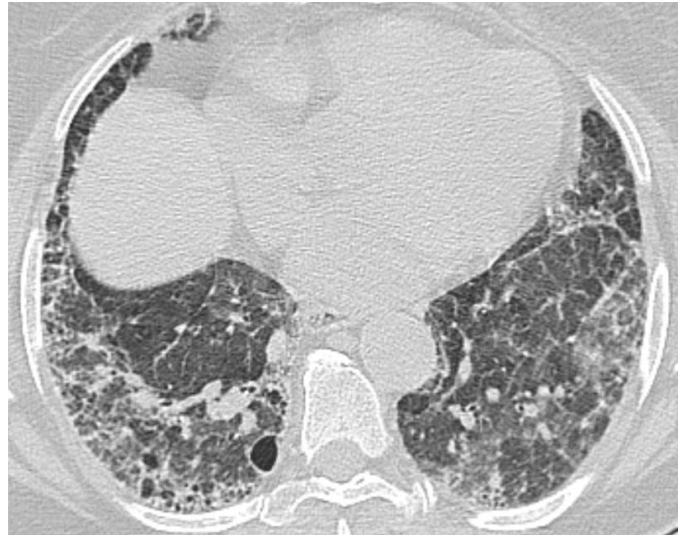


Figure 47. Un aspect de PHS fibrosante compatible

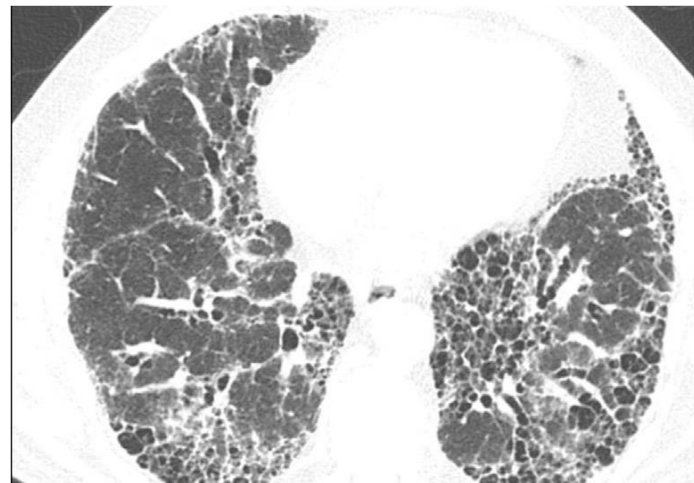


Figure 48. Aspect indéterminé de PHS fibrosante

Nous avons colligés 27 de PHS dans sa forme non fibrosante soit 43 % des malades

Répartie comme suit :

- 92 % avaient une PHS non fibrosante dans sa forme typique, soit 25 malades.
- 4 % avaient une PHS non fibrosante dans sa forme compatible, soit 1 malades.
- 4 % avait une PHS non fibrosante dans sa forme indéterminée, soit 1 malades.

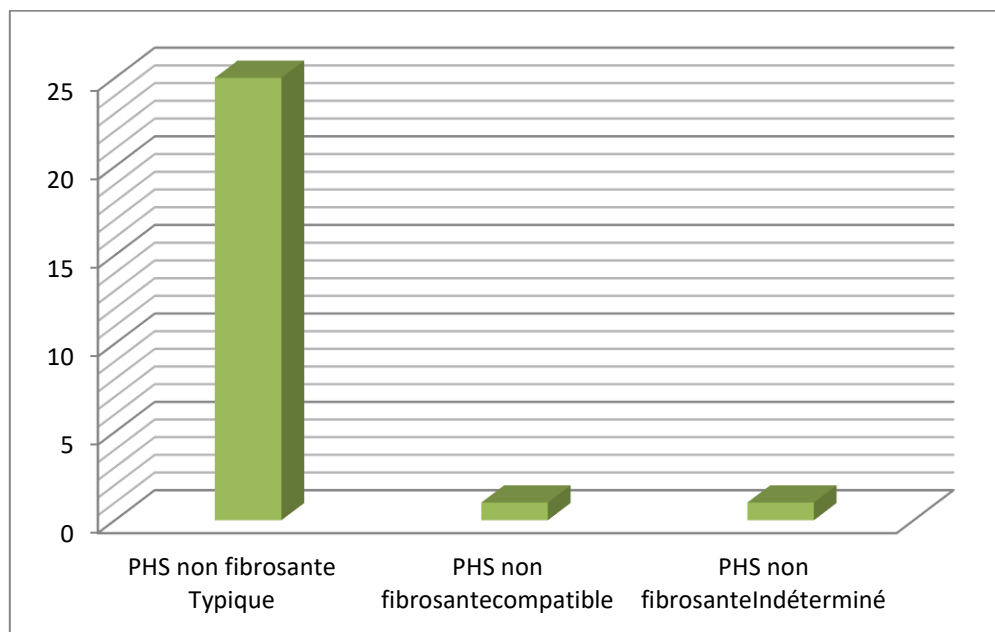


Figure49.Répartition des PHS fibrosantes.



Figure50.Un aspect de PHS non fibrosante typique



Figure 51. Un aspect de PHS non fibrosante compatible

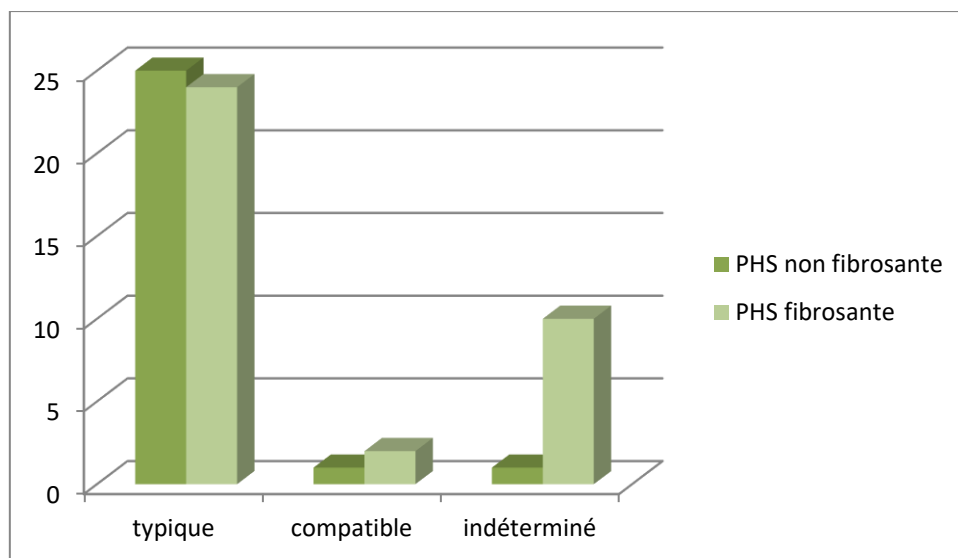


Figure 52. Répartition de la forme de PHS en fonction de l'aspect typique compatible et indéterminé

IV. DONNÉES BIOLOGIQUES :

1. Bilan biologique standard:

Tous nos malades ont bénéficié d'un bilan biologique complet fait d'une NFS, CRP, ionogramme complet et un bilan hépatique.

Le bilan immunologique a été demandé chez les patients présentant un tableau radio-clinique non évocateur de PHS en premier lieu.

Le bilan biologique est revenu sans anomalies spécifiques d'une autre cause de PID chez tous nos malades.

2. PRÉCIPITINES :

Dans notre série, 44 personnes n'ont pas pu faire de précipitines par faute de moyens, pour les 19 restants, 15 étaient positives pour les Ag aviaires, et deux positives pour les moisissures et 2 négatives.

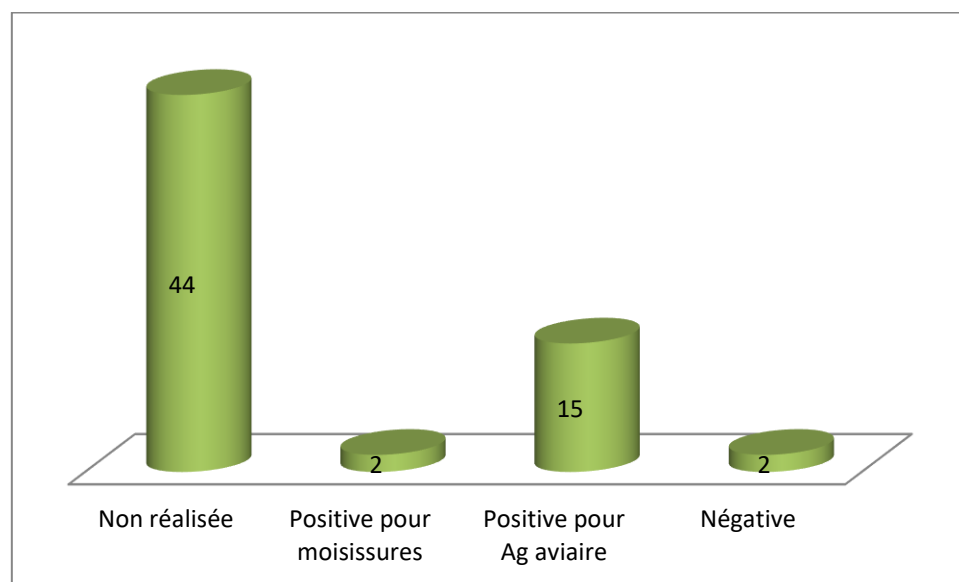


Figure53. Précipitines aviaire dans notre série

V. Bilan fonctionnel (EFR)

1. TEST DEMARCHE: TTM

Dans notre série, 10 cas ont commencé le test avec une $SpO_2 \geq 94\%$ et n'ont pas désaturé. 8 cas ont commencé le test avec une $SpO_2 \geq 94\%$ et ont terminé avec $90\% < SpO_2 < 94\%$. 13 cas ont commencé le test avec $SpO_2 \geq 94\%$ et ont désaturé à moins de 90% mais ils ont arrivé à terminer le test. Et 13 cas ont commencés le test avec une $SpO_2 < 94\%$ et arrêté à 80%.

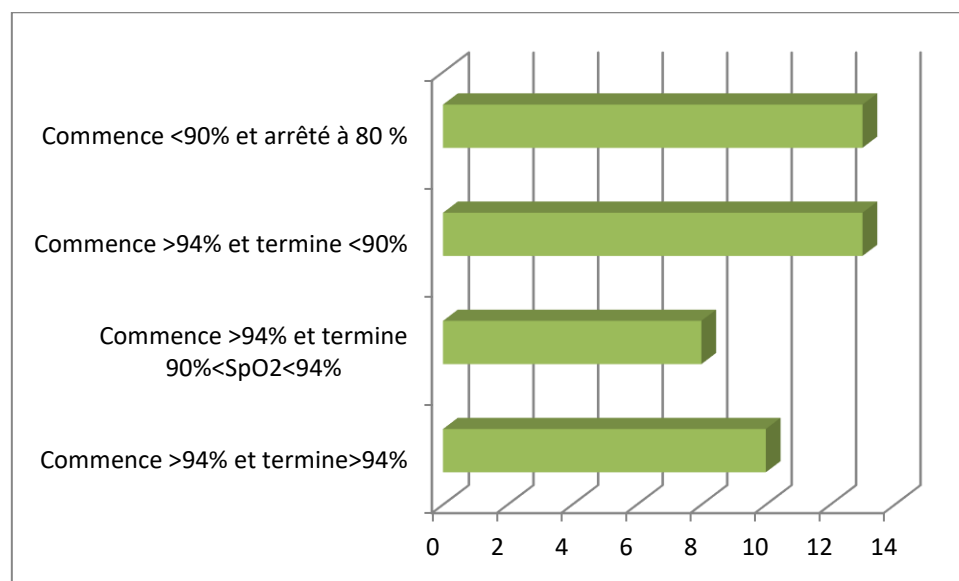


Figure 54. Répartition de la valeur du TTM dans notre série

La répartition de la forme de PHS en fonction du TTM était comme suit:

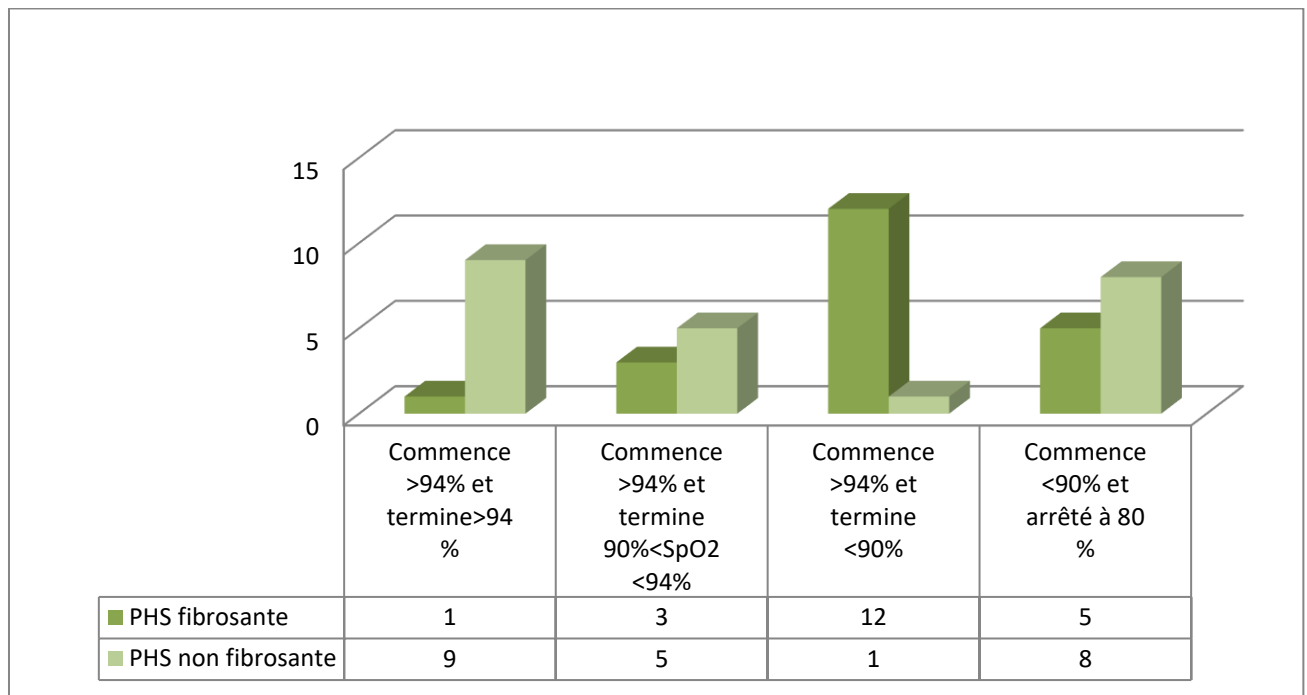


Figure55.Répartition de la forme de PHS en fonction du TTM

2. CAPACITÉ VITALE FONCTIONNELLE : CVF AVANT TRAITEMENT

Dans notre série, nos 60 malades ont bénéficié d'une spirométrie et les 3 malades non faite ont admis dans un état d'exacerbation : qui a montré un trouble ventilatoire d'allure restrictif dans

- ▲ Une CVF normale $>80\%$ chez 9 patients.
- ▲ Une $60 < CVF < 80\%$ chez 23 patients.
- ▲ Une CVF $< 60\%$ chez 28 patients.

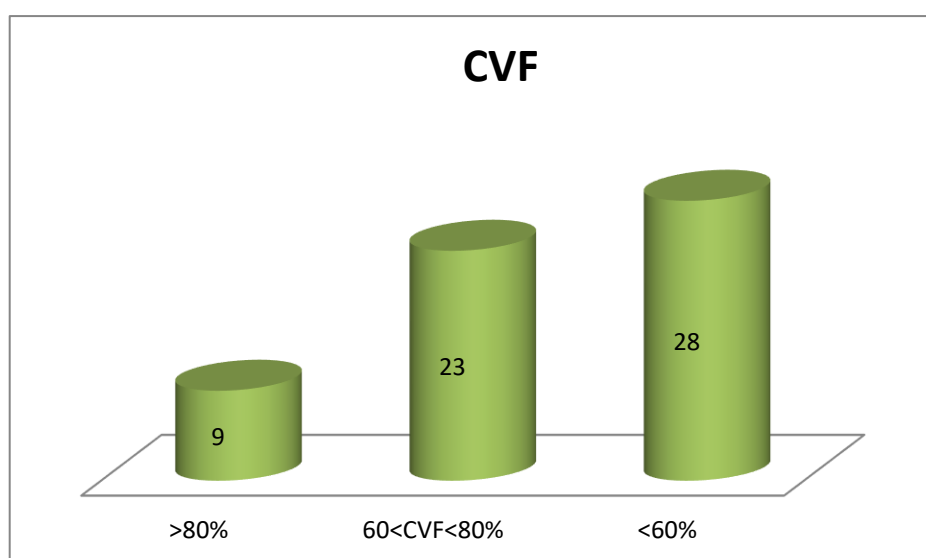


Figure 56. Répartition de la CVF initiale dans notre série

La répartition de la forme de PHS en fonction du CVF était comme suit:

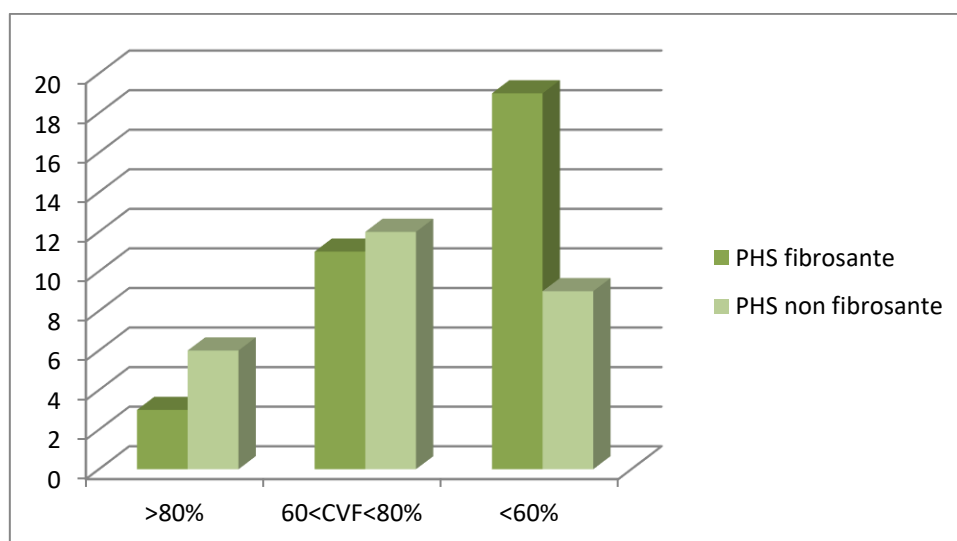


Figure 57. Répartition de la forme de PHS en fonction de la CVF initiale

3. PLETHYSMOGRAPHIE

Seulement 7 cas de notre série ont bénéficié d'une pléthysmographie, et ceci est dû à la non disponibilité de l'examen actuellement au CHU de Fès .Ils avaient tous un trouble ventilatoire restrictif, mais de sévérité variable. 4 patients avaient un TVR sévère, un patient avait un TVR modéré et un patient avait un TVR léger et un patient n'avait pas de TVR.

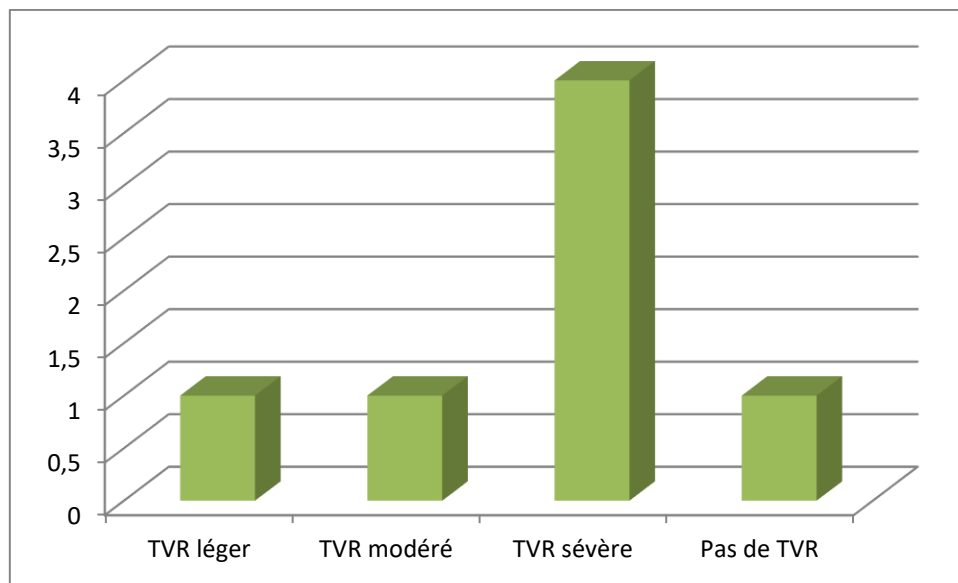


Figure58.Répartition de la Pléthysmographie dans notre série

4. CAPACITÉ DE DIFFUSION DU MONOXYDE DE CARBONE : DLCO

Seulement 11 malades de notre série ont bénéficié de la DLCO, et ceci est dû à la non disponibilité de l'examen actuellement au CHU de Fès.

Deux cas avaient une valeur de $DLCO > 70\%$ de la valeur théorique, le reste, soit 9 cas, avaient une $DLCO < 70\%$ de la valeur théorique.

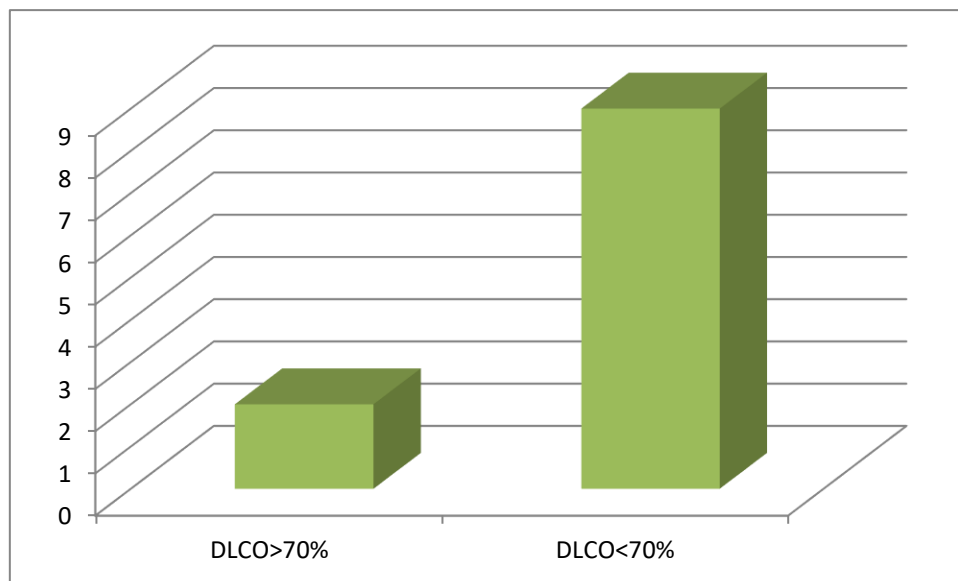


Figure 59. Répartition de la valeur de DLCO dans notre série

5. GAZ DU SANG :

Dans notre série, 14 malades ont bénéficié des GDS, 7 patients étaient en insuffisance respiratoire chronique au moment du diagnostic.

VI. Bilan de retentissement

1. ECHOCŒUR

Dans notre série, l'échocœur a été indiquée chez 14 malades. Elle a montré une HTP modérée chez 05 patients, une valvulopathie dans un cas, et une cardiopathie gauche dans deux cas.

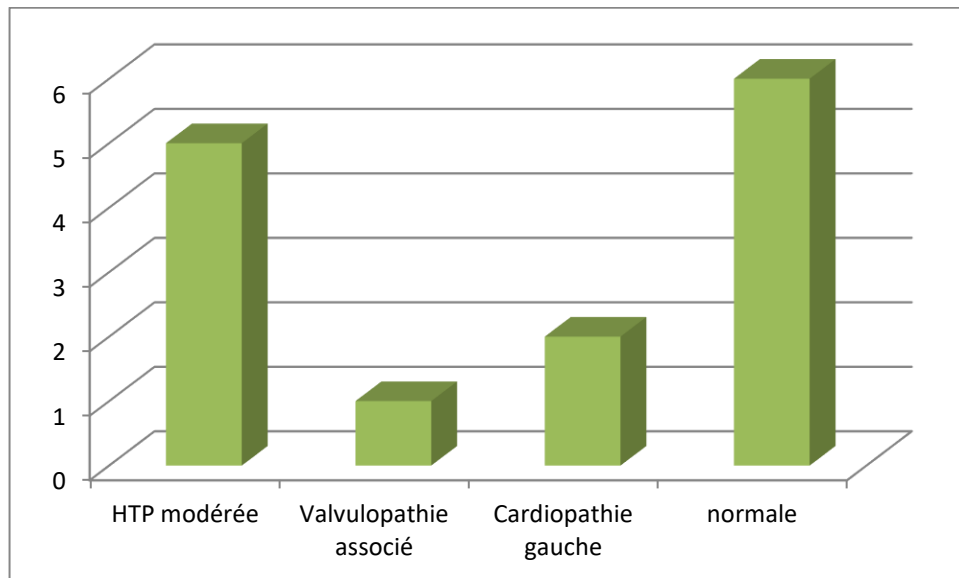


Figure60.Échocœur dans notre série

VII. FIBROSCOPIE ET LAVAGE BRONCHOALVEOLAIRE

1. Fibroscopie

Dans notre série, 46 cas avaient une exploration fibroscopique macroscopiquement normale, 10 cas avaient un aspect inflammatoire à la fibroscopie, et 7 cas n'ont pas bénéficié de fibroscopie à raison de la désaturation profonde non corrigée par oxygénothérapie lors du geste ou refus du geste par le malade

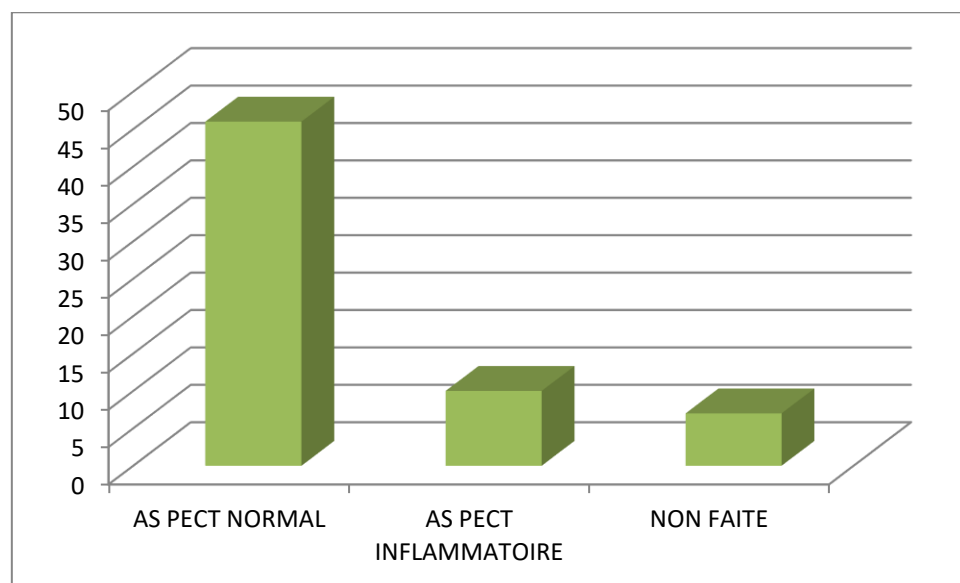


Figure61.Aspect de la fibroscopie dans notre série

2. LBA

a. Lymphocytes

Dans notre série, le LBA a été réalisé chez tous les patients ayant bénéficié de fibroscopie.

- ✓ Un LBA franchement lymphocytaire $\geq 40\%$ chez 24 malades
- ✓ Un taux de lymphocytes $30 < \text{lymphocytes} < 40\%$ chez 9 malades.
- ✓ Un taux de lymphocytes $\leq 30\%$ chez 23 malades.

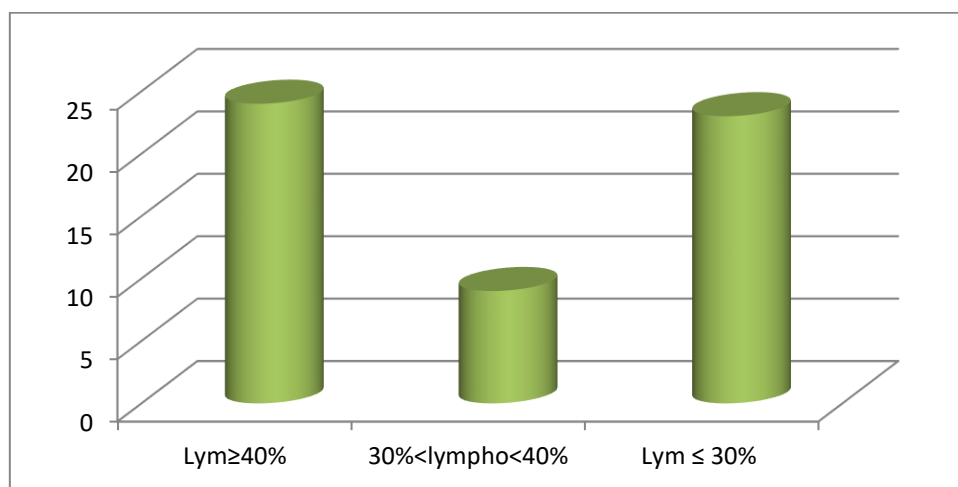


Figure 62. Recherche de lymphocytose du LBA dans notre série

La répartition de la forme de PHS en fonction du LBA était comme suit

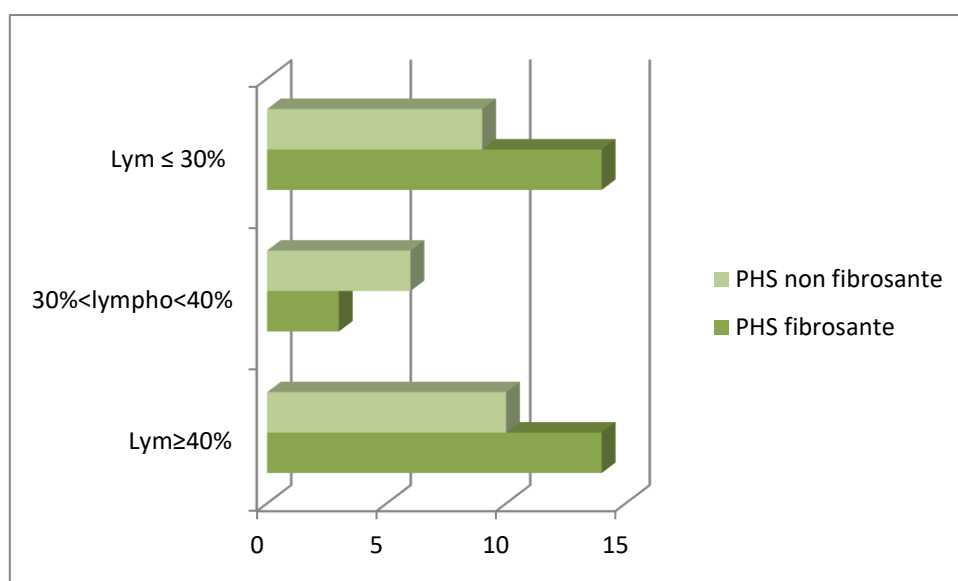


Figure 63. Répartition de la forme de PHS en fonction du LBA

b. Autres cellules

Dans notre série, les autres cellules qui étaient présentes dans le LBA sont :

- ♣ Les PNN : chez 10 cas.
- ♣ Les macrophages : seulement chez 1 cas.
- ♣ Les éosinophiles : chez un seul cas.
- ♣ Panaché: chez 1 cas.

VIII. Discussion multidisciplinaire:

Le diagnostic de PHS chez nos patients a été retenu après discussion multidisciplinaire, reposant sur le tableau clinique, exposition antigénique, la positivité des précipitines (en cas de leurs disponibilités), l'aspect scannographique, la lymphocytose au LBA. On n'a pas eu recours dans aucun cas de biopsie pulmonaire.

En cas d'imagerie non typique et non évocatrice d'une autre atteinte interstitielle (PIC, sarcoïdose, PNS...) un bilan étiologique systématique est réalisé pour éliminer d'autres diagnostics. Ce bilan comportera un bilan phosphocalcique, un bilan hépatique, une électrophorèse des protides, un bilan immunologique, une échographie abdominale, un avis ophtalmologique, un avis dermatologique avec démoscopie et une biopsie des glandes salivaires. Après négativité de ce bilan le diagnostic de PHS sera retenu.

IX. TRAITEMENT

1. Éviction :

Dans notre série, les patients pour lesquels une exposition a été retrouvée, soit 54malades, 50 cas ont fait l'éviction, 4 n'ont pas pu la faire (une exposition aux poulets, une exposition aux moisissures).

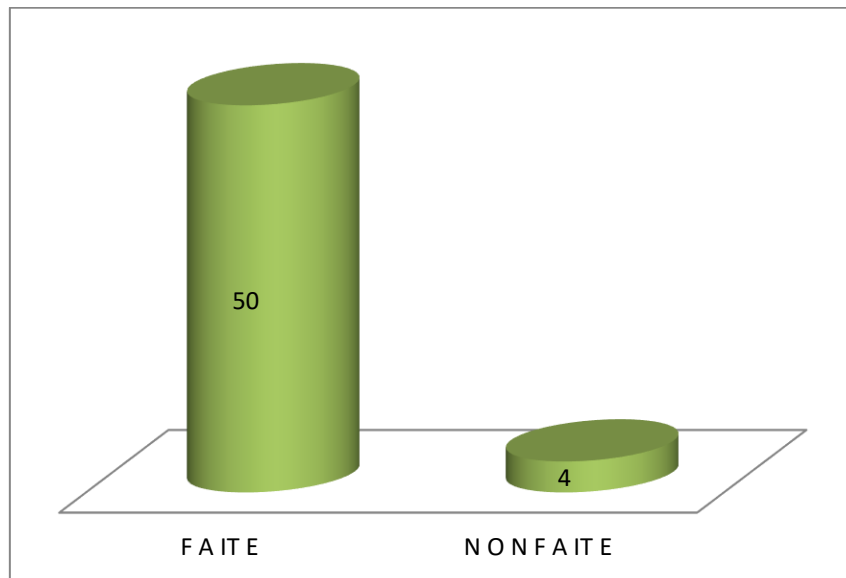


Figure64.Répartition de l'éviction chez les patients dont l'exposition été évidente

2. Traitement immunosuppresseur :

Une fois le diagnostic de PHS a été confirmé, ont tous commencé la cure de corticothérapie à la dose de 0,75 mg/kg/j mais juste 59 malades qui avaient bénéficiés de corticothérapie.

Un autre immunosuppresseur type azathioprine a été indiqué chez 2 patients et ceci après échec de la corticothérapie.

**Tableau 8. Le nombre de cas ayant reçu des immunosuppresseurs
ainsi que leurs indications**

Traitement	Indication	Nombre	%
CO au long cours (0,75mg/kg/j)	Traitement	59	93,65%
	De 1 ^{ère} intention		
Azathioprine	Échec de cortico	02	3,17%

Pour le traitement adjuvant, il a été instauré chez tous nos patients traités par corticothérapie. Il comprend un régime hyposodé, une supplémentation potassique et calcique, Vitamine D, et un inhibiteur de la pompe à protons.

3. Traitement symptomatique :

Chez les 7 patients ayant une IRC, une oxygénothérapie au long court a été indiquée mais seuls 3 patients ont pu en bénéficier, faute de moyens.

X. EVOLUTION ET COMPLICATIONS

1. Évolution à 2 mois après traitement

Une évaluation clinique et fonctionnelle a été faite.

Dans notre série, 47 cas ont rapporté une amélioration après début de traitement, 7cas n'ont pas noté d'amélioration, 2cas d'aggravation après 2mois, le reste perdu de vue.

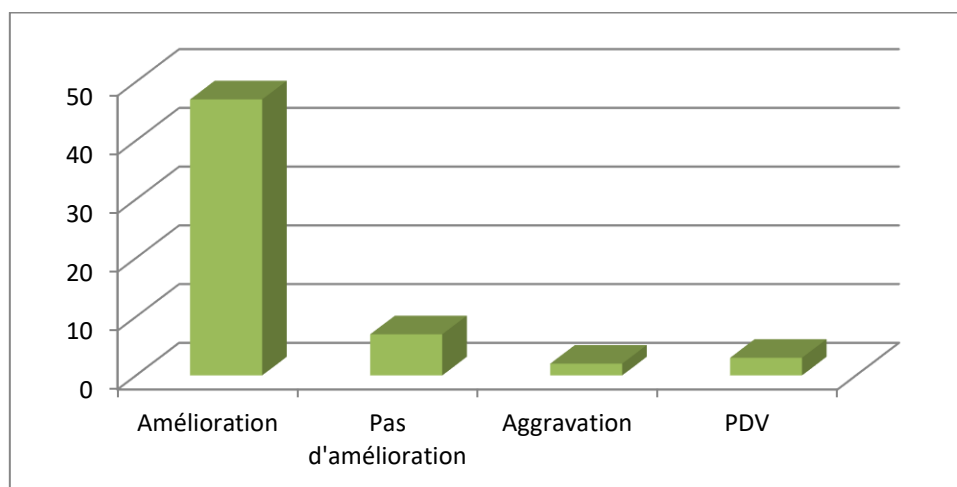


Figure65.Évolution des malades de notre série après 2 mois de traitement

La répartition de la forme de PHS en fonction de l'évolution clinique à 2 mois :

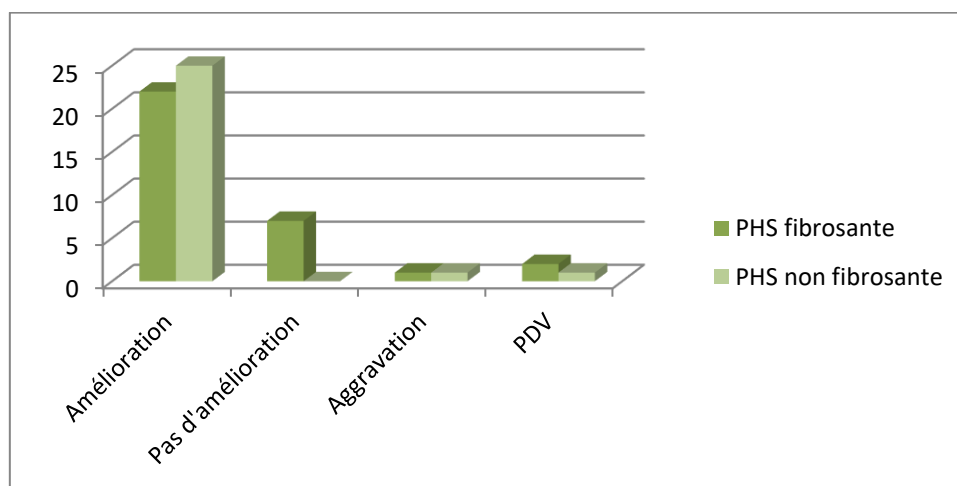


Figure66. Répartition de la forme de PHS en fonction de l'évolution clinique à 2 mois

L'évolution clinique était favorable dans 53,2% des formes non fibrosante versus 46,8% dans les formes fibrosante $p= 0,029$.

La dégression de la corticothérapie a été faite à ce moment chez les patients ayant noté une amélioration clinique et fonctionnelle et a été continuée en dose pleine jusqu'à 3 mois en cas de non amélioration ou aggravation, puis une dégression progressive a été instaurée.

2. Évolution à 6 mois après traitement

Une évaluation à 6 mois est faite sur le plan clinique, fonctionnel, et tomodynamométrique.

a. Clinique :

Le suivi des malades après 6 mois, a objectivé :

- ✓ Une amélioration clinique chez 40 patients.
- ✓ Un état stationnaire chez 4 patients.
- ✓ Sept ont été perdus de vue après bonne évolution initial.
- ✓ Un décès au 3ème mois dans le cadre d'une exacerbation d'origine cardiaque (infarctus du myocarde).

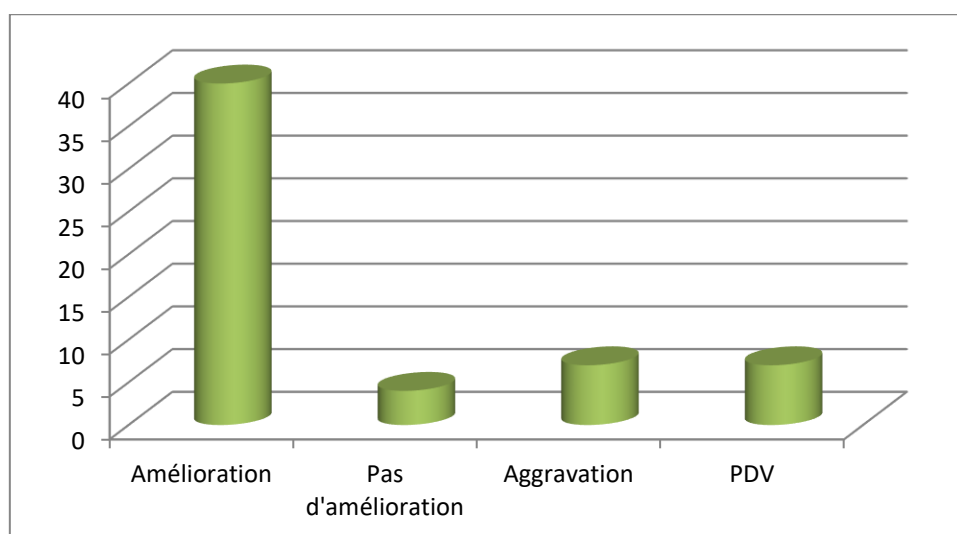
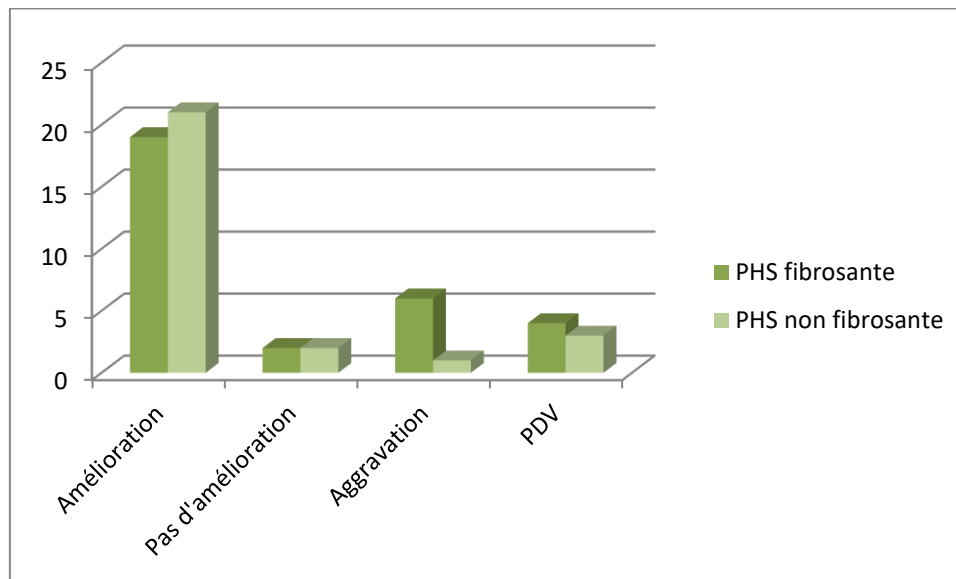


Figure67.Évolution des malades de notre série après 6 mois de traitement

La répartition de la forme de PHS en fonction de l'évolution clinique à 6
mois :



**Figure68.Répartition de la forme de PHS en fonction de l'évolution clinique à 6
mois**

L'évolution clinique était favorable dans 47,5% des formes fibrosante
versus 52,5% dans les formes non fibrosante mais $p= 0,3$.

b. Fonctionnelle : CVF après début de traitement

Dans notre série, 55 patients ont fait une spirométrie de contrôle, objectivant

- ✓ Une $CVF \geq 80\%$ chez 16 patients.
- ✓ Une $60 < CVF < 80\%$ chez 19 patients.
- ✓ Une $CVF \leq 60\%$ chez 18 patients.

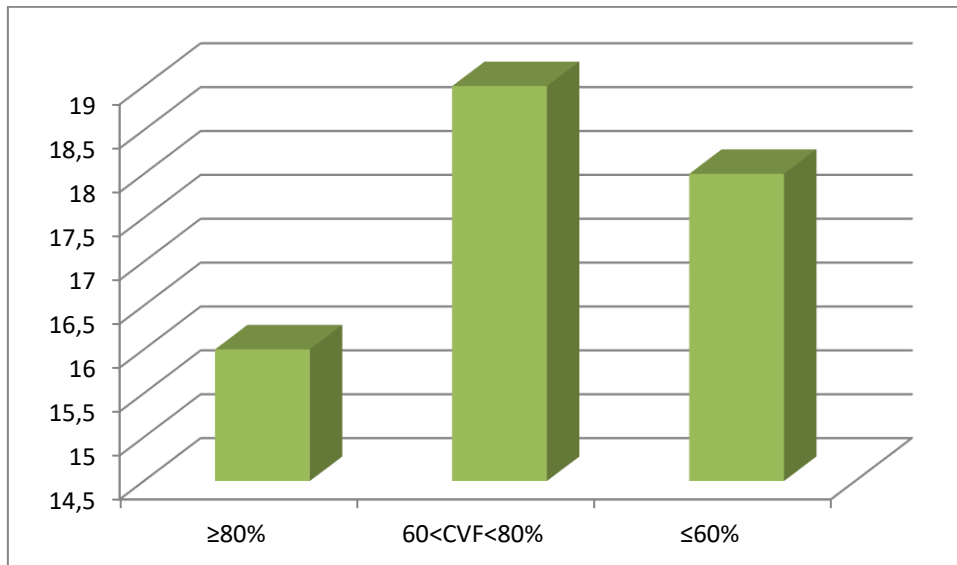


Figure 69. Répartition de la CVF après traitement dans notre série

La répartition de la forme de PHS en fonction de l'évolution fonctionnelle :

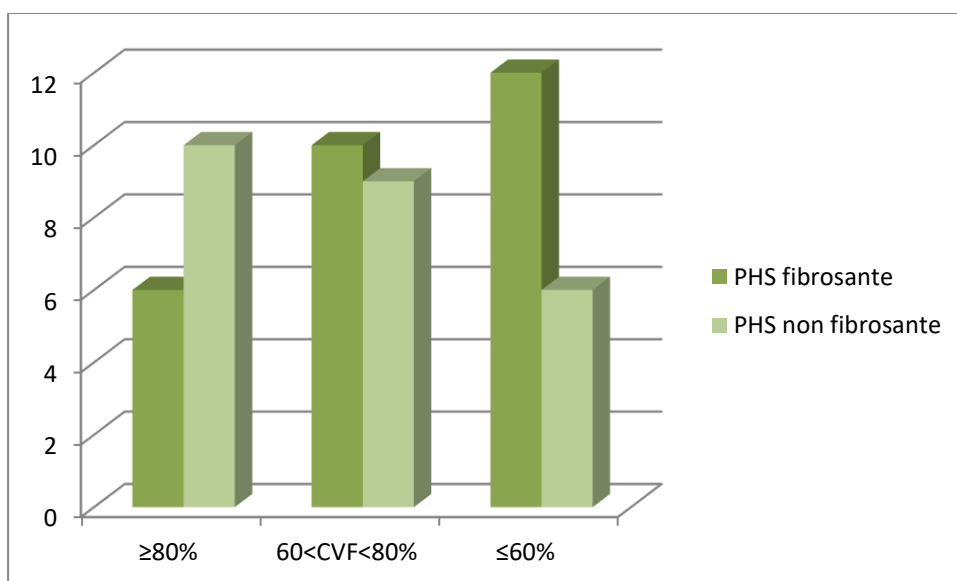


Figure 70. Répartition de la forme de PHS en fonction de la CVF après traitement

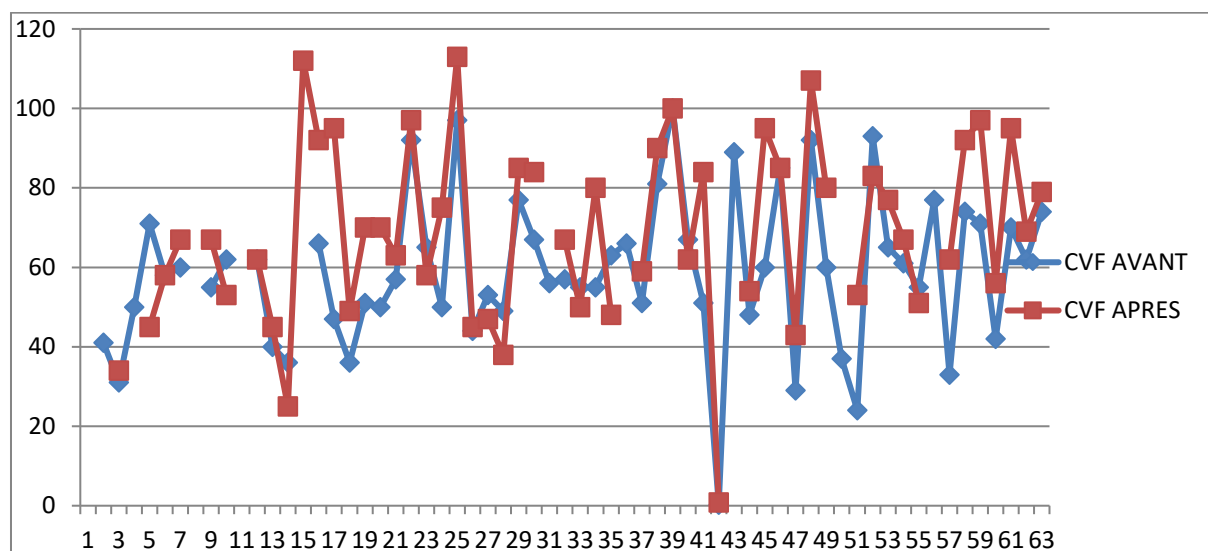


Figure 71. Comparaison de la CVF avant et après traitement

c. Tomodensitométrie :

Dans notre série, 14 malades avaient un aspect sensiblement stable de la TDM de contrôle, 13 cas chez qui on a noté l'aggravation des lésions radiologiques, et chez 17 cas chez une nette régression voire un nettoyage radiologique.

La TDM de contrôle n'a pas été faite chez 19 malades : 3 malades était toujours sous corticothérapie orale forte dose, 03 PHS fibrosante ayant évolué vers une IRC, 07 PDV après une bonne amélioration, 03 ont raté leurs RDV, 3 décès.

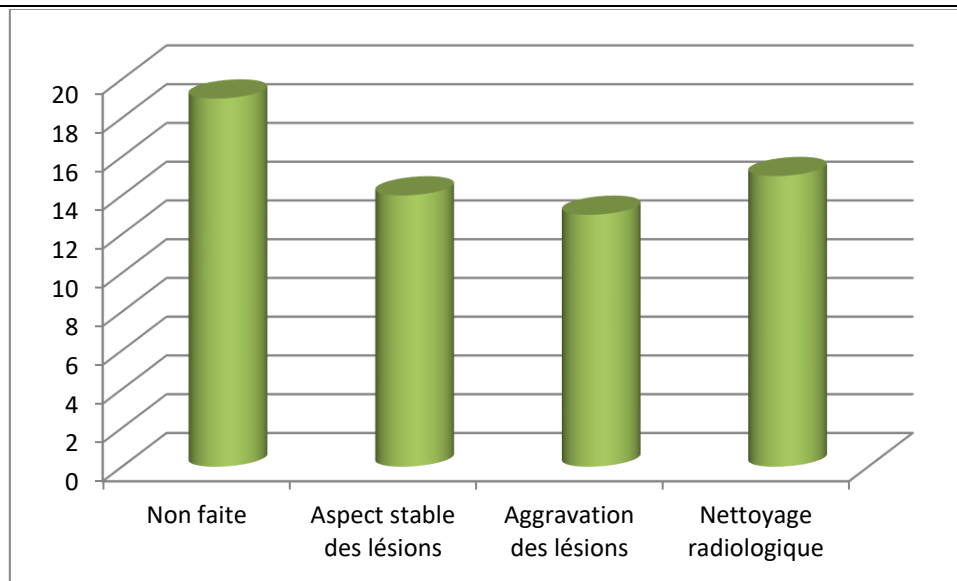


Figure 72. Résultats de la TDM de contrôle dans notre série

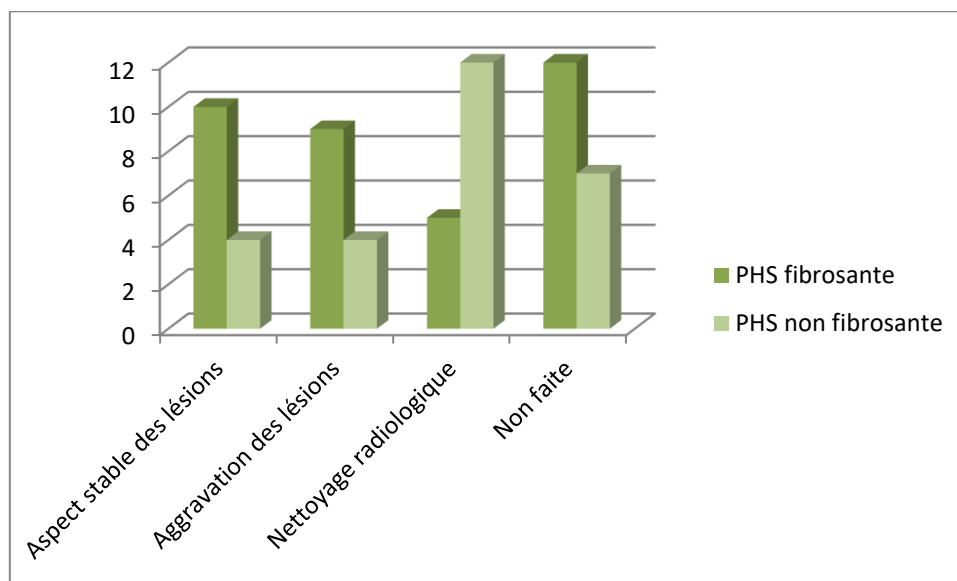


Figure 73. Répartition de la forme de PHS en fonction du TDM de contrôle

L'évolution scannographique était favorable dans 23,5% des formes fibrosante versus 76,5% dans les formes non fibrosante mais $p= 0,002$.

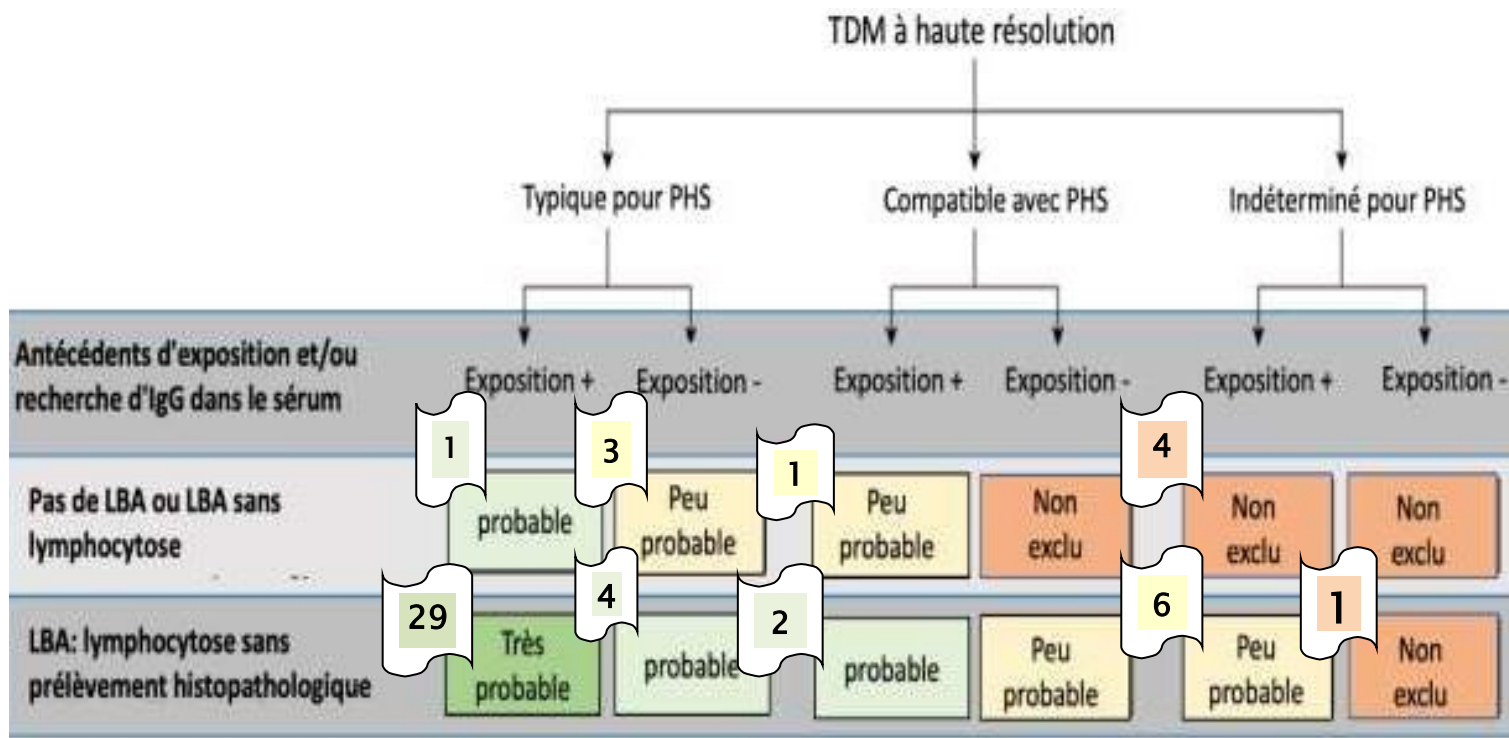


Figure74. L'incorporation de l'imagerie, exposition, la lymphocytose du LBA

Diagnostic de PHS basé sur l'incorporation de l'imagerie, exposition, la lymphocytose du LBA et l'histopathologie, mais histologie était non faite dans notre série

Tous les niveaux de confiance font l'objet d'une discussion pluridisciplinaire

Nous avons colligés 63 cas de PHS répartie comme suit :

- 29 avaient une PHS très probable soit 46%
- 19 avaient une PHS probable soit 30%
- 10 avait une PHS dans peu probable soit 16%
- 5 malades dont le diagnostic non exclu soit 8%



DISCUSSION



I. Données épidémiologiques

1. Âge:

L'âge de survenue des pneumopathies d'hypersensibilité est variable d'une série à l'autre. La comparaison entre les séries de la littérature concernant les PHS selon l'âge est illustrée dans le tableau ci-dessous.

Tableau9.Comparaison selon l'âge dans différentes séries

Auteur	Lieu	Année	N° de cas	Moyenne d'âge	Extrême d'âge
AdemKoyuncu[78]	Turquie	2023	78	49 ans	20_76
H. Bahma[79]	casablanca	2023	12	50ans	–
A.Ouardi[57]	Algérie	2020	23	55ans	34à73ans
DenisM[58]	France	2012	139	51ans	–
Notresérie	Fès	2024	63	56ans	21à96ans

2. Sexe :

La prédominance féminine des PHS a été rapportée par plusieurs études dont celle de H. Bahma[78], et A.Ouardi [79], ce qui concorde avec nos résultats. Dans notre série, nous avons retrouvé une nette prédominance féminine :la PHS touchait femmes (86%) et hommes(14%),et le sexe ratio H/F étaitde0,16.

Tableau10.Comparaison selon le sexe dans différentes séries de la littérature

Auteur	Lieu	Année	N° de cas	%Hommes	%Femmes
Denis M[58]	France	2012	139	65%	35%
Adem Koyuncu[78]	Turquie	2023	78	53%	47%
H. Bahma[79]	casablanca	2023	12	29%	71%
A.Ouardi[57]	Algérie	2020	23	13%	87%
Notre série	Fès	2023	63	14%	86%

II.Données cliniques

1. Motif de consultation:

Les principaux symptômes qui ont poussé les patients à consulter sont soit la toux, la dyspnée, ou bien les 2, dans toutes les études de la littérature [55, 56,57, 58]

Dans notre étude, le1^{er} symptôme était la dyspnée + toux avec une fréquence de 82%, une dyspnée isolée dans12% et la toux isolée dans 6 %.

2. Délai de consultation :

Le délai de consultation dans l'étude de Adem Koyuncu[78] était 15,8 ± 26,6 mois (0,25–120). Et dans notre allant de 20 joursà13 ans, ce délai de consultation est plus long en cas de forme fibrosante22 mois versus 11 mois Ce qui souligne le retard du diagnostic .A noter que ce délai de consultation concerne le1^{er}contact avec lastructure hospitalière CHU Hassan II de Fès au service de pneumologie, et non pas la consultation en dehors de la structure. La plupart de nos patients ont été vus par d'autres confrères et plusieurs

traitements symptomatiques ont été prescrits ou le plus souvent traités comme asthme.

3. Symptomatologie concomitante :

La symptomatologie concomitante va dépendre de la forme clinique de PHS fibrosante ou non fibrosante.

Dans le premier cluster, les patients présentaient plutôt des symptômes syndrome pseudo-grippal. Dans le deuxième cluster, on retrouvait en revanche les stigmates d'une pathologie plus sévère sur un plan général et respiratoire associant une hypoxémie fatigue, amaigrissement[59].

Dans notre série, les symptômes concomitants étaient dominés par une AEGfébrile dans 10,96 % des cas, un syndrome grippal dans 9,6% des cas, suivis d'arthralgies chez 9,6 % des cas.

4. Les ATCD :

Dans une étude sur les comorbidités influençant le pronostic des PHS, réalisée au Danemark, Le pronostic le plus défavorable a été observé dans un groupe dominé par des hommes (le sexe masculin) âgés (l'âge avancé) souffrant de maladies cardiovasculaires (ATCD cardiovasculaires) [60].

Dans notre série 59 % n'avaient pas d'ATCD particuliers, 12% de nos malades étaient diabétiques, 7% des hypertendus, 4,1% des malades ayant déjà traité pour tuberculose et 4,1% étaient tabagiques.

5. Exposition :

Les PHS surviennent après une exposition répétée à un ou plusieurs antigènes chez des sujets probablement prédisposés génétiquement. [13]. Ces sources antigéniques sont nombreuses (il en existe des centaines) et on peut les classer en six grandes catégories : bactéries, moisissures, protéines animales, protéines végétales, agents chimiques de bas-poids moléculaire (par exemple, les isocyanates) et métaux. La source de l'exposition peut être professionnelle (poumon de fermier), lié au ménage (moisissures) ou à un hobby (éleveur d'oiseaux)

Tableau 11. Comparaison de la fréquence d'exposition et des agents responsables

Auteur	Lieu	Année	Nombre de cas	Exposition				
				Aviaire	Chimique	Moisissures d'habitat	Foin moisi	Textile
Adem Koyuncu[78]	Turquie	2023	78		14	09	–	–
S.Haimeur[56]	Marrakech	2020	15	10	–	–	03	02
A.Ouardi[57]	Algérie	2020	23	14	05	–	02	–
Notre série	Fès	2024	63	42	–	10	–	02

6. Dyspnée :

Plusieurs études ainsi que notre série, avaient souligné la prédominance de la dyspnée comme étant le principal signe respiratoire révélateur de la maladie.

Tableau12.Comparaison de la fréquence de la dyspnée dans différentes séries

Auteur	Lieu	Année	N° de cas	Dyspnée
AdemKoyuncu[78]	Turquie	2023	78	94,8 %
H. Bahma[79]	casablanca	2023	12	84%
A.Ouardi[57]	Algérie	2020	23	95,6%
Notresérie	Fès	2024	63	86,28%

7. Toux :

Dans notre série, La toux sèche était présente chez 48 patients soit 65,75%, 12 patients 16,43% avaient une toux productive.

Tableau14.Comparaison du % de la toux dans différentes séries

Auteur	Lieu	Année	N° de cas	Toux
AdemKoyuncu[78]	Turquie	2023	78	79,2 %
A.Ouardi[57]	Algérie	2020	23	90%
Notre série	Fès	2024	63	87%

III. Examen clinique :

Crépitants :

Les râles crépitants signe le passage d'une PHS aigue à une forme chronique (fibrosante) de la maladie, signe non spécifique.

Tableau15.Comparaison du % des crépitants dans différentes séries

Auteur	Lieu	Année	N° de cas	Crépitants
H. Bahma[79]	casablanca	2023	12	75%
A.Ouardi[57]	Algérie	2020	23	73%
Notre étude	Fès	2024	63	57%

IV. Données biologiques :

1. Précipitines:

La détection de précipitines sériques signifie une sensibilisation chez un sujet prédisposé qui témoigne d'une exposition souvent importante et prolongée à un antigène. Mais elle ne signifie pas obligatoirement un risque de développer une PHS.(15). Les précipitines devraient être positives chez un sujet malade, puisqu'il est exposé de manière significative, mais on observe des faux négatifs, liés au fait que les antigènes testés ne sont pas forcément représentatifs de l'exposition.

Tableau17.Comparaison du % de positivité des précipitines dans différentes séries

Auteur	Lieu	Année	N de cas	% de positivité des précipitines demandées
H. Bahma[79]	casablanca	2023	12	83%
Adem Koyuncu[78]	Turquie	2023	78	33%
A.Ouardi[57]	Algérie	2020	23	69,2%
Notre série	Fès	2024	63	89%

V. Données radiologiques

1. Radiographie thoracique :

Devant l'accessibilité et le coût raisonnable de la radiographie thoracique standard, elle est souvent demandée devant une symptomatologie respiratoire. Cependant, dans la pathologie pulmonaire fibrosante, elle permet d'affirmer les lésions mais sans préciser leur extension ou d'autres atteintes comme l'atteinte parenchymateuse, son apport reste limité et plusieurs affections restent sous estimées réalisant un aspect nodulaire non spécifique [72,73] et ne permet un diagnostic correct avec grande probabilité que dans 25 % des cas.

L'analyse de la radiographie thoracique standard chez Alaoui Yazidi[12] objective un aspect prédominant des micronodules dans 43,6%, de distribution bilatérale et diffuse. L'aspect réticulaire était prédominant dans 28,2% des cas, par contre Jridi [36] a trouvé dans sa série que la radiographie thoracique avait objectivé des opacités réticulaires diffuses dans 97,8% des cas, des micronodulaires dans 82,9 % des cas.

Après analyses des radiographies thoraciques des patients de notre série, on a objectivé 18 syndrome interstitiel, 8 radiographies thoraciques d'apparence normale, un pneumothorax, 36 radiographies thoraciques non retrouvées ou bien une TDM thoracique est faite d'emblée.

2. TDM initiale :

Devant une suspicion de PHS, un scanner thoracique volumétrique de haute-résolution en décubitus dorsal doit être réalisé. Celui-ci doit être fait sans contraste, avec des images acquises en inspiration profonde et, idéalement, en expiration prolongée afin de déceler un éventuel piégeage aérien (*air trapping*)

Tous nos patients ont bénéficié d'une TDM thoracique, différentes lésions ont été retrouvées.

i. Aspect en verre dépoli:

Lorsque des anomalies radiologiques sont constatées, le modèle classique le plus souvent retrouvé est l'aspect en verre dépoli [64].

Dans notre série, fidèlement aux articles de la littérature, 79,37 % des malades présentaient un aspect en VD au scanner initial.

Tableau18.Comparaison du % du VD dans différentes séries

Auteur	Lieu	Année	N de cas	%VD
H. Bahma[79]	casablanca	2023	12	87%
AdemKoyuncu[78]	Turquie	2023	78	85,9%
A.Ouardi[57]	Algérie	2020	23	82%
Notresérie	Fès	2024	63	79,37%

ii. Zones de piégeage : ZP

Les zones de piégeages ont des anomalies identifiées sur les coupes expiratoires, plus au moins associées à une faible vascularisation. Ces anomalies sont la conséquence de l'atteinte obstructive distale. [2]

Dans notre série, on a objectivé, à l'aide de scanner de haute résolution, la présence de zones de piégeage chez 36 cas, soit plus de 57,14% de nos malades.

Tableau19.Comparaison du % des ZP avec la série de S.Haimeur

Auteur	Lieu	Année	N de cas	%ZP
S.Haimeur[56]	Marrakech	2020	15	46%
Notre série	Fès	2024	63	57%

iii. Nodules en VD

Certaines anomalies radiologiques peuvent néanmoins renforcer la présomption diagnostique le trappage aérique, la présence des nodules Centro lobulaire mal définis ou en VD est un signe en faveur de l'atteinte des petites voies aériennes, assez spécifique de la pathologie d'hypersensibilité.

Dans notre série, 9 patients, soit 14 % des cas ont eu des nodules en VD lors de la réalisation du scanner initial.

Tableau20.Comparaison du % des nodules en VD dans différentes séries

Auteur	Lieu	Année	N de cas	Nodules en VD
S.Haimeur[56]	Marrakech	2020	15	20%
A.Ouardi[57]	Algérie	2020	23	13%
Notre série	Fès	2024	63	14%

iv. Réticulations :

Les opacités réticulaires correspondent à les, souvent entrecroisées comme les mailles d'un filet. Elles incluent entre autres l'épaississement des septas inter lobulaires et/ou intra lobulaires. Dans les stades avancés, elles constituent des images dites en rayon de miel. [65]

C'est un signe non spécifique, que se voit dans plusieurs pathologies interstitielles, notamment le PHS, annonçant le début du stade fibrosant et qui peuvent évoluer vers un aspect en rayon de miel. [66]

Dans notre série, 23 cas, soit 37% avaient des réticulations au moment du diagnostic

v. Rayon de miel :

Le rayon de miel, témoin de la fibrose périphérique, peut également être observé. Classiquement, la distribution de ces signes fibrotiques se voit en péri bronchovasculaire avec une prédominance au niveau des zones médio pulmonaires et supérieures, bien qu'on peut les voir aussi en périphérie.

Dans notre série, le rayon de miel était présent chez 4patients avait une fibrose pulmonaire, soit 6 % des cas.

Tableau21.Comparaison du % du RM dans différentes séries

Auteur	Lieu	Année	N de cas	% du RM
H. Bahma[79]	casablanca	2023	12	37%
AdemKoyuncu[78]	Turquie	2023	78	19%
A.Ouardi[57]	Algérie	2020	23	8,6%
Notresérie	Fès	2024	63	6 %

VI. Bilan fonctionnel

Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) apportent de manière non invasive un complément d'éléments indispensables au bilan de toute PID.

1. Test de marche :

Le test de marche de six minutes est une épreuve normalisée d'appréciation de la capacité fonctionnelle d'une personne et consistant à lui faire parcourir en marchant la plus grande distance qu'elle peut dans le temps de six minutes. [67] Tout en monitorant sa saturation.

Dans la série de A.Ouardi, 53% des malades ont présentait une désaturation, sans préciser son degrés, avec raccourcissement du périmètre de marche de moins de 50%.

Dans notre série, 10 cas ont commencé le test avec une $SpO_2 \geq 94\%$ et n'ont pas désaturé. 8 cas ont commencé le test avec une $SpO_2 \geq 94\%$ et ont terminé avec $90\% < SpO_2 < 94\%$. 13 cas ont commencé le test avec $SpO_2 \geq 94\%$ et ont désaturé à moins de 90% mais ils ont arrivé à terminer le test. Et 13 cas ont commencés le test avec une $SpO_2 < 94\%$ et arrêté à 80%.

2. Capacité Vitale Forcée :

La réduction des volumes pulmonaires, notamment de la capacité vitale fonctionnelle (CVF) et de la capacité pulmonaire totale (CPT), caractérise le trouble ventilatoire restrictif au plan fonctionnel.

CVF avant traitement :

Dans notre série, nos 60 malades ont bénéficié d'une spirométrie. Une CVF normale $> 80\%$ chez 9 patients, une $60 < CVF < 80\%$ chez 23 patients, une

CVF < 60% chez 28 patients.

Tableau 22. Comparaison de la CVF avant début du traitement avec une série de la littérature

Auteur	Lieu	Année	N decas	% du Sd restrictif	CVF > 80 %	60 < CVF < 80%	CVF < 60 %
A.Ouardi[57]	Algérie	2020	23	95%	5%	60%	34%
Notresérie	Fès	2024	63	81%	15%	38%	47%

3. Pléthysmographie :

Dans notre série seulement 7 cas de notre série ont bénéficié d'une pléthysmographie, et ceci est dû à la non disponibilité de l'examen actuellement au CHU de Fès. Ils avaient tous un trouble ventilatoire restrictif, mais de sévérité variable. 4 patients avaient un TVR sévère, un patient avait un TVR modéré et un patient avait un TVR léger et un patient n'avait pas de TVR.

4. DLCO :

La mesure de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO), elle reflète l'état de la microcirculation pulmonaire et permet d'évaluer le trouble de l'échange gazeux induit par une pathologie obstructive, restrictive, ou vasculaire pulmonaire. Bien que le trouble ventilatoire restrictif soit la principale conséquence fonctionnelle respiratoire des PID, l'atteinte obstructive associée ou isolée peut aussi s'observer au cours de cette pathologie [76].

Seulement 11 malades de notre série ont bénéficié de la DLCO, et ceci est a la non disponibilité de l'examen actuellement au CHU de Fès. Deux cas

avait une valeur de DLCO $> 70\%$ de la valeur théorique, le reste, soit 9 cas, avaient une DLCO $< 70\%$

Dans la série de Adem Koyuncu[78] turquie en 2023 série de 78 malades DLCO $n = 43 : 88,5 \pm 24,8$ (40– 148)

5. Gazométrie artérielle :

La gazométrie artérielle permet d'apprécier la quantité d'oxygène et de gaz carbonique contenue dans le sang artériel ainsi que son équilibre acido-basique afin d'évaluer l'efficacité des échanges pulmonaires.

L'étude des gaz du sang représente le meilleur moyen d'approche du syndrome bloc alvéolo-capillaire : au début d'une PHS, la PaO₂ de repos est souvent normale mais elle chute à l'exercice en raison de l'épaississement de la membrane alvéolocapillaire. Quand la maladie progresse, on observe une hypoxémie de repos qui s'aggrave à l'effort avec hypocapnie, L'hypercapnie est tardive et constitue un critère de mauvais pronostic.

Dans notre série, 14 malades ont bénéficié des GDS, 7 patients étaient en insuffisance respiratoire chronique au moment du diagnostic.

VII. Bilan de retentissement

1. Échographie Transthoracique:ETT

Dans notre série, l'échocœur a été indiquée chez 14 malades .Elle a montré une HTP modérée chez 05 patients, une valvulopathie dans un cas, et une cardiopathie gauche dans deux cas.

VIII. Bronchoscopie et LBA

1. Bronchoscopie et aspect macroscopique :

La bronchoscopie est un outil majeur dans le diagnostic étiologique des PID. C'est un moyen peu invasif permettant souvent d'éviter la biopsie pulmonaire [77]. Elle peut être appliquée à une maladie pulmonaire diffuse ou localisée avec de bons résultats et peu de complications, est un examen fondamental dans la démarche diagnostique des PHS.

La bronchoscopie souple, sous anesthésie locale ou générale, permet de réaliser différents types de prélèvements : lavage broncho-alvéolaire (LBA), biopsies bronchiques et biopsies transbronchiques.

L'aspect macroscopique dans la PHS est souvent normal, ou révèle une muqueuse inflammatoire non spécifique. [73]

Dans notre série, 46 cas avaient une exploration fibroscopique macroscopiquement normale, 10 cas avaient un aspect inflammatoire à la fibroscopie

2. LBA :

Le lavage broncho-alvéolaire est considéré comme un outil très sensible dans la détection des signes d'alvéolite.

La lymphocytose dans le LBA (définie comme un taux de lymphocytes supérieur à 15 %), très fréquemment retrouvée dans les PHS, joue un rôle primordial dans le diagnostic de la maladie, même si cette caractéristique peut être retrouvée dans d'autres PID telles que la sarcoïdose, la PINS et la pneumonie organisée [21].

Un sondage selon la méthode *Delphi* effectué parmi 45 experts en pathologie interstitielle pulmonaire montrait qu'une lymphocytose au-dessus de 40 % était considérée comme « importante à très importante » dans le diagnostic de PHS [22]. Ceci dit, certains cas de PHS sont souvent décrits avec des lymphocytoses inférieures à cette valeur [23].

Tableau24.Comparaison des résultats du LBA dans différentes séries

Série	Lieu	Année	N de cas	Prédominance	%lymph	%Neutro	%Eosino
S.Haimeur[56]	Marrakech	2020	15	Lymphocytaire dans90%	90%	–	–
A.Ouardi[57]	Algérie	2020	23	Lymphocytaire dans78%	78%	–	–
Notresérie	Fès	2024	63	Lymphocytaire dans75%	75%	18%	1,7%

IX. Prise en charge thérapeutique

Il n'existe pas à ce jour de recommandations internationales pour le traitement de la PHS.

1.Éviction :

L'éviction absolue de l'antigène inducteur est une première étape admise de la prise en charge mais cela n'est pas toujours réalisable vu qu'il n'est pas toujours retrouvé. Le pronostic des patients avec des PHS sans antigène causal mis en évidence apparaît plus défavorable que ceux pour lesquels un antigène a été identifié. Toutefois, l'éviction antigénique semble moins efficace dans les PHS fibrosantes et la fibrose peut progresser même si le sujet n'est plus exposé.

Dans notre série, les patients pour lesquels une exposition a été retrouvée, soit 54 malades, 50 cas ont fait l'éviction, 4 n'ont pas pu la faire (une exposition aux poulets, une exposition aux moisissures).

2.Traitement immunosuppresseur :

i. Corticothérapie générale:

Actuellement, la corticothérapie systémique est néanmoins considérée comme le traitement médical de première ligne en cas de forme sévère hypoxémiante, à une posologie initiale de 0,5 mg/kg/j avec décroissance progressive et mesures préventives associées [8] [63]. Aucun effet majeur en terme d'amélioration de la survie dans les formes fibrosantes n'a cependant été mis en évidence jusqu'ici. Néanmoins ce traitement ne doit pas être présenté comme une alternative à l'éviction antigénique [9].

Une fois le diagnostic de PHS a été confirmé, ont tous commencé la cure de corticothérapie à la dose de 0,75 mg/kg/j mais juste 59 malades qui avaient bénéficiés de corticothérapie.

Tableau 25.Comparaison des effets des CO avec des séries de la littérature

Série	Lieu	Année	N de cas	N de cas ayant reçus la CO	Amélioration après CO	Stabilisation	Aggravation	PDV
H. Bahma[79]	casablanca	2023	12	12	12	0	0	0
A.Ouardi[57]	Algérie	2020	23	23	15	3	2	2
Notresérie	Fès	2024	63	59	47	7	2	3

ii. Autres immunosuppresseurs :

En ce qui concerne les autres traitements immunomodulateurs, les preuves de leur efficacité sont encore plus rares. Deux études rétrospectives mentionnent une efficacité modérée du mycophénolate mofétil ou de l'azathioprine sur la DLCO [35]. Le rituximab pourrait également représenter un traitement de dernier recours de formes graves réfractaires aux autres traitements et semble alors bien toléré [71] [35].

Dans notre série, 2 patients ont commencé le traitement par azathioprine, et ceci après échec de la corticothérapie orale.

On a noté une bonne évolution chez tous les malades.

3. Traitement symptomatique :

i. Oxygénothérapie

Dans les PHS fibrosantes, le syndrome restrictif associé aux troubles de diffusion des gaz induit une hypoxémie fréquemment retrouvée. L'hypoxémie est tout d'abord visible à l'effort lors que la consommation d'O₂ est augmentée, puis au repos dans les cas plus sévères.

Pour pallier à ces hypoxémies, une oxygénothérapie de déambulation (ou oxygénothérapie à l'effort) et/ou de longue durée (au repos et à l'effort) peut être prescrite.

Dans notre série, 7 patients étaient en IRC, mais seulement 3 patients ont eu recours à l'OLD, avec comme indication, une insuffisance respiratoire chronique avec PaO₂ < 60% et une désaturation au repos.

ii. Évolution et complications

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 [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.

iii. Évolution à 2 mois :

Dans notre série, 47 cas ont rapporté une amélioration après début de traitement, 7 cas n'ont pas noté d'amélioration, 2 cas d'aggravation après 2 mois, le reste perdu de vue.

L'évolution clinique était favorable dans 53,2% des formes non fibrosante versus 46,8% dans les formes fibrosante $p= 0,029$.

4.Évolution à 6 mois :

L'évaluation de nos patients à 6 mois était clinique, fonctionnelle et tomodensitométrique.

a. Cliniquement :

Elle a été marquée par la disparition totale des symptômes avec nettoyage radiologique chez 19,5% de nos malades, 69% des malades ont rapporté une bonne amélioration, 7 % un état stationnaire.

L'évolution clinique était favorable dans 47,5% des formes fibrosante versus 52,5% dans les formes non fibrosante mais $p= 0,3$.

b. Fonctionnelle CVF post traitement :

Dans notre série, on note l'amélioration de la CVF après traitement à base de corticothérapie à la dose de 1mg/kg/j.

Tableau26.Évolution de la CVF après début de traitement

	CVF> 80%	60%<CVF<80%	CVF<60%
CVF avant traitement	15%	38%	47%
CVF après traitement	29%	34%	32%

À noter que 55/60 malades de notre série ont bénéficié d'une spirométrie de contrôle, le reste sont PDV après une bonne évolution.

5. Tomodensitométrie :

Pour les 42 malades qui ont bénéficié de la TDM de contrôle, on a noté une nette régression des lésions voire un nettoyage radiologique chez 40% des cas, un aspect sensiblement stable des lésions chez 33% des cas, et une aggravation des lésions radiologiques avec apparition de fibrose chez 30% des cas.

L'évolution scannographique était favorable dans 23,5% des formes fibrosantes versus 76,5% dans les formes non fibrosante mais $p= 0,002$.



CONCLUSION



La PHS est une pathologie très polymorphe dans sa présentation clinique et radiologique et reste probablement sous diagnostiquée, en particulier dans sa forme fibrosante. Le premier enjeu est donc de savoir évoquer le diagnostic afin de ne pas méconnaître les formes récemment évolutives au cours desquelles l'éviction antigénique peut être efficace.

La discussion multidisciplinaire joue un rôle central, tant dans le processus diagnostique que dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de PHS.

Les récentes recommandations de l'*American Thoracic Society* définissent des critères diagnostiques plus précis, dans le but d'aider le clinicien à reconnaître plus facilement les PHS et à les distinguer des autres PID.

La nouvelle classification des PHS, établie sur la distinction entre les formes fibrosantes et non-fibrosantes, mieux corrélées avec l'évolution et le pronostic de la maladie, confirme la tendance actuelle qui consiste à classer les PID selon leur comportement clinique plutôt que selon leur entité nosologique

La TDM-HR, comme pour toutes les PID, est la pierre angulaire de la démarche diagnostique dans la PHS. L'intégration des données radiologiques et du LBA chez un patient exposé peut ainsi permettre d'obtenir un niveau de confiance diagnostique satisfaisant, permettant de sursoir à la biopsie pulmonaire chirurgicale dans certains cas.

La prise en charge thérapeutique se base essentiellement sur l'éviction antigénique en premier, et la corticothérapie en chef de fil des traitements

immunosuppresseurs, qui ont démontré leur efficacité surtout dans les formes non fibrosantes, sans qu'il y ait une stratégie thérapeutique bien déterminée pour la PEC des PHS.

La mise au point récente de nouveaux critères diagnostiques devrait permettre de mieux classer l'atteinte interstitielle et ainsi de pouvoir tester l'efficacité de nouvelles thérapies ciblées notamment antifibrosantes et de redéfinir la stratégie thérapeutique dans cette pathologie.

Recommandations et Réflexions

Certes, il s'agit d'une étude rétrospective que nous avons réalisé avec un nombre réduit de patients (63cas) ce qui ne nous a pas permis une analyse univariée ou multivariée. De même que la classification radiologique utilisée dans notre travail n'est pas la classification actuelle recommandée par l'ATS/ERS/ALAT.

À travers notre étude, nous remarquons que déjà 57% de nos patients sont admis dans un stade de PHS fibrosante que le délai de consultation au sein de notre service était très long, le délai moyen de consultation est très long de 17mois et qu'en cas de diagnostic au stade de PHS fibrosante ou de non identification de l'agent causal, l'évolution se fera vers insuffisance respiratoire chronique malgré l'instauration d'un traitement par des corticoïdes oraux.

De ce fait, si on veut insister sur quelque chose à travers notre étude on insistera sur l'intérêt d'un diagnostic précoce de la maladie. Ce diagnostic précoce ne peut être fait qu'avec :

- Une sensibilisation des patients sur la consultation précoce et l'éviction définitive de l'agent causal en cas de la maladie.
- Une sensibilisation des médecins généralistes et des cardiologues sur les PHS et en l'occurrence sur la pathologie infiltrative en général qui reste malheureusement sous diagnostiquée ou d e diagnostic tardif.
- Une sensibilisation des médecins de travail, pour rester vigilant

sur l'existence de symptômes respiratoires ou d'anomalies fonctionnelles respiratoires évocateurs de la maladie dans des cas d'exposition à risque avant la survenue de formes chroniques.

- ▲ Une sensibilisation des radiologues sur les règles de bonnes pratiques de la TDM thoracique pour une meilleure détection et analyse des anomalies scannographiques
- ▲ Une sensibilisation des pneumologues du secteur privé ou public sur l'intérêt de la discussion de leurs dossiers de pathologies infiltratives de façon multidisciplinaire avec d'autres confrères (pneumologues ,radiologues anatomopathologistes) afin de retenir un diagnostic avec plus d'objectivité et de façon réfléchie sans y avoir recours à des gestes invasifs tel une biopsie pulmonaire.



RÉSUMÉ



RÉSUMÉ

Les pneumopathies d'hypersensibilité (PHS) sont des pneumopathies interstitielles diffuses, représentent un groupe de maladies pulmonaires inflammatoires à mécanisme immunologique liées à l'inhalation répétée d'antigènes (le plus souvent organique) qui déclenchent une réaction inflammatoire dans la paroi alvéolaire, les bronchioles, et l'interstitium chez les sujets qui ont été préalablement sensibilisés.

La nouvelle classification des PHS, établie sur la distinction entre les formes fibrosantes et non-fibrosantes, mieux corrélées avec l'évolution et le pronostic de la maladie que selon leur entité nosologique

Le diagnostic est retenu sur un faisceau d'arguments : l'exposition, une diminution du transfert pulmonaire de CO avec une atteinte interstitielle évocatrice, aspect en verre dépoli, mosaïque, micronodules ou signe de fibrose..., au scanner thoracique, des précipitines sanguines positives, avec une lymphocytose au lavage broncho alvéolaire.

Le traitement repose sur l'éviction antigénique et sur la corticothérapie systémique qui pourrait être nécessaire pour prévenir la progression vers la fibrose pulmonaire dans les formes sévères.

Le pronostic dépend de la durée d'exposition et de l'éviction antigénique, dans les formes chroniques, l'évolution se fait souvent vers la fibrose pulmonaire voir l'insuffisance respiratoire chronique.

Nous allons procéder à une étude rétrospective descriptive des cas de PHS a propos de 63 cas pris en charge au service de pneumologie du CHU Hassan II de Fès, sur une période, allant du janvier 2019 et 31 juillet 2023.

L'objectif de notre étude est de déterminer les facteurs étiologiques des PHS et les différents aspects cliniques et radiologiques ainsi que le profil évolutif.

SUMMARY

Hypersensitivity pneumonitis (HP) is a form of diffuse interstitial lung a group of inflammatory lung diseases with an immunological mechanism related to the repeated inhalation of antigens (most often organic) that trigger an inflammatory reaction in the alveolar wall, bronchioles, and interstitium in subjects who have been previously sensitized.

The new classification of Hypersensitivity pneumonitis, established on the distinction between fibrotic and non-fibrotic forms, better correlated with the evolution and prognosis of the disease than according to their nosological entity.

The diagnosis is based on a number of factors: exposure, a decrease in pulmonary CO transfer with evocative interstitial damage, ground glass appearance, mosaic, micronodules or signs of fibrosis, etc., positive blood precipitates on the thoracic scan, with lymphocytosis in the bronchoalveolar lavage.

Treatment is based on antigenic avoidance and systemic corticosteroid therapy which may be necessary to prevent progression to pulmonary fibrosis in severe forms.

The prognosis depends on the duration of exposure and antigenic avoidance. In chronic forms, the evolution is often towards pulmonary fibrosis or even chronic respiratory failure.

We are going to proceed to a retrospective descriptive study of HP cases managed in the pneumology department of the Hassan II University Hospital

of Fez, over a period, from January 2019 to 31 July 2023.

The objective is to determine the etiological factors of HP and the different clinical and radiological aspects as well as the evolutionary profile.

ملخص

يمثل التهاب الرئة المفرط التحسسي مجموعة من أمراض الرئة الالتهابية ذات آلية مناعية مرتبطة بالاستنشاق المتكرر لمولدات المضادات (غالبًا عضوية) والتي تؤدي إلى التفاعل التهابي في الجدار السنخي، والقصبات الهوائية، والخلالي.

ويرتبط التصنيف الجديد للالتهاب الرئوي التحسسي المفرط الذي يعتمد على التمييز بين الأشكال الليفية وغير الليفية بشكل أفضل مع مسار المرض وتشخيصه من الكيان التصنيفي.

يتم الاحتفاظ بالتشخيص في مجموعة من الحجج: التعرض المتكرر لمولدات المضادات، انخفاض في النقل الرئوي لأحادي أكسيد الكربون معتل فخلال يميز، مظهر زجاجي باهت، فسيفساء، عقيدات دقيقة أو علامة تليف، وما إلى ذلك، على الأشعة المقطعية، ترسبات الدم الإيجابية، مع وجود الخلايا اللمفاوية على مستويات لغسل لقصبات الهوائية.

يعتمد العلاج على تجنب المستضد والعلاج بالكورتيكوستيرويدات الجهازية الذي يكون ضروريًا لمنع تطور التليف الرئوي في الأشكال الشديدة.

يمكن التكهن على حدة المرض عن طريق مدة التعرض للمستضد عدم عن الالتزام بالوقاية منه، في الأشكال المزمنة، غالبًا ما يكون التطور نح والتليف الرئوي أو حتى فشل الجهاز التنفسي المزمن.

سنجريد راسة وصفية بأثر رجعي لحالات التهاب الرئة المفرط التحسسي التي تم علاجها في قسم

الحسن الثاني في فاس، في الفترة الممتدة من فاتح يناير 2019 إلى 31 يوليو 2023

الهدف من دراستنا هو تحديد العوامل المسببة لالتهاب الرئة المفرط التحسسي في سياقنا المغربي والجوانب السريرية والإشعاعية المختلة بالإضافة إلى المظهر التطوري



ANNEXES



N dossier:.....

Fiche exploitation

Pneumopathies d'hypersensibilité, expérience du service de
pneumologie du CHU Hassan II de Fès.

1. Age:.....ans.
2. Sexe :F•M•.
3. Délai de consultation:.....mois, le caractère fibrosant en
fonction du délai de consultation.
4. Motif de consultation:
5. Exposition: •oui. •Non, le caractère
fibrosant en fonction de l'exposition.
6. ATCD généraux: tuberculose •oui.
Non.
Cardiopathie. Oui. •Non. Si
oui laquelle :
Maladie de système : •oui. •Non si
oui, la quelle:
Néoplasie: oui. •Non. Si oui, la quelle :
ATCD de covid: •oui. •Non.
•Hospitalisation pour covid

Autres:.....

7. Symptômes concomitants:
8. Dyspnée: •oui. •Non
9. Toux: •oui. •Non

10. Crépitants: •oui. •Non, le caractère fibrosant en fonction des crépitants.
11. Saturation pulsée enO2:.....%, le caractère fibrosant en fonction de la saturation pulsée.
12. Hippocratisme digital : •oui. •Non, le caractère fibrosant en fonction de hippocratisme digital.
13. Signes d'ICD: •oui. •Non
14. GDS: •fait. •Non fait •si fait, préciser: PaO2:....PaCO2:....
15. Précipitines aviaires: fait. Non fait si fait, positif. Négatif
16. Radio thorax: normale oui •non •.si anormale, précisez:
17. TTM: •fait. •Non fait si fait, valeur :.....
- Le caractère fibrosant en fonction du TTM
18. CVF initial: fait. •Non.
19. DLCO : •fait. •Non fait. Si fait, valeur:...
20. Pléthysmographie: •fait. • Non fait. Si fait, valeur:...
21. Échocœur: •fait. •Non fait. Si fait, interprétation:
22. TDM initiale: •VD. •ZP. •Nodules en VD •Réticulations
•MNCLD. •RM
23. Fibroscopie: faite. Non faite. Aspect macroscopique:....
24. LBA: •faite •non faite Cellularité:....
25. Traitement:
- Corticothérapie. •Oui. •Non Dose
 - Azathioprine (après échec de la cortico)

26. Symptomatique:

OCD: • oui • non. OLD: • oui. • Non Traitement adjuvant de la

Corticothérapie: oui • non

27. Évolution 2 mois: • amélioration. • Stabilisation. Aggravation • PDV

28. Évolution 6 mois: • amélioration. • Stabilisation. Aggravation • PDV

29. TDM de contrôle: faite. • Non faite

Si faite : • nettoyage des lésions. • stabilité de

l'imagerie.

• Apparition des réticulations/RM/fibrose

30. CVF après : • fait. • Non fait. Si fait, valeur:...

31. Éviction: • faite. • Non faite. • Pas d'Agent trouvé



BIBLIOGRAPHIE



- [1] G. Raghu et al., « Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults: An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 202, n°3, p. e36-e69, août 2020, doi: 10.1164/rccm.202005-2032ST.
- [2] P. Chauvin, M. Kerjouan, P. Jégo, S. Jouneau, et A. Lescoat, « [Hypersensitivity Pneumonitis: An update] », *Rev. Med. Interne*, vol. 42, n°11, p. 772-780, nov. 2021, doi: 10.1016/j.revmed.2021.03.333.
- [3] M. Girard, Y. Lacasse, et Y. Cormier, « Hypersensitivity pneumonitis », *Allergy*, vol. 64, n°3, p. 322-334, 2009, doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.01949.x.
- [4] P. M. Leone et L. Richeldi, « Current Diagnosis and Management of Hypersensitivity Pneumonitis », *Tuberc. Respir. Dis.*, vol. 83, n°2, p. 122-131, mars 2020, doi: 10.4046/trd.2020.0012.
- [5] B. Duchemann et al., « Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris », *Eur. Respir. J.*, vol. 50, n° 2, août 2017, doi: 10.1183/13993003.02419-2016.
- [6] Salisbury ML, Gu T, Murray S, et al. Hypersensitivity pneumonitis: radiologic phenotypes are associated with distinct survival time and pulmonary function trajectory. *Chest* 2019;155:699—711.
- [7] Sahin H, Kaproth-Joslin K, Hobbs SK. Pneumopathie d'hypersensibilité. *Semin Roentgénol.* janvier 2019 ; 54 (1):37-43. [[PubMed](#)] [[Liste de références](#)]
- [8] M. Vasakova, F. Morell, S. Walsh, K. Leslie, et G. Raghu, « Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 196, n°6, p. 680-689, sept. 2017, doi: 10.1164/rccm.201611-2201PP.
- [9] E.R. Fernández Pérez, A.M. Kong, K. Raimundo, T.L. Koelsch, R. Kulkarni, et A.L. Cole, « Epidemiology of Hypersensitivity Pneumonitis among an Insured Population in the United States: A Claims-based Cohort Analysis », *Ann. Am. Thorac. Soc.*, vol. 15, n°4, p. 460-469, avr. 2018, doi: 10.1164/annats.201709-1711PP.
- [10] Reich JM. Chirping rales in bird-fancier's lung. *Chest* 1993;104:326—7.
- [11] M. Hamblin, H. Prosch, et M. Vašáková, « Diagnosis, course and

- management of hypersensitivity pneumonitis», *Eur. Respir. Rev. Off. J. Eur. Respir. Soc.*, vol. 31, n°163, p.210169, mars 2022, doi: 10.1183/16000617.0169-2021.
- [12] S. Burgdorf et C. Kurts, « Endocytosis mechanisms and the cell biology of antigen presentation », *Curr. Opin. Immunol.*, vol. 20, n°1, p.89-95, févr. 2008, doi: 10.1016/j.coi.2007.12.002.
- [13] J. D. Colbert, F. M. Cruz, et K. L. Rock, « Cross-presentation of exogenous antigens on MHC I molecules », *Curr. Opin. Immunol.*, vol. 64, p.1-8, juin 2020, doi: 10.1016/j.coi.2019.12.005.
- [14] Lacasse Y, Selman M, Costabel U, et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:952—8.
- [15] V. Cottin et al., « Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases », *Eur. Respir. Rev.*, vol. 27, n°150, déc. 2018, doi:10.1183/16000617.0076-2018.
- [16] « Spectrum of Fibrotic Lung Diseases | NEJM » <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2005230> (consulté le 16 novembre 2022).
- [17] J.H.W. Distler, A.-H. Györfi, M. Ramanujam, M.L. Whitfield, M. Königshoff, et R. Lafyatis, « Shared and distinct mechanisms of fibrosis », *Nat. Rev. Rheumatol.*, vol. 15, n° 12, Art. n° 12, déc. 2019, doi: 10.1038/s41584-019-0322-7.
- [18] Ohtani Y, Saiki S, Sumi Y, et al. Clinical features of recurrent and insidious chronic bird fancier's lung. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:604—10.
- [19] Selman M. Hypersensitivity pneumonitis. In: Schwarz M, King TE Jr. *Interstitial lung disease*, 5th edition. USA: People's Medical Publishing House; 2011. p. 597—625
- [20] Creamer AW, Barratt SL. Prognostic factors in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir Rev* 2020;29(156):190167.

- [21] Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2018;198(5):e44–68.
- [22] O.M.Dias et al., «Computed tomography in hypersensitivity pneumonitis: main findings, differential diagnosis and pitfalls», Expert Rev. Respir. Med., vol. 12, n° 1, p. 5-13, janv. 2018, doi:10.1080/17476348.2018.1395282.
- [23] C.I.S. Silva et al., «Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: Differentiation from Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Nonspecific Interstitial Pneumonia by Using Thin-Section CT », Radiology, vol. 246, n°1, p. 288-297, janv. 2008, doi:10.1148/radiol.2453061881.
- [24] J. Morisset et al., « Identification of Diagnostic Criteria for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. An International Modified Delphi Survey », Am. J. Respir. Crit. Care Med., vol. 197, n°8, p. 1036-1044, avr. 2018, doi:10.1164/rccm.201710-1986OC
- [25] Ohtsuka Y, Munakata M, Tanimura K, et al. Smoking promotes insidious and chronic farmer's lung disease, and deteriorates the clinical outcome. Intern Med 1995;34:966—71.
- [26] Fernández Pérez ER, Swigris JJ, Forssén AV, et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. Chest 2013;144:1644—51.
- [27] A. W. Creamer et S. L. Barratt, « Prognostic factors in chronic hypersensitivity pneumonitis », Eur. Respir. Rev., vol. 29, n° 156, juin 2020, doi: 10.1183/16000617.0167-2019.
- [28] M.L. Salisbury et al., «Hypersensitivity Pneumonitis: Radiologic Phenotypes Are Associated With Distinct Survival Time and Pulmonary Function Trajectory », Chest, vol. 155, n°4, p. 699-711, avr. 2019, doi:10.1016/j.chest.2018.08.1076.
- [29] N. Adderley, C.J. Humphreys, H. Barnes, B. Ley, Z.A. Premji, et K.A. Johansson, « Bronchoalveolar lavage fluid lymphocytosis in chronic hypersensitivity pneumonitis: a systematic review and meta-analysis », Eur. Respir. J., vol. 56, n°2, août 2020,

- doi:10.1183/13993003.00206-2020.
- [30] Barnett J, Molyneaux PL, Rawal B, et al. Variable utility of mosaic attenuation to distinguish fibrotic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2019;54 [1900531].
- [31] A. Gimenez, K. Storrer, L. Kuranishi, M. R. Soares, R. G. Ferreira, et C. A. C. Pereira, « Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis », *Thorax*, vol. 73, n°4, p. 391-392, avr. 2018, doi:10.1136/thoraxjnl-2017-210035.
- [32] F. Morell et al., « Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study », *Lancet Respir. Med.*, vol. 1, n° 9, p. 685-694, nov. 2013, doi: 10.1016/S2213-2600(13)70191-7.
- [33] L. J. De Sadeleer et al., « Effects of Corticosteroid Treatment and Antigen Avoidance in a Large Hypersensitivity Pneumonitis Cohort: A Single-Centre Cohort Study », *J. Clin. Med.*, vol. 8, n°1, Art. n°1, janv. 2019, doi:10.3390/jcm8010014.
- [34] M. L. Salisbury, J. L. Myers, E. A. Belloli, E. A. Kazerooni, F. J. Martinez, et K. R. Flaherty, « Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 196, n°6, p. 690-699, sept. 2017, doi:10.1164/rccm.201608-1675PP.
- [35] C. A. Fiddler, N. Simler, M. Thillai, et H. Parfrey, « Use of mycophenolate mofetil and azathioprine for the treatment of chronic hypersensitivity pneumonitis—A single-centre experience », *Clin. Respir. J.*, vol. 13, n° 12, p. 791-794, 2019, doi: 10.1111/crj.13086.
- [36] J. Morisset et al., « Use of Mycophenolate Mofetil or Azathioprine for the Management of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis », *Chest*, vol. 151, n°3, p. 619-625, mars 2017, doi: 10.1016/j.chest.2016.10.029.
- [37] Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease – Keir

- [38] « –2014 – Respirology – Wiley Online Library ».<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/resp.12214> (consulté le 20décembre 2022).
- [39] M. Ferreira et al., « Efficacy and safety of rituximab in patients with chronichypersensitivity pneumonitis (cHP): A retrospective, multicentric, observationalstudy », *Respir. Med.*, vol. 172, p. 106146, oct. 2020, doi:10.1016/j.rmed.2020.106146.
- [40] Dixon G, Hague S, Mulholland S, et al. Real-world experience of nintedanib for progressive fibrosing interstitial lung disease in the UK. *ERJ Open Res* 2024; 10: 00529–2023 [DOI: 10.1183/23120541.00529–2023]..
- [41] K. R. Flaherty et al., « Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial LungDiseases»,*N.Engl.J.Med.*,vol.381,n^o18,p.1718-1727,oct.2019,doi:10.1056/NEJMoa1908681.
- [42] Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An official AmericanThoracic Society clinical practice guideline: the clinical utilityofbronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lungdisease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1004—14.
- [43] « these29–20.pdf ». Consulté le: 6 février 2023. [En ligne]. Disponible sur:[http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2020/these29–20.pdf](http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2020/these29-20.pdf)
- [44] «RéhabilitationdupatientatteintdeBPCO».
- [45] R.M.Kernet al.,«LungTransplantationforHypersensitivityPneumonitis», *Chest*,vol.147,n^o6,p.1558-1565,juin2015,doi:10.1378/chest.14–1543.
- [46] M. L. Alberti et al., « Comparative survival analysis between idiopathicpulmonaryfibrosisandchronichypersensitivitypneumonitis»,*Pulmonology*,vol.26,n^o1,p.3-9,2020,doi: 10.1016/j.pulmoe.2019.08.007.
- [47] A. Adegunsoye et al., « Phenotypic Clusters Predict Outcomes in a

- Longitudinal Interstitial Lung Disease Cohort », *Chest*, vol. 153, n°2, p. 349-360, févr. 2018, doi: 10.1016/j.chest.2017.09.026.
- [48] K.K. Brown et al., « The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases », *Eur. Respir. J.*, vol. 55, n°6, p. 2000085, juin 2020, doi:10.1183/13993003.00085-2020.
- [49] E.R. Fernández Pérez et al., « Increasing Hypersensitivity Pneumonitis-related Mortality in the United States from 1988 to 2016 », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 199, n° 10, p. 1284-1287, mai 2019, doi: 10.1164/rccm.201807-1258LE.
- [50] Vourlekis JS, Schwarz MI, Cherniack RM, et al. The effect of pulmonary fibrosis on survival in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med* 2004;116:662—8.
- [51] O. I. et al., « Long-term outcomes in chronic hypersensitivity pneumonitis », *Allergy*, vol. 74, n°5, mai 2019, doi:10.1111/all.13692.
- [52] Fireman E, Vardinon N, Burke M, et al. Predictive value of response to treatment of T-lymphocyte subpopulations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1998;11:706—11
- [53] M. S. Lima et al., « Subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis: histopathological patterns and survival », *Respir. Med.*, vol. 103, n°4, p. 508-515, avr. 2009, doi: 10.1016/j.rmed.2008.12.016.
- [54] L. J. De Sadeleer et al., « Impact of BAL lymphocytosis and presence of honeycombing on corticosteroid treatment effect in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a retrospective cohort study », *Eur. Respir. J.*, vol. 55, n° 4, p. 1901983, avr. 2020, doi: 10.1183/13993003.01983-2019.
- [55] S. L. F. Walsh, N. Sverzellati, A. Devaraj, A. U. Wells, et D. M. Hansell, « Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants », *Eur. Radiol.*, vol. 22, n°8, p. 1672-1679, août 2012, doi:10.1007/s00330-012-2427-0.

- [56] P. Wang et al., « Pathologic Findings and Prognosis in a Large Prospective Cohort of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis », *Chest*, vol. 152, n°3, p.502-509, sept. 2017, doi: 10.1016/j.chest.2017.02.011.
- [57] S. Haimeur, S. Aitbatahar, et L. Amro, « L'apport du dosage des précipitines dans le diagnostic de l'alvéolite allergique extrinsèque », *Rev. Mal. Respir. Actual.*, vol. 12, n° 1, p. 236, janv. 2020, doi:10.1016/j.rmra.2019.11.525.
- [58] E. Masson, « Pneumopathies d'hypersensibilité: à propos de 23 cas », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/1342941/pneumopathies-d-hypersensibilite-a-propos-de-23c> (consulté le 17 janvier 2023).
- [59] D.M. Caillaud et al., « Bronchoalveolar lavage in hypersensitivity pneumonitis: a series of 139 patients », *Inflamm. Allergy Drug Targets*, vol. 11, n°1, p. 15-19, févr. 2012, doi: 10.2174/187152812798889330.
- [60] A. Gondouin, P. Manzoni, et J.C. Dalphin, « Pneumopathies d'hypersensibilité: causes cachées », *Mise Au Point*.
- [61] « Clusters of comorbidities in fibrotic hypersensitivity pneumonitis », *Google Docs*. https://docs.google.com/document/d/1t34Zbr56z8QerWkcDIB7q1yl8AQMYfU9vwSL-m-FO7A/edit?usp=drive_web&ouid=102366981901919211484&usp=embed_facebook (consulté le 29 janvier 2023).
- [62] V. Hanak, J. M. Golbin, et J. H. Ryu, « Causes and Presenting Features in 85 Consecutive Patients With Hypersensitivity Pneumonitis », *Mayo Clin. Proc.*, vol. 82, n°7, p. 812-816, juill. 2007, doi: 10.4065/82.7.812.
- [63] De Sadeleer LJ, Hermans F, De Dycker E, et al. Effects of corticosteroid treatment and antigen avoidance in a large hypersensitivity pneumonitis cohort: a single-centre cohort study. *J Clin Med* 2018;8:14.
- [64] Dalphin J-C. Pneumopathie d'hypersensibilité. *EMC - Pneumol* 2016;13(3):1-13 [Article 6-039-E-30]:41.

- [65] Troy LK, Grainge C, Corte TJ, Williamson JP, Vallely MP, Cooper WA, et al. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med* 2020;8(2):171–81.
- [66] «Pneumopathies interstitielles diffuses: corrélation clinico-radiologique», *Revue Médicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2009/revue-medicale-suisse-226/pneumopathies-interstitielles-diffuses-correlation-clinico-radiologique>(consulté le 2 février 2023).
- [67] A.L.Magee, S.M.Montner, A.Husain, A.Adegunsoye, R.Vij, et J.H. Chung, «Imaging of Hypersensitivity Pneumonitis», *Radiol.Clin.North Am.*, vol.54, n°6, p. 1033-1046, nov. 2016, doi: 10.1016/j.rcl.2016.05.013.
- [68] « Test de marche de six minutes », Wikipédia. 28 décembre 2018. Consulté le 3 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Test_de_marche_de_six_minutes&oldid=155236322
- [69] F.Varone et al., «Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis: Diagnosis and Management », *Lung*, vol. 198, n°3, p. 429-440, juin 2020, doi:10.1007/s00408-020-00360-3.
- [70] Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, Sverzellati N, Baughman RP, Wells AU. Pulmonary sarcoidosis. *Lancet Respir Med* 2018;6(5):389–402
- [71] Miller R, Allen TC, Barrios RJ, Beasley MB, Burke L, Cagle PT, et al. Hypersensitivity Pneumonitis A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(1):120–6.

- [72] Ferreira M, Borie R, Crestani B, Rigaud P, Wemeau L, Israel-Biet D, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis (cHP): A retrospective, multicentric, observational study. *Respir Med* 2020; 172: 106146.
- [73] Picard A, Chabrol J, Naccache JM. Les maladies interstitielles pulmonaires. *Rev Mal Respir* 2011; 3, 17–24.
- [74] Maurizio Z, Claudio B, Venerino P, Enrica S, Francesca O, Elisa C, Giuseppe T et al. Diagnostic Imaging of Diffuse Infiltrative Disease of the Lung. *Respiration* 2004; 71: 4–19.
- [75] Y. Lacasse et al., « Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 168, n°8, p. 952-958, oct. 2003, doi:10.1164/rccm.200301-137OC.
- [76] 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.
- [77] Aazri L, Aitbatahar S, Amro L. Profil fonctionnel des pneumopathies infiltratives diffuses, *Rev Maladies Respir*, Volume 12, Issue 1, 2020, Pages 148–149, 10.1513/AnnalsATS.201704-288OC.
- [78] Badri F, Sajiai H, Ait Batahar S, Serhane H, Amro L. Intérêt de la bronchoscopie dans les pneumopathies interstitielles diffuses, *Rev Maladies Respir*, Volume 34, Supplement, 2017, Page A303.
- [79] Koyuncu A, Sarı G, Şims, ek C. Evaluation of cases with hypersensitivity pneumonia: 10 year analysis. *Clin Respir J.* 2023; 17(4):329-338. doi:10.1111/crj.13598
- [80] : M. HAMBLIN ET AL. HYPERSENSITIVITY PNEUMONITIS EUROPEAN RESPIRATORY REVIEW <https://doi.org/10.1183/16000617.0169-2021>