



Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



## REVUE GÉNÉRALE

# Nouveautés dans la prise en charge des pneumopathies d'hypersensibilité

*New developments in the management of hypersensitivity pneumonitis*

L. Michaux<sup>a</sup>, A. Froidure<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Service de pneumologie, cliniques universitaires Saint-Luc, Avenue Hippocrate, 10, 1200 Bruxelles, Belgique

<sup>b</sup> Institut de recherche expérimentale et clinique, université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

Reçu le 3 décembre 2020 ; accepté le 15 mars 2021

## MOTS CLÉS

Pneumopathie d'hypersensibilité ; Pneumopathies interstitielles ; fibrose pulmonaire ; Diagnostic ; Traitement médicamenteux

## Résumé

**Introduction.** — Les pneumopathies d'hypersensibilité (PHS) font partie des pneumopathies interstitielles diffuses les plus courantes. Elles sont caractérisées par une réaction inflammatoire et/ou fibrosante pulmonaire vis-à-vis d'antigènes inhalés.

**État des connaissances.** — Leur hétérogénéité de présentation et l'absence de recommandations internationales rend leur prise en charge complexe. En outre, le traitement actuel, qui repose principalement sur l'évitement de l'antigène causal et les médicaments immunosupresseurs, est moins efficace dans les formes fibrosantes de PHS. Cet article établit une synthèse des dernières données et des nouvelles recommandations de l'American Thoracic Society (ATS) sur le diagnostic des PHS.

**Conclusions.** — Les nouvelles recommandations de l'ATS établissent une approche diagnostique plus précise et plus rigoureuse des PHS. La discussion multidisciplinaire joue un rôle pivot tant dans le diagnostic que dans le traitement de la maladie. Le nintedanib a récemment fait preuve de son efficacité dans les PHS fibrosantes.

**Perspectives.** — Il demeure des incertitudes sur la stratégie thérapeutique à adopter dans les PHS fibrosantes, ce qui souligne le besoin de réaliser des études à grande échelle.

© 2021 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [antoine.froidure@uclouvain.be](mailto:antoine.froidure@uclouvain.be) (A. Froidure).

**KEYWORDS**

Hypersensitivity pneumonitis;  
Interstitial lung diseases;  
Pulmonary fibrosis;  
Diagnosis;  
Drug therapy

**Summary**

**Introduction.** — Hypersensitivity pneumonitis (HP) is one of the most common interstitial lung diseases, characterized by an inflammatory and/or fibrotic reaction to inhaled antigens.

**Background.** — The heterogeneity of presentation and the lack of international guidelines makes management complex. In addition, the current treatment, based on antigen eviction and immunosuppressive drugs, is less effective in the fibrotic forms of HP. This article summarizes the latest data on HP and the new recommendations of the American Thoracic Society (ATS) on the diagnosis of HP.

**Conclusion.** — The new ATS recommendations establish a more precise and rigorous diagnostic approach to HP. Multidisciplinary discussion plays a pivotal role both in the diagnosis and the treatment of the disease. Nintedanib has recently been shown to be effective in fibrotic HP.

**Perspectives.** — Questions remain unanswered about the optimal therapeutic strategy in fibrotic HP, which underlines the need to carry out large-scale studies.

© 2021 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

Les pneumopathies d'hypersensibilité (PHS) sont des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) causées par une réaction immune secondaire à l'inhalation d'antigènes organiques ou inorganiques présents dans l'environnement. 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 [1,2].

L'incidence cumulée de la maladie à un an est estimée entre 1,2 et 1,9 individus sur 100.000 et représente la troisième cause la plus fréquente de PID après la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et les PID associées aux connectivites [3,4].

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 [5,6]. 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 [7]. Ces dernières, de nettement moins bon pronostic, ont une mortalité à 7 ans de 52 % (3). La survie des formes fibrosantes reste néanmoins meilleure que celle de la FPI [5,6].

## Diagnostic

### L'évaluation clinique et l'exposition antigénique

Les symptômes et signes cliniques des PHS incluent la dyspnée, la toux et des sifflements courts inspiratoires

(squawks). Moins fréquemment, peuvent apparaître des râles crépitants, de la cyanose et des symptômes systémiques comme la perte pondérale ou un syndrome grippal [8,9]. 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 [9,10]. Le tabac semble être un facteur protecteur mais péjore le pronostic en cas de survenue de la maladie [11,12].

Les PHS surviennent après une exposition répétée à un ou plusieurs antigènes chez des sujets probablement pré-disposés 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) [14]. 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 [15]. Outre l'identification d'une exposition à l'anamnèse, le dosage des IgG sériques contre des antigènes spécifiques peut apporter des informations précieuses dans le diagnostic différentiel des PHS avec d'autres PID et peut aider le clinicien à identifier l'antigène responsable de la maladie. Néanmoins, certains sujets exposés peuvent avoir des anticorps sans développer la maladie et, inversement, l'absence d'IgG spécifiques ne l'exclut pas [16]. Avec une sensibilité et une spécificité de, respectivement, 83 % et 68 %, les IgG spécifiques sont donc insuffisantes à elles seules pour confirmer ou exclure une PHS [7]. En cas d'incertitude diagnostique ou lorsque l'antigène incriminé n'est pas disponible commercialement, la réalisation de prélèvements dans l'environnement domestique, social ou professionnel du patient peut parfois être d'une aide diagnostique précieuse [7,14].

**Points forts**

Les PHS sont classées en formes fibrosantes et non-fibrosantes. La fibrose conditionne le pronostic de la maladie.

Le caractère aigu ou chronique des symptômes est mal corrélé avec le comportement clinique de la maladie.

Les sources antigéniques sont nombreuses et leur recherche constitue un élément essentiel dans le diagnostic.

Des aspects radiologiques « typique », « compatible » et « indéterminé » de PHS sont maintenant décrits.

La présentation radiologique d'une PHS peut être aspécifique et peut mimer d'autres PID.

L'aspect de trois densités est très évocateur de PHS fibrosante.

**Les critères radiologiques**

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*) [7].

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 centrilobulaires et/ou du piégeage aérien sur les coupes expiratoires) qui permettra d'évoquer, avec un degré de certitude variable, le diagnostic de PHS [7]. 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) [7,17]. 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 « *headcheese sign* » par les anglo-saxons), est très spécifique (93 %) de PHS fibrosante [20]. La Fig. 1 montre deux exemples typiques de PHS non-fibrosante et fibrosante (Fig. 1).

**Points forts**

C'est l'association d'une infiltration fibrosante ou inflammatoire du parenchyme pulmonaire et d'une atteinte des petites voies aériennes qui laissera suggérer le diagnostic de PHS.

**Le lavage broncho alvéolaire (LBA)**

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]. Il n'y a donc pas de seuil de lymphocytose clairement défini permettant de distinguer une PHS d'une autre pneumopathie interstitielle. 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 [24]. 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 [23,25]. Cette année, De Sadeleer et al. dans leur étude rétrospective 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

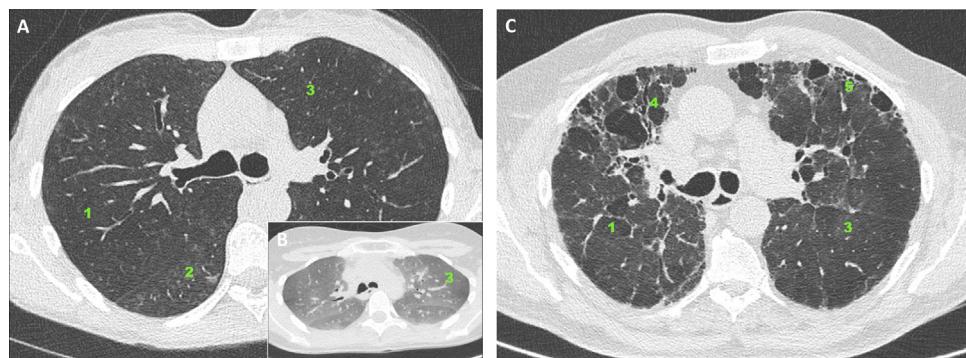
**Tableau 1** En fonction des caractéristiques tomodensitométriques, des aspects « typique » et « compatible » de PHS (pneumopathie d'hypersensibilité) non-fibrosante sont décrits.

PHS non fibrosante	PHS typique	Compatible avec une PHS	Indéterminé pour une PHS
Description	<ul style="list-style-type: none"> <li>–Infiltration du parenchyme</li> <li>–Atteinte des petites voies aériennes</li> <li>–Distribution craniocaudale : diffuse (avec/sans épargne basale)</li> <li>–Distribution axiale : diffuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>–Infiltration du parenchyme ou atteinte des petites voies aériennes isolées ou autres signes non spécifiques de PHS</li> <li>–Distribution craniocaudale : diffuse (ou prédominance lobaire inférieure)</li> <li>–Distribution axiale : diffuse (ou péri-bronchovasculaire)</li> </ul>	Non applicable
Anomalies radiologiques	<p>Atteinte parenchymateuse :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>–Opacités en verre dépoli</li> <li>–Atténuation en mosaïque<sup>a</sup></li> </ul> <p>Atteinte des petites voies aériennes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>–Nodules flous centrolobulaires</li> <li>–Piégeage expiratoire</li> </ul>	<p>Atteinte parenchymateuse :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>–Opacités en verre dépoli</li> <li>–Condensation parenchymateuse</li> <li>–Lésions kystiques pulmonaires</li> </ul> <p>Atteinte des petites voies aériennes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>–Piégeage expiratoire</li> </ul>	Non applicable

<sup>a</sup> L'atténuation en mosaïque signifie, dans ce contexte, des opacités en verre dépoli adjacentes à des zones de parenchyme pulmonaire sain.

**Tableau 2** En fonction des caractéristiques tomodensitométriques, des aspects « typique », « compatible » et « indéterminé » de PHS (pneumopathie d'hypersensibilité) fibrosante sont décrits.

PHS fibrosante	PHS typique	Compatible avec une PHS	Indéterminé pour une PHS
Description	<ul style="list-style-type: none"> <li>–Infiltration fibrosante du parenchyme</li> <li>–Atteinte des petites voies aériennes</li> <li>–Distribution craniocaudale : au hasard (avec/sans épargne basale ou prédominance moyenne)</li> <li>–Distribution axiale : au hasard</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>–Infiltration fibrosante dont l'aspect et la distribution diffèrent de la forme typique</li> <li>–Atteinte des petites voies aériennes</li> <li>–Distribution craniocaudale : possible prédominance lobaire supérieure</li> <li>–Distribution axiale : sous-pleurale ou péri-bronchovasculaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>–Infiltration isolée du parenchyme pulmonaire</li> </ul>
Anomalies radiologiques	<p>Atteinte parenchymateuse :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>–Opacités linéaires irrégulières ou réticulations</li> <li>–Bronchectasies de traction</li> <li>–Rayon de miel</li> </ul> <p>Atteinte des petites voies aériennes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>–Nodules flous centrolobulaires</li> <li>–Piégeage expiratoire</li> <li>–Aspect de trois densités</li> </ul>	<p>Atteinte parenchymateuse :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>–Aspect de PIC certaine.</li> <li>–Opacité étendues en verre dépoli superposées à des signes de fibrose.</li> </ul> <p>Atteinte des petites voies aériennes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>–Nodules flous centrolobulaires.</li> <li>–Piégeage expiratoire, aspect de trois densités</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>–Aspect de PIC certaine</li> <li>–Aspect de PIC probable</li> <li>–Aspect de PIC indéterminée</li> <li>–Aspect de PINS fibrosante</li> <li>–Aspect de pneumonie organisée</li> <li>–Aspect scanner indéterminé</li> </ul>



**Figure 1.** Exemples de pneumopathie d'hypersensibilité non-fibrosante (A, B) et fibrosante (C). Dans le premier cas, le scanner montre un verre dépoli assez diffus (1), des nódulos centrolobulaires (2) avec des zones d'atténuation qui signent un trappage (ou piégeage) d'air (3). Ce trappage peut être accentué si on réalise des coupes expiratoires (panneau B). Le panneau B montre un cas typique de pneumopathie d'hypersensibilité fibrosante, avec lésions en verre dépoli (1) et trappage (3), mais aussi des bronchiectasies par traction (4) et des kystes en rayon de miel (5).

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 [26].

### Points forts

Une lymphocytose dans le LBA est suggestive de PHS, même si celle-ci peut se retrouver dans d'autres PID.

Des seuils élevés de lymphocytose dans la PHS augmentent la spécificité diagnostique au détriment de la sensibilité. Ceux-ci pourraient nous apparaître plus utiles en pratique clinique pour distinguer les PHS des autres PID.

Des seuils élevés de lymphocytose pourraient être prédictifs d'une réponse à la corticothérapie.

### L'histologie

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 [7]. Il existe trois façons d'obtenir du tissu pulmonaire dans la PHS : les biopsies transbronchiques (BTB), les cryobiopsies transbronchiques (CBTB) et la biopsie pulmonaire chirurgicale (BPC). Bien que leur rendement diagnostique soit mauvais, les BTB ont l'avantage d'être disponibles dans la plupart des institutions hospitalières et d'être peu coûteuses. Elles sont cependant associées à un risque significatif de pneumothorax (10 %). L'ATS suggère de réserver les BTB à la confirmation du diagnostic de PHS non-fibrosante [7]. Du fait de la quantité plus importante de tissu pulmonaire prélevé et de la quantité moindre d'artefacts d'écrasement, les CBTB permettent d'aboutir à des diagnostics histologiques plus fiables dans les pneumopathies interstitielles diffuses. L'étude « COLDICE » a montré une très bonne concordance histopathologique

et diagnostique (en discussion multidisciplinaire) entre les CBTB et la BPC. On estime qu'approximativement 20 % des patients bénéficiant des CBTB auront quand même besoin d'une BPC [27–29]. Par rapport à cette dernière, la morbi-mortalité semble moins importante avec les CBTB [28]. L'ATS suggère d'y recourir dans la mise au point diagnostique des PHS fibrosantes car le rendement des BTB, dans cette situation, est très faible. Les recommandations américaines suggèrent par ailleurs de réaliser une BPC en dernier recours, lorsque les autres techniques de prélèvement n'ont pas pu aboutir à un diagnostic fiable [7].

La PHS, fibrosante ou non-fibrosante, est définie histologiquement par une combinaison de plusieurs critères [7] :

- une pneumopathie interstitielle centrée sur les voies aériennes avec un aspect de PINS cellulaire (lymphocytaire) ou fibrosante ;
- une bronchiolite cellulaire lymphocytaire ou fibrosante avec métaplasie péri-bronchiolaire ;
- des granulomes de petite taille, mal organisés et non nécrosants ;
- absence de critère histologique évoquant un diagnostic alternatif.

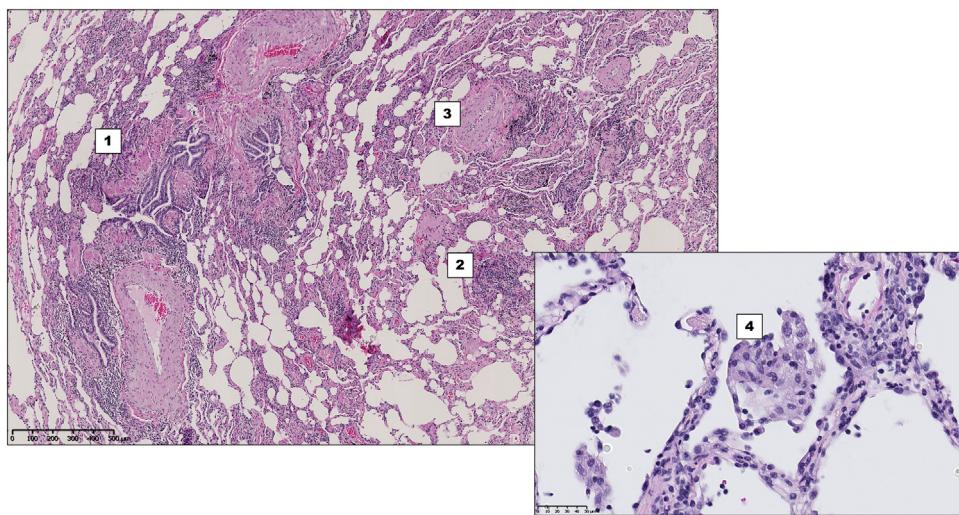
Comme pour les aspects radiologiques, les nouvelles recommandations de l'ATS distinguent, à l'aide d'une combinaison de ces critères, des aspects de PHS « typique », « compatible » ou « indéterminé » [7]. La Fig. 2 montre un aspect histologique assez typique de PHS fibrosante sur une pièce de biopsie chirurgicale (Fig. 2).

### Points forts

Dans la mise au point histologique des PHS, il est suggéré de réaliser des BTB dans les formes non-fibrosantes et des cryobiopsies transbronchiques dans les formes fibrosantes. La biopsie pulmonaire chirurgicale est effectuée en dernier recours.

Une atteinte centrée sur les voies aériennes, des signes de bronchiolite et des granulomes de petite taille constituent les principaux critères histologiques de PHS.

Des aspects histologiques « typique », « compatible » et « indéterminé » de PHS sont actuellement décrits.



**Figure 2.** Aspect histologique de PHS fibrosante. A faible grossissement, on remarque des remaniements assez diffus [1], avec formation de follicules lymphoïdes [2]. Il existe des signes de fibrose centrée sur les voies aériennes [3]. A fort grossissement, on met en évidence des granulomes « jeunes », en formation [4].

## L'établissement d'un diagnostic

Le diagnostic d'une PHS requiert le recours à la discussion multidisciplinaire (DMD). Il repose sur l'association de trois grands critères : l'identification d'une exposition à un antigène (avec l'aide ou non des IgG spécifiques), l'aspect du parenchyme pulmonaire au scanner thoracique et la lymphocytose dans le LBA avec ou sans critères histopathologiques associés. Lorsqu'il existe une exposition antigénique claire, un scanner typique et une lymphocytose dans le LBA, le diagnostic de PHS peut être posé avec un haut degré de certitude et il n'y a pas lieu de recourir à la biopsie pulmonaire. Dans d'autres cas et en particulier dans les PHS fibrosantes, l'exposition est moins souvent identifiée, le scanner est moins spécifique et la lymphocytose n'est pas toujours présente dans le LBA. C'est dans ce cas de figure que la distinction entre PHS fibrosante et FPI est complexe. Face à cette incertitude diagnostique, la DMD joue un rôle central et permettra de guider la prise en charge ultérieure. Elle doit regrouper au minimum un pneumologue, un radiologue thoracique et un pathologiste experts des pathologies interstitielles. 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. 3). 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 [7].

## Traitements

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 grande majorité, sur des études rétrospectives.

### Points forts

Les critères diagnostiques incontournables de PHS sont l'exposition antigénique, la lymphocytose dans le LBA et l'aspect typique du scanner thoracique. S'ils sont tous présents, les prélèvements histologiques ne sont pas nécessaires.

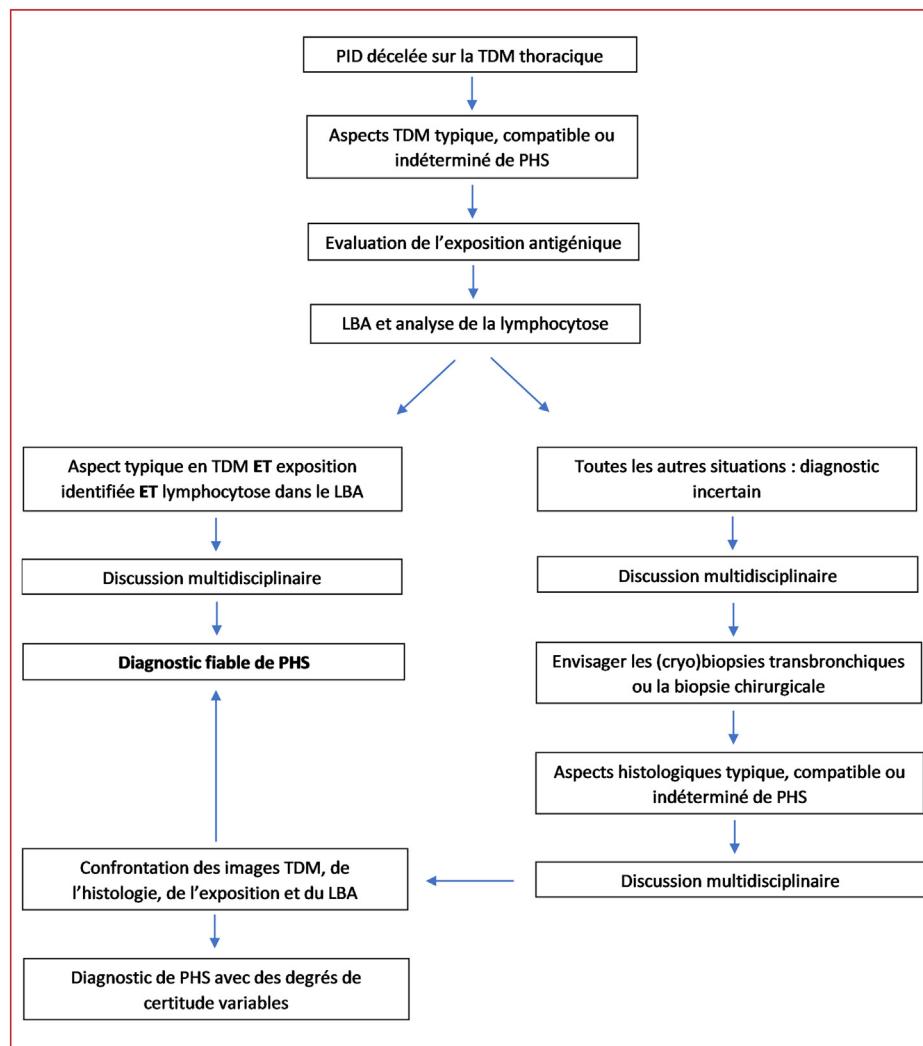
En fonction de ces critères, le diagnostic est établi avec des niveaux de certitude différents.

La principale difficulté diagnostique réside dans la distinction entre la PHS fibrosante et la FPI.

La DMD valide le diagnostic de PHS et guide la prise en charge.

La première étape du traitement consiste à identifier et faire l'évitement de l'antigène responsable de la maladie 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'évitement antigénique semble moins efficace dans les PHS fibrosantes et la fibrose peut progresser même si le sujet n'est plus exposé [15,30,31].

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 après 8 semaines de traitement par corticoïdes. Aucun impact sur la mortalité n'a pu être démontré [32]. L'efficacité des corticoïdes semble aussi dépendre du type de PHS : De Sadeleer et al., dans leur étude rétrospective portant sur 202 patients, ont pu démontrer une amélioration significative de la fonction respiratoire dans les formes non-fibrosantes alors que ce bénéfice n'était pas présent dans les formes fibrosantes [30]. Comme pour le traitement par corticoïdes, il y a peu de données sur l'efficacité du mycophénolate mofétil et de



**Figure 3.** Arbre décisionnel du diagnostic de pneumopathie d'hypersensibilité, adapté des recommandations de l'American Thoracic Society [7]. PID: pneumopathie interstitielle diffuse; TDM: tomodensitométrie; PHS: pneumopathie d'hypersensibilité; LBA: lavage broncho-alvéolaire.

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 mofetyl 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 [33,34]. Dans une étude rétrospective récente, le traitement par léflunomide est associé à une amélioration significative de la CVF à 12 mois et un effet d'épargne cortisonique mais au prix d'effets secondaires. Les formes fibrosantes de PHS, définies, dans cette étude, par un pourcentage de fibrose d'au moins 20 % sur le scanner, n'ont pas répondu au traitement [35]. Finalement, le rituximab a récemment été évalué dans une série de 20 patients atteints de PHS en grande majorité fibrosantes et non-répondeurs aux traitements standards. À 6 mois de traitement, un ralentissement du déclin de la CVF était observé [36]. Récemment, l'efficacité d'un antifibrosant a été évaluée en dehors de la FPI et notamment dans

les formes fibrosantes de PHS. L'essai clinique randomisé *INBUILD* a démontré, par rapport au placebo, une réduction significative du déclin annuel de la CVF dans des PID fibrosantes traitées par nintedanib, un inhibiteur intracellulaire de la tyrosine kinase. Parmi les 663 patients inclus dans l'étude, il y avait 173 PHS fibrosantes, ce qui constitue le plus gros sous-groupe de l'étude [37]. Cette étude ouvre donc la voie à l'utilisation prochaine des antifibrosants dans les PID en dehors de la FPI.

Il subsiste, néanmoins, encore des questions sur la place du traitement immunsupresseur et antifibrosant dans les PHS fibrosantes : faut-il faire l'impasse sur les corticoïdes et mettre en place directement un antifibrosant ? Faut-il initier une corticothérapie initiale avec ou sans traitement cytotoxique pour enrayer un éventuel processus inflammatoire actif et commencer en seconde intention le nintedanib ? Se dirige-t-on vers des traitements immunsupresseurs et antifibrosants concomitants ? Au total, l'étude *INBUILD* ouvre la voie à d'autres études de large échelle sur l'évaluation des traitements de la PHS.

**Points forts**

L'efficacité des immunosuppresseurs dans le PHS est soutenue par de faibles preuves et aucun effet sur la mortalité n'a pu être démontré.

Les corticoïdes semblent peu efficaces dans les PHS fibrosantes.

Les traitements cytotoxiques semblent surtout bénéfiques en termes de réduction des effets secondaires liés à la corticothérapie.

Comme dans la FPI, le nintedanib réduit le déclin de la CVF dans les PHS fibrosantes.

Lorsque l'exposition antigénique est établie, que la présentation radiologique est typique et qu'une lymphocytose est décelée dans le LBA, le diagnostic de la maladie peut se faire avec un haut degré de certitude sans recours à la biopsie pulmonaire. Dans les autres situations, ces éléments diagnostiques devront être confrontés à des résultats histopathologiques.

Des données récentes démontrent l'efficacité du nintedanib dans la PHS fibrosante. Toutefois, il n'existe actuellement aucune recommandation sur la prise en charge thérapeutique des PHS.

## Conclusion

Le diagnostic de PHS est complexe du fait de l'hétérogénéité des présentations cliniques, radiologiques et histologiques de la maladie. La distinction entre PHS fibrosante et FPI est souvent difficile, d'autant que ces deux maladies ont des caractéristiques radiologiques et histologiques communes. Dès lors 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 [38,39].

La corticothérapie et l'évitement antigénique ont surtout démontré leur efficacité dans la PHS non-fibrosante alors que de récentes preuves montrent que le nintedanib réduit le déclin de la fonction respiratoire dans les formes fibrosantes. Malgré cela, il subsiste beaucoup d'interrogation sur la stratégie thérapeutique à mener dans les PHS, ce qui souligne le besoin d'études menées à large échelle. Enfin, de récentes découvertes sur le lien entre certains variants génétiques et marqueurs d'auto-immunité [40] et entre la longueur des télomères et la réponse au mycophénolate mofétyl [41] ouvrent la voie à un traitement personnalisé, tenant compte des différences génotypiques des patients.

**Points essentiels**

Toute suspicion diagnostique de PHS nécessite la réalisation d'un scanner thoracique de haute résolution avec coupes expiratoires, la recherche minutieuse d'une exposition antigénique et le recours au LBA.

Les PHS sont actuellement différencierées par des signes tomodensitométriques et/ou histopathologiques de fibrose pulmonaire. Celle-ci conditionne le pronostic de la maladie.

La discussion multidisciplinaire doit jouer un rôle central dans la prise en charge de cette affection.

## Remerciements

Les auteurs remercient le professeur Benoit Ghaye et le docteur Delphine Hoton pour leur avoir fourni les images radiologiques et histologiques qui illustrent cet article.

## Déclaration de liens d'intérêts

AF : Honoraires d'orateur et de consultance : Roche, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Chiesi ; Financements de recherche : Roche, Boehringer Ingelheim.

## Références

- [1] Hisauchi-Kojima K, Sumi Y, Miyashita Y, et al. Purification of the antigenic components of pigeon dropping extract, the responsible agent for cellular immunity in pigeon breeder's disease. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1158–65.
- [2] Morell F, Jeanneret A, Aiache JM, et al. Leukocyte migration inhibition in farmer's lung. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:405–9.
- [3] Fernández Pérez ER, Kong AM, Raimundo K, et al. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: a claims-based cohort analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:460–9.
- [4] Biglia C, Ghaye B, Reyhler G, et al. Multidisciplinary management of interstitial lung diseases: a real-life study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2019;36:108–15.
- [5] 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.
- [6] Mooney JJ, Elicker BM, Urbania TH, et al. Radiographic fibrosis score predicts survival in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2013;144:586–92.
- [7] Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:e36–69.
- [8] Reich JM. Chirping rales in bird-fancier's lung. *Chest* 1993;104:326–7.
- [9] Lacasse Y, Selman M, Costabel U, et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:952–8.
- [10] 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.

- [11] Selman M. Hypersensitivity pneumonitis. In: In: Schwarz M, King TE Jr. *Interstitial lung disease*, 5th edition. USA: People's Medical Publishing House; 2011. p. 597–625.
- [12] 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.
- [13] Planté-Bordeneuve T, Gilbert O, Latinne D, et al. Familial hypersensitivity pneumonitis triggered by *Cladosporium herbarum* exposure during carpooling. *ERJ Open Res* 2020;6.
- [14] Quirce S, Vandenplas O, Campo P, et al. Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper. *Allergy* 2016;71:765–79.
- [15] 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.
- [16] Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, et al. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia. Where we stand and where we need to go. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:690–9.
- [17] Silva CI, Müller NL, Lynch DA, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology* 2008;246:288–97.
- [18] Tokura S, Okuma T, Akira M, et al. Utility of expiratory thin-section CT for fibrotic interstitial pneumonia. *Acta Radiol* 2014;55:1050–5.
- [19] Miller Jr WT, Chatzkel J, Hewitt MG. Expiratory air trapping on thoracic computed tomography. A diagnostic subclassification. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:874–81.
- [20] 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].
- [21] Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1004–14.
- [22] Morisset J, Johannson KA, Jones KD, et al. Identification of diagnostic criteria for chronic hypersensitivity pneumonitis: an international modified Delphi survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:1036–44.
- [23] 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.
- [24] Adderley N, Humphreys CJ, Barnes H, et al. Bronchoalveolar lavage fluid lymphocytosis in chronic hypersensitivity pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2020;56 [2000206].
- [25] 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.
- [26] De Sadeleer LJ, Hermans F, De Dycker E, 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* 2020;55 [1901983].
- [27] Bondu B, Pieters T, Alexander P, et al. Role of transbronchial lung cryobiopsies in diffuse parenchymal lung diseases: interest of a sequential approach. *Pulm Med* 2017;2017 [6794343].
- [28] Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, et al. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature. *Respiration* 2016;91:215–27.
- [29] Troy LK, Grainge C, Corte TJ, et al. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med* 2020;8:171–81.
- [30] 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.
- [31] Leone PM, Richeldi L. Current diagnosis and management of hypersensitivity pneumonitis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2020;83:122–31.
- [32] Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:3–5.
- [33] Morisset J, Johannson KA, Vittinghoff E, et al. Use of mycophenolate mofetil or azathioprine for the management of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2017;151:619–25.
- [34] Adegunsoye A, Oldham JM, Fernández Pérez ER, et al. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res* 2017;3 [00016–2017].
- [35] Noh S, Yadav R, Li M, et al. Use of leflunomide in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *BMC Pulm Med* 2020;20:199.
- [36] Ferreira M, Borie R, Crestani B, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis (cHP): A retrospective, multicentric, observational study. *Respir Med* 2020;172 [106146].
- [37] Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718–27.
- [38] Ryerson CJ. Lumpers versus splitters: What to do with suspected idiopathic pulmonary fibrosis? *Respirology* 2019;24:300–1 [Editorial].
- [39] Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, et al. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J* 2018;51 [1800692].
- [40] Buendía-Roldán I, Santiago-Ruiz L, Pérez-Rubio G, et al. A major genetic determinant of autoimmune diseases is associated with the presence of autoantibodies in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2020;56 [1901380].
- [41] Adegunsoye A, Morisset J, Newton CA, et al. Leukocyte Telomere Length and Mycophenolate Therapy in Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Eur Respir J* 2021;57 [2002872].