



DEPARTEMENT DE MEDECINE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

Thème :

*Profil épidémiologique et radio clinique des patients
atteint des pneumopathies d'hypersensibilité pris en
charge au service de pneumologie CHU Tlemcen .*

Présenté par :

Dr .YAHYAOUI Fatima Zohra Kawter
Dr.ZEMMOUR Ahlem Djihene

Dr.MEZIANI Ahlem
Dr.ZOUAOUI Lamia

Encadreur

Dr DJENFI Aboubakr Maitre-assistant en Pneumo phtisiologie

Sommaire

i) Introduction

(1) Définition et généralités sur les PHS

(a) Agents étiologiques

(b) Formes cliniques

(c) Facteurs de risque

(2) Epidémiologie

(3) Physiopathologie

(4) Diagnostic et paraclinique

(a) Critères diagnostique majeurs

(b) Critères diagnostiques simplifiés selon Lacasse

(c) .Tests spécifiques

Tests de provocation respiratoire :

Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) :

(a) Imagerie :

Radiographie de thorax :

Tomodensitométrie thoracique :

(a) Biopsie

(a) Autres examens

(b) Le diagnostic sérologique

(g)1. L'immuno - précipitation

(g)2. Les tests immuno-enzymatiques

Diagnostic différentiel

Le traitement

1 Eviction antigénique

2 Corticothérapie :

3 Autres immunosuppresseurs :

4. Mesures associées, éducation thérapeutique et modification du mode de vie

5. Séquelles et évolution de la maladie

La maladie du Poumon de Fermier (PDF)

Historique de la maladie du Poumon de Fermier

Epidémiologie

Liste des tableaux et des figures

Tableaux

Tableau 01 : situations professionnelles les plus exposantes à la PHS.

Tableau 02 : types de professions occupée par nos patients.

Tableau 03 : signes cliniques révélateurs des PHS.

Tableau 04 : délai moyen avant consultation

Figures

Figure 1 : Coupe de tomodynamométrie thoracique chez un porteur de PHS. Aspect typique d'opacités en verre dépoli (Source : (Deschênes et al.) (2012))

Figure 2 : Exemple d'une bande d'électrosynérèse sur acétate de cellulose

Figure 3 : Schéma de la dynamique et de l'évolution possible des PHS, inspiré de (Bourke et al., 2001)

Figure 4 : Fluide de coupe projeté sur une pièce métallique en cours d'usinage. (Source : J.B. Murat©)

Figure 5 : Observation de *M. immunogenum* en microscopie optique coloration de Gram, objectif x (Source : J.B. Murat©)

Figure 6 : Colonies de *M. immunogenum* sur milieu gélosé Mueller-Hinton, incubation à 30°C pendant 12 jours (Source : J.B. Murat©)

Liste des abréviations

- ABPA : Aspergillose Broncho Pulmonaire Allergique
- ADN : acide désoxyribonucléique
- AUC : Aire sous la courbe (Area Under the Curve)
- BALISA: Biotin-Avidin Linked ImmunoSorbent Assay
- BCIP : 5-bromo-1-chloro-3-indoyl phosphate
- BET : Bromure d'ethidium
- BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
- BSA : Bovine Serum Albumine
- DD : Double Diffusion
- DELFIA®: Dissociation-Enhanced Lanthanide Fluorescent Immuno Assay
- DHD : Dihydrolipoyl déshydrogénase
- DLco : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
- dNTP : désoxyribonucléotides triphosphates
- DO: Densité optique
- EDTA : acide éthylène diamine tétraacétique
- ELISA: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
- ES : Electrosynérèse sur acétate de cellulose
- G6Pi : Glucose-6-phosphate isomerase
- GLPV : Glu/Leu/Phe/Val déshydrogénase
- HPLC: High-performance liquid chromatography
- IFA : ImmunoFluorescent Assay
- IgG / IgA / IgE / IgM : Immunoglobuline G / Immunoglobuline A /E/M
- IPTG : isopropyl β -D-1-thiogalactopyranoside
- LB: milieu Luria Bertoni
- LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire
- NADfd : NAD-dependent formate déshydrogénase
- NBT: Nitroblue tetrazolium chloride
- ORF : Open Reading Frame
- PBS: Phosphate buffered saline
- PCR: Réaction de polymérase en chaîne / *Polymerase chain reaction*
- PDF : Poumon de Fermier

- PDM : Poumon de Mécanicien
- PHS : Pneumopathies d'hypersensibilité
- ROC : *Reicever Operating Characteristics*
- SDS-PAGE : *Sodium Dodecyl Sulfate PolyAcrylamide Gel Electrophoresis*
- TBS : Tris buffered Saline
- TEA : Témoins exposés asymptotiques
- TTB : TBS-Tween-BSA
- UFC : Unité Formant Colonie
- UV : Ultra violet

i) Introduction

Les pneumopathies d'hypersensibilité ou alvéolites allergiques extrinsèques sont dues à l'inhalation répétée de particules organiques principalement d'origine fongique et bactérienne. Cette maladie est souvent une maladie professionnelle. L'un des critères diagnostiques est réalisé par la recherche d'anticorps sériques précipitants (précipitines), par les méthodes classiques que sont la double diffusion et l'électro synérèse sur acétate de cellulose. Ces techniques sont performantes en diagnostic de routine, mais leur réalisation n'est pas standardisée, entre autre du fait de l'utilisation d'extraits antigéniques totaux produits dans chaque laboratoire de façon artisanale. L'utilisation d'antigènes recombinants produits de manière standardisée pour la mise au point de technique ELISA, sensible et rapide, dont la lecture automatisée est indépendante de l'expérimentateur, devrait permettre la standardisation du diagnostic sérologique des PHS.

L'objectif de cette mémoire est d'améliorer et de standardiser le diagnostic des pneumopathies d'hypersensibilité industrielles et agricoles, par la caractérisation cliniques, anamnestiques et scénographiques. Cette amélioration est importante pour un dépistage fiable et plus rapide de la maladie, afin de mettre en place une meilleure prise en charge des patients.

Ce travail de mémoire porte principalement sur deux pneumopathies d'hypersensibilité : la maladie du poumon de fermier (PDF) et la maladie du poumon de mécanicien (PDM).

Le PDF atteint les agriculteurs en contact avec des fourrages moisissus. Historiquement, la première espèce mise en cause a été l'actinomyète *Saccharopolyspora rectivirgula*, mais d'autres espèces fongiques et bactériennes sont impliquées de manière plus ou moins importante selon les pays, les conditions climatiques et les pratiques agricoles.

(1) Définition et généralités sur les PHS

Les pneumopathies d'hypersensibilité (PHS) ou alvéolites allergiques extrinsèques sont des syndromes complexes résultants d'une réponse immunitaire exagérée suite à l'inhalation d'un antigène auquel le sujet a préalablement été sensibilisé. Les complexes immuns formés par la combinaison antigènes-anticorps se déposent dans les tissus alvéolaires et ont pour conséquences une inflammation et des lésions tissulaires (Kirchner, 2002). La maladie est caractérisée par l'accumulation de lymphocytes au niveau alvéolaire, la formation de granulome et la fibrose (Selman et al., 2010). Les PHS peuvent être très invalidantes et évoluer vers une insuffisance respiratoire chronique. Il n'existe pas de traitement efficace et la seule option thérapeutique demeure l'éviction antigénique ou la réduction du niveau d'exposition.

Les PHS ne surviennent que chez une petite proportion de personnes exposées, ce qui suggère la mise en jeu d'interactions complexes entre des cofacteurs environnementaux et génétiques (Fink et al., 2005). Les PHS sont des maladies de type allergique dans lesquelles le rôle des facteurs d'exposition est majeur. Ces facteurs de risques environnementaux incluent la concentration en antigène, la durée de l'exposition, la fréquence de l'exposition, la taille des particules, les caractéristiques des particules (capacité à induire la réponse immunitaire), l'utilisation de masques de protection, la variabilité des tâches et la prédisposition génétique. Ces facteurs peuvent influencer la durée de la maladie, sa sévérité, sa prévalence.

(a) Agents étiologiques

Les antigènes responsables de la survenue des PHS sont des particules d'origine très diverses : micro-organismes, protéines animales, composés chimiques et médicaments. Il semble que les substances antigéniques répondent à certains critères généraux communs : ils doivent être « respirables » donc ne pas dépasser une taille d'environ 3 à 5 microns (de cette manière ils peuvent atteindre les alvéoles), être résistants à l'épuration mucociliaire, être capable de fixer le complément et d'agir comme adjuvant pour induire la réponse immunologique par la production d'IgG (Bourke et al., 2001; Dalphin, 2001). Sur cette base une multitude d'antigènes de nature différente peuvent être impliqués dans les PHS, non seulement des micro-organismes mais aussi des protéines animales, des substances chimiques

ou bien encore des endotoxines (comme c'est le cas dans l'industrie du coton) (Omland, 2002).

Les antigènes les plus souvent en cause sont les protéines aviaires (dont la mucine, une glycoprotéine responsable du Poumon d'éleveurs d'oiseaux, la plus fréquente des PHS (American Thoracic Society, 1998) et les bactéries, notamment les actinomycètes (*Saccharopolyspora rectivirgula*, *Thermoactinomyces vulgaris* pour le PDF) et les mycobactéries (*Mycobacterium immunogenum* pour le PDM, *M. avium* pour le Poumon du jacuzzi). Les champignons sont aussi fréquemment impliqués, en particulier les mucorales (*L. corumbifera*) et le genre *Aspergillus* (*Aspergillus* du groupe *glaucus* (notamment le stade sexué *Eurotium amstelodami*), *A. fumigatus*, *A. umbrosus*...) dans la maladie du poumon de fermier. Ainsi les alvéolites extrinsèques sont parfois classées dans les aspergilloses d'origine allergique. Cependant un grand nombre d'autres genres de champignons et bactéries peuvent être responsables des mêmes symptômes, dans des situations professionnelles très variées : *Penicillium* pour la maladie des fromagers, *Rhizopus* pour la maladie des scieurs de bois, etc... (Roussel et al., 2006). Un grand nombre de PHS sont des maladies professionnelles (Dalphin, 2003; Roussel et al., 2005a; Roussel et al., 2011). La maladie du poumon de fermier, liée à l'inhalation des micro-organismes présents dans les fourrages, est la 2^{ème} PHS par ordre de fréquence après la maladie du poumon d'éleveurs d'oiseaux (American Thoracic Society, 1998). Mais avec l'évolution du mode de vie et l'augmentation du temps libre, des cas liés à des activités de loisirs commencent à apparaître (aquariophilie, joueur de saxophone, fabrication de mouches pour la pêche, utilisation de jacuzzis ou saunas) (Dalphin, 2003; Dalphin et al., 2009a; Metzger et al., 2010).

En outre, il existe de très nombreuses PHS en fonction de la nature de l'antigène en cause et de nouveaux agents étiologiques sont continuellement découverts (Agache and Rogozea, 2013; Marvisi et al., 2012).

(b) Formes cliniques

La présentation clinique des PHS est classiquement classée en 3 formes : aiguë, subaiguë et chronique (Girard et al., 2009b; Richerson et al., 1989).

La **forme aiguë** est caractérisée par un syndrome pseudo-grippal avec fièvre, frissons, myalgies, céphalée, nausée, apparaissant 2 à 9 h après l'exposition. Les symptômes respiratoires (toux, dyspnée) sont fréquents, mais pas constants. La présence de râles crépitants est constante et leur absence élimine le diagnostic. Les symptômes s'amendent habituellement en quelques jours, mais si l'exposition perdure, les épisodes de récurrence sans phénomène de tolérance ont tendance à s'aggraver avec une altération de l'état général.

La **forme subaiguë** apparaît progressivement en quelques semaines. La dyspnée, la toux et l'altération de l'état général sont au premier plan. La relation avec l'exposition est moins flagrante que dans la forme aiguë, mais les signes s'aggravent souvent au contact antigénique. Les râles crépitants sont constants. L'évolution peut se faire en quelques semaines vers un tableau d'insuffisance respiratoire grave, nécessitant une hospitalisation en urgence.

La **forme chronique** aboutit de façon sournoise, en plusieurs années, à une insuffisance respiratoire chronique, avec toux et dyspnée. La fatigue et la perte de poids sont les symptômes prédominants.

Cette classification en trois formes est ancienne et basée essentiellement sur le mode d'installation du tableau, elle ne reflète pas vraiment des catégories de patients avec des présentations cliniques différentes. Une classification en deux présentations clinico- radiologiques distinctes a été proposée plus récemment (Lacasse et al., 2009):

- **La PHS de type 1** est caractérisée par la récurrence des symptômes généraux (malaise, frisson) apparaissant quelques heures après l'inhalation de l'antigène, et où la radiographie thoracique peut être normale ;
- **La PHS de type 2** fait suite à une exposition prolongée, et on observe plus fréquemment des anomalies gazométriques et fonctionnelles (hypoxémie, trouble ventilatoire restrictif et/ou obstructif) et une fibrose sur les images tomographiques à haute résolution.

(c) Facteurs de risque

- par l'EAACI décrivant la PHS comme : » une pathologie immunologique pulmonaire avec des conséquences et des présentations cliniques variées , résultant d'une inflammation lymphocytaire et fréquemment granulomateuse ; des bronches périphériques , alvéoles et tissu interstitiel adjacent , en relation avec une réaction allergique non igE médiée vis-à-vis de nombreux agents organiques ou de substances chimiques de bas poids moléculaire présents dans l'environnement ».
- De nombreux agents ont été rapportés comme étant à l'origine de PHS , alors que les formes les plus fréquentes se concentrent autour de quelques secteurs professionnels : milieu agricole (poumon de fermier , poumon d'éleveurs d' oiseaux) ,travail des métaux (fluides de coupe) ; cependant plusieurs observations sont le fait d'expositions isolées à des micro organismes dans des métiers divers allant des employés de la fabrication des saucissons aux musiciens professionnels pratiquant certains instruments a vent .

Le tableau -1- ; ci-dessous décrit les situations professionnelles le plus souvent à l'origine de PHS :

Métier	Réservoir	Antigènes
Fermiers et céréaliers	<i>Substances végétales moisies : foin, fourrage, pailles, fumier. Mais Céréales</i>	Bactéries : <i>Saccaripolyspora rectivirgula</i> <i>Thermoactinomyces vulgaris</i> <i>T .viridis</i> <i>Laceyella sacchari</i> MOISSURES : <i>Aspergillus</i> <i>Penicillium brevicompactum</i> <i>p.olivicolor</i> <i>wallemia sebi</i>

Cultivateurs	Pomme de terre, oignons, endives, chicorée	Moisissures : <i>Fusarium solani</i> <i>Penicillium sp</i>
Les ouvriers de la canne à sucre	Canne à sucre moisie	Bactéries : <i>Thermoactinomyces vulgaris</i> <i>Lacyella sacchari</i>
Travailleurs du bois	Moisissure sur le bois , la sciure , l'écorce	Moisissures : <i>Cryptostroma coticale</i> <i>Aureobasidium sp</i> <i>Graphium sp</i> <i>Penicillium sp</i> Champignons :Micro mycètes Bactéries : Bacillus subtilis
Les éleveurs d'oiseaux	Déjections et plumes d'oiseaux : pigeons, poules, dindons, perdrix, perruches, Perroquets, canaris ...	Protéines aviaires
Les viticulteurs	Pourriture grise Araignée rouge	Moisissures :botrytis cinerea Acariens : <i>Panonychus ulmi</i>
Pépinieristes , employés des espaces verts Secteur agroalimentaire	Sphaigne Coquillage, crevettes Blé, sauce soja Algues Carmines (colorant) Nouilles chinoise	Protéines , endotoxines Farine de sarassin,Aspergillus Hijikia fusiforme Acide carminique Dichloromethane
Fabrication de fromage	Moisissure du fromage	Moisissures :

		Penicillum casei
		P.roqueforti
		P.camemberti
		P.veridicatum
		p.chrysogenum
Fabrication de cigarettes	Tabac	Moisissures : <i>Aspergillus fumigatus</i>
		<i>Scopolariopsis</i>
Industrie des métaux	Cobalt	Cobalt
	Métaux frittés	Tungstène
Industrie de matières plastiques	Resines, peintures, mousses, polyuréthanes	Isocyanates

Le rôle de certains facteurs, favorisants ou protecteurs, a également été évoqué, notamment l'implication de certaines infections virales dans l'initiation de la maladie ; ceci a été suggéré suite à la présence fréquente dans le LBA des patients atteints de protéines virales. A l'inverse ; le tabac pourrait avoir un effet protecteur vis-à-vis le déclenchement de la maladie ; par diminution de l'expression de certaines cytokines macrophagiques tels que l'**IL1** ou **TNF**, ou encore par l'action inhibitrice de la nicotine sur la prolifération lymphocytaire.

(2) **Epidémiologie**

Etant donné que la PHS fait partie des listes des maladies dites orphelines ; il n'a pas été trouvé d'estimation nationale publiée en Algérie.

Tandis qu'en France ; **186** cas ont été enregistrés entre **2001-2015** ; ou **75** d'entre eux correspondaient à un poumon de fermier ; **17** cas à celui de poumon d'éleveurs d'oiseaux ; **10** cas en rapport avec les fluides de coupe et 8 cas signalés chez des fromagers ; chez le reste aucune cause n'a été identifiée.

Au Royaume-Uni et selon les séries ; la PHS représente **1.5 à 12%** des pathologies interstitielles pulmonaires. L'incidence est estimée à **0.9** cas pour **100.000** personnes-années entre **1991** et **2003** ; selon Barbar et Al les causes les plus fréquentes sont l'utilisation des fluides d'usinage aqueux ; les travaux de ferme et l'élevage d'oiseaux.

Aux USA ; sur une période étalée entre **1980** et **2002** ; la mortalité des PHS a été estimée à **0.3** par million de personnes-années chez l'homme contre **0.1** chez les femmes ; sur ces mêmes séries le poumon de fermier représentait **37.3 %** des causes de décès celui des éleveurs d'oiseaux **4.4%** alors que plus de la moitié des cas n'ont pas eu de cause identifiées.

(3) Physiopathologie

Les PHS mettent en jeu des mécanismes immun allergiques, et l'évènement initial dans la physiopathologie du PDF est la sensibilisation à un antigène inhalé. Après cette première étape de sensibilisation, les expositions suivantes à cet antigène génèreront les signes et les symptômes de la maladie, par la mise en jeu de réactions immunitaires cellulaires et humorales :

- Le mécanisme menant aux réactions d'hypersensibilité de type III est initié par l'inhalation répétée d'antigènes menant à la production d'anticorps spécifiques de type IgG (et non de type IgE, impliqués dans les réactions d'hypersensibilité de type I, comme l'asthme). Lorsque l'antigène est à nouveau inhalé, il se forme des complexes immuns qui se déposent dans les alvéoles pulmonaires. Ces complexes immuns sont à l'origine de réactions inflammatoires et de la fibrose, par activation du complément, et mise en jeu de cellules effectrices (Male et al., 2007).
- Le mécanisme menant aux réactions d'hypersensibilité de type IV et à la formation de granulomes est dû à la production chronique d'**IFN γ** (produit par les cellules T activées) et de **TNF α** (produit par les

macrophages et les cellules T activées) du fait de la persistance de l'antigène (Male et al., 2007). La présence de ces cytokines Th1 à taux élevé active les macrophages qui se différencient en cellules épithéloïdes, et fusionnent pour former des cellules géantes.

Après reconnaissance d'un antigène donné, les cellules inflammatoires s'accumulent dans les poumons des patients (Lacasse Y et al., 2004). Le contact avec l'agent étiologique produit initialement un recrutement de polynucléaires neutrophiles au niveau alvéolaire (Ismail et al., 2006). La libération par ces polynucléaires neutrophiles d'IFN γ (impliqué dans la formation du granulome), d'élastase (impliqué dans l'altération de l'élasticité des fibres et développement de l'emphysème), et de radicaux libres oxydants (qui altèrent les tissus et font le lit de la fibrose) est à l'origine des lésions retrouvées dans les formes chroniques de la maladie (Girard et al., 2009b). Puis dans les 24 à 48 heures qui suivent l'exposition antigénique, les lymphocytes apparaissent à un taux élevé qui persiste plusieurs années (Ismail et al., 2006). La lymphocytose alvéolaire est une caractéristique majeure du PDF.

Les macrophages jouent également un rôle important dans la physiopathologie du PDF. Ils sont activés par la fraction C5 du complément à la suite de la fixation des antigènes sur les IgG spécifiques et relarguent alors de multiples médiateurs pro-inflammatoires dont l'IL-8, RANTES, CCL-18, MCP-1 et MIP-1a, ce qui entretient et amplifie le recrutement et l'activation d'autres macrophages et de polynucléaires neutrophiles dans les 4 à 6 heures (Fink, 2000; Girard et al., 2009b). Ils produisent aussi des taux élevés de TGF- β , qui en plus d'être une cytokine inflammatoire, induit fortement la synthèse de collagène et la fibrose (Denis and Ghadirian, 1992).

D'autres cellules sont impliquées dans la physiopathologie du PDF comme les cellules NK (Natural Killer, influencent le développement de la réponse immune) et les cellules dendritiques (participent à l'activation des lymphocytes) (Hwang et al., 2006).

(4) Diagnostic et paraclinique

Le diagnostic des PHS est difficile du fait de la grande variété des manifestations cliniques et de l'absence de test ou de biomarqueur spécifique. Le diagnostic repose donc sur une combinaison de critères clinique, radiologique, fonctionnel, cytologique, histologique et biologique. Un diagnostic reposant sur cinq critères majeurs dont les quatre premiers sont obligatoires, est proposé par Dalphin et ses collaborateurs (Dalphin et al., 2009a):

(a) Critères diagnostique majeurs

- (i) Symptômes respiratoires compatibles, et râles crépitants à l'auscultation
- (ii) Preuve d'une exposition antigénique : retenue, soit par l'interrogatoire, soit par la présence de précipitines, soit éventuellement par des prélèvements environnementaux.
- (iii) Alvéolite lymphocytaire au lavage broncho-alvéolaire.
- (iv) Diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DL_{CO}) ou hypoxie (ou désaturation) d'effort.
- (v) Imagerie compatible (radiographie pulmonaire standard ou tomodensitométrie haute résolution).

Le diagnostic est certain devant l'existence des cinq critères ; en l'absence du critère n°5 (imagerie compatible), il est justifié d'obtenir la confirmation par **un test de provocation positif** et/ou **des prélèvements histologiques** (biopsie). De plus, les opacités observées en imagerie peuvent être différentes selon que ca soit une forme chronique, aiguë ou subaiguë de la maladie. Dans le cas d'une forme chronique, la fibrose est représentée par des opacités linéaires et irrégulières, une perte de volume lobulaire, un alvéolage (**honeycombing**) et une bronchiectasie de traction. Pour les autres formes un aspect en verre dépoli peut être observé.

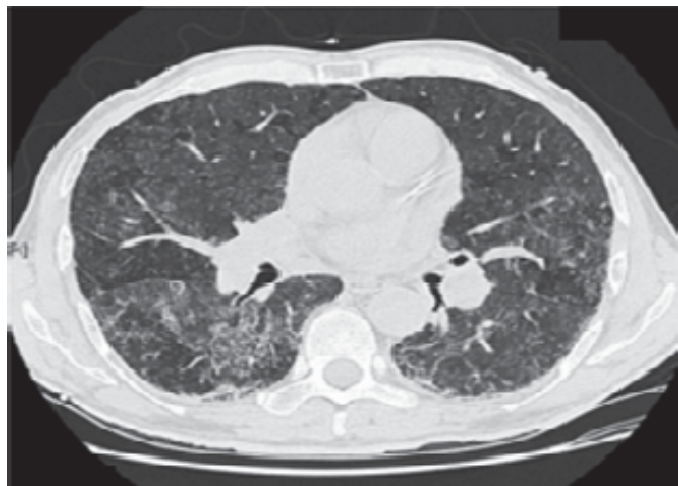


Figure 1 : Coupe de tomodensitométrie thoracique chez un porteur de PHS. Aspect typique d'opacités en verre dépoli (Source : (Deschenes et al.) (2012))



Figure évoquant **une forme aigue de PHS**

Radiographie : syndrome alvéolointerstitiel au niveau des deux bases pulmonaires.

Diagnostique différentiel : pneumopathie virale ou bactérienne à germe atypiques.



Figure clinique suraigüe d'une PHS

Radiographie : syndrome alvéolaire bilatéral diffus, intéressant la totalité du poumon droit et médio thoracique gauche.

Diagnostic différentiel : OAP



Figure3-forme chronique d'une PHS

Radiographie : syndrome interstitiel diffus (multiples opacités réticulaires diffuses aux deux champs pulmonaire)

Diagnostic : fibrose pulmonaire secondaire à une PHS

Diagnostic différentiel : autres fibroses pulmonaire.

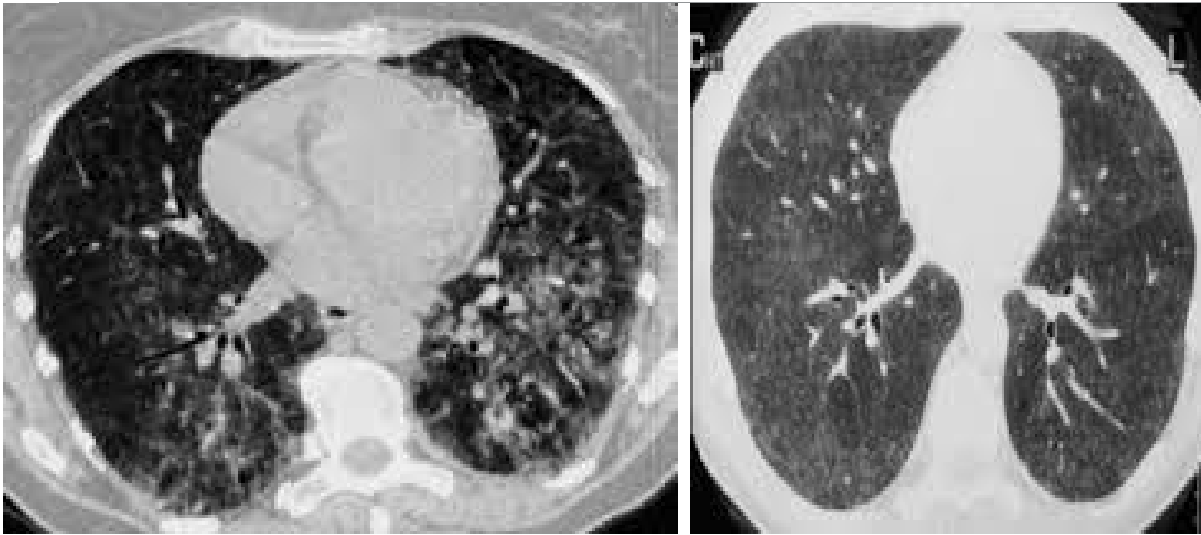


Figure : Aspects scannographiques : -micronodules, verre dépoli

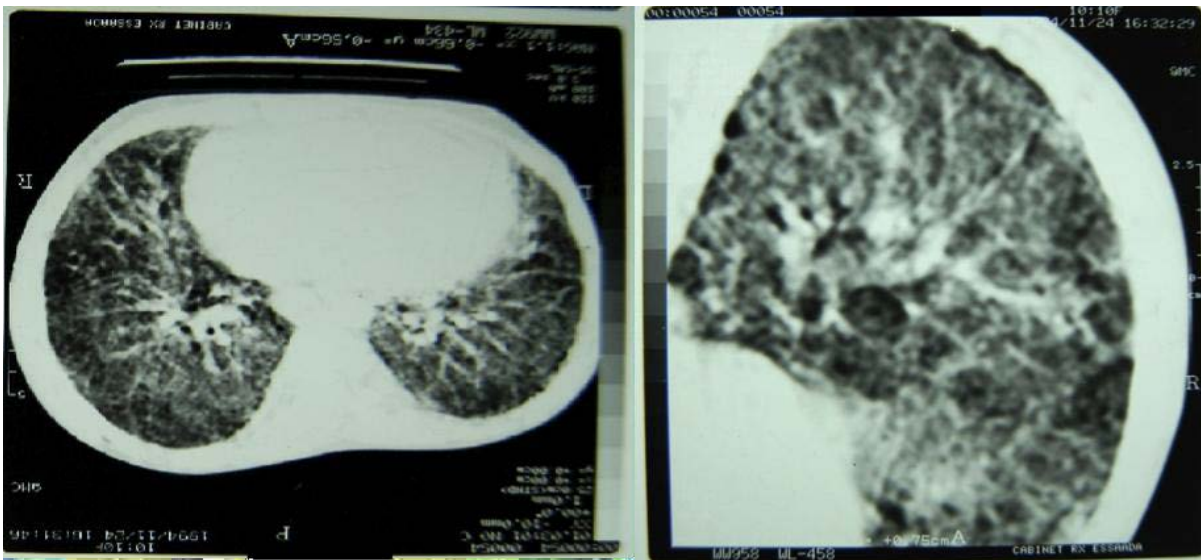


Figure : Aspects scannographiques de PHS au stade de Fibrose B rayon de miel, prédominant aux sommets.

(b) Critères diagnostiques simplifiés selon Lacasse

En 2003, Lacasse tend à simplifier le diagnostic par l'utilisation d'un questionnaire d'exposition et propose six critères simples permettant de suspecter une PHS de forme aiguë, subaiguë ou chronique avec une bonne valeur prédictive, et permettant dans un grand nombre de cas d'éviter des explorations invasives (Lacasse et al., 2003):

- (i) L'exposition à un antigène connu pour être pathogène (questionnaire, et/ou investigations environnementales),
- (ii) La positivité de la sérologie sanguine vis-à-vis de cet antigène (techniques d'immunoprécipitations : électro-synérèse sur acétate de cellulose, double diffusion),
- (iii) La récurrence des symptômes (fièvre, frissons, douleurs diffuses, toux, dyspnée...),

-
- (iv) La survenue des symptômes 4-8 h après l'exposition,
 - (v) La présence de râles crépitants à l'auscultation,
 - (vi) Une perte de poids.

À partir de ces critères et de leur poids respectif, un score de probabilité diagnostique peut être calculé et utilisé dans les études épidémiologiques. Le diagnostic de la maladie a une probabilité de **81%** lorsque le patient observe **3** des **6** critères cités ci-dessus : des épisodes récurrents de symptômes respiratoires, des râles crépitants et des anticorps spécifiques.

Ces six critères suffisent et une biopsie, n'est pas nécessaire, Lacasse (2003) suggère également que pour les patients ayant des signes cliniques typiques, le lavage broncho- alvéolaire n'est pas indispensable ; ainsi grâce à cette règle les examens invasifs pourraient dans certains cas être évités. L'identification d'une source antigénique est cruciale dans le diagnostic clinique d'une PHS. Le tabagisme doit également être pris en compte, même si le fait de ne pas être fumeur n'est pas un critère de prédiction (**Lacasse et al., 2003**). En effet, la sensibilité de certains examens médicaux est diminuée chez les patients fumeurs (absence de râles crépitants, spirométrie et scanner non compatible) et le niveau d'anticorps spécifique est significativement plus faible chez un fumeur (Dangman et al., 2004; Fenoglio et al., 2007).

Les prélèvements biopsiques sont peu réalisés en raison du caractère invasif du prélèvement et les aspects histopathologiques non d'une PHS (granulomatose interstitielle diffuse, pseudo-tuberculoïde, sans nécrose caséuse, associée à un épaississement des cloisons inter-alvéolaires et des tissus bronchiolaires, parfois observation d'infiltration lymphoplasmocytaire, de lésions de vascularite ou de fibrose) (Cormier and Laviolette, 1996; Toubas et al., 1995).

Les tests de provocation sont des tests consistant à faire respirer au patient, des allergènes suspects de provoquer une PHS, puis à mesurer les modifications des débits et volumes respiratoires ou apparition de la fièvre et autres symptômes (Toubas et al., 1995). Ils ne sont plus recommandés pour le diagnostic du PDF, et une rechute lors d'une réexposition à l'agent suspecté dans l'environnement naturel du patient est suffisamment évocatrice d'une PHS et pour beaucoup préférable aux tests de provocation.

(c) .Tests spécifiques

(c).1 Tests de provocation respiratoire :

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

Ces tests de provocation respiratoire **ne sont pas considérés comme dangereux** mais une surveillance clinique rapprochée est cependant nécessaire lors de leur réalisation (de préférence dans un milieu spécialisé)

► **LBA :**

Il s'agit d'un élément clé du diagnostic. Chez l'enfant comme chez l'adulte, il révèle de façon constante **une alvéolite lymphocytaire**. Son absence permet **d'éliminer** le diagnostic avec une très haute sécurité. La cellularité totale, qui est classiquement augmentée, concerne surtout les lymphocytes, mais également les autres lignées.. La lymphocytose est caractérisée par un taux $>30\%$ ou $>20\%$ chez l'adolescent fumeur. Dans les formes aiguës, le profil cellulaire varie avec le délai entre la dernière exposition et le LBA. Les polynucléaires neutrophiles augmentent durant les premières heures et on peut alors observer **une formule panachée**. Les macrophages, dont le nombre absolu est normal ou légèrement augmenté, sont souvent hypodenses. L'alvéolite lymphocytaire n'est pas spécifique et peut être présente dans d'autres maladies pulmonaires ainsi que chez des sujets indemnes de toute affection mais exposés. Cette alvéolite lymphocytaire **persiste pendant des mois voire des années**, notamment lorsque l'exposition se poursuit, ce qui en fait un outil diagnostique rétrospectif de premier ordre. L'étude des souspopulations lymphocytaires (rapport CD4/CD8) n'est pas très contributive Dans les séries publiées, il est en général **diminué (< 1) dans les cas de PHS** mais très variable d'un patient à un autre.

(c).2 Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) :

Les épreuves fonctionnelles respiratoires mettent en évidence **un trouble ventilatoire restrictif**, inconstant, avec une hypoxie de repos ou révélée à l'effort, et une altération de la DLCO. Mais une atteinte obstructive distale, due à l'atteinte bronchiolaire, est également classique. Notons que les anomalies des volumes et des débits sont réversibles en quelques semaines à quelques mois, alors que **la DLCO reste altérée en moyenne 1 an après le diagnostic**, ce qui en fait **un examen diagnostique de valeur** lorsque le patient est vu avec retard.

Chez nourrisson et enfant, l'exploration les EFR participent à l'évaluation de la sévérité de la PHS. La première EFR devrait se situer dans le délai le plus court possible après le diagnostic, si l'état de l'enfant le permet. Il est alors possible d'évaluer de manière objective les conséquences fonctionnelles de la pathologie. Il existe généralement un trouble ventilatoire restrictif avec une réduction des volumes pulmonaires et une diminution de la compliance. Une obstruction bronchique distale est également usuelle. Dans les cas de PHS pédiatriques rapportés, la CVF et le volume expiré maximal par seconde (VEMS) étaient respectivement en moyenne à 47% et 50% des valeurs théoriques. L'anomalie fonctionnelle la plus sensible est la diminution du TLCO. Elle est anormale dans environ 40% des cas. En cas d'éviction antigénique, les volumes et les débits peuvent se normaliser et l'hypoxie disparaître en quelques semaines. La diminution du TLCO en revanche persiste généralement plusieurs mois

De nouveaux outils, plus sensibles et plus faciles d'utilisation chez l'enfant, sont en cours d'évaluation dans différentes pathologies pulmonaires, au premier rang desquels l'indice de clairance pulmonaire (LCI). Le LCI est un examen sensible pour identifier une atteinte bronchique distale. Dans une étude récente, près de la moitié des enfants présentant une PHS avaient un LCI anormal alors que leur spirométrie était normale dans plus de 90% des cas. Dans les formes chroniques séquellaires, on note un trouble ventilatoire restrictif en cas de pneumopathie interstitielle fibrosante. L'altération du TLCO, présente à tous les stades de la maladie, constitue un indicateur diagnostique constant. Enfin, le

retentissement de la PHS à l'effort et notamment une hypoxémie à l'effort doit être recherchée par des épreuves d'effort lorsque l'âge de l'enfant le permet (test de marche de 6 minutes ou épreuve d'effort cardio-respiratoire)

(d) Imagerie :

➤ 1. Radiographie de thorax :

La radiographie thoracique est indiquée en **première intention**,

Dans les formes aiguës : infiltrats alvéolaires bilatéraux symétriques prédominant aux bases ou Rx normale.

Dans les formes subaiguës : aspect en verre dépoli: discrets micronodules.

Formes chroniques : aspect de fibrose.

Formes suraiguës : aspect d'OAP.

Dans les formes chroniques séquellaires, l'aspect classique est celui d'une fibrose avec perte de volume.

➤ 2. Tomodensitométrie thoracique :

La TDM-HR thoracique est l'**examen d'imagerie de référence dans l'évaluation d'une PHS.**

Elle est réalisée généralement sans injection intraveineuse de produit de contraste. Si des anomalies hilaires ou médiastinales sont suspectées à la radiographie, une injection est réalisée

Dans les formes aiguës, on observe **des plages en verre dépoli bilatérales** dans **75 à 90%** des cas, qui prédominent généralement dans les régions péri-hilaires et basales, associées à des micronodules flous, de type Centro lobulaire, qui peuvent être disséminés dans l'ensemble des champs pulmonaires. Les plages en verre dépoli sont généralement hétérogènes et leur contour prend parfois un aspect en carte de géographie, **qui est évocateur du diagnostic** quand il est associé aux micronodules. L'hyperdensité parenchymateuse peut aussi se traduire par des condensations alvéolaires, habituellement basales. Il existe fréquemment au sein du verre dépoli des hyper clartés, qui donnent **un aspect mosaïque**, très évocateur du diagnostic. **Dans les formes chroniques,** on peut observer des opacités réticulaires, des images kystiques parfois regroupées en "**rayon de miel**" dans les bases, associées à des signes de rétraction. Dans ces formes chroniques, lorsque l'exposition persiste, on observe fréquemment **des opacités en verre dépoli et/ou des micronodules** qui témoignent **d'une maladie "active" sur un fond de maladie chronique.** L'existence de kystes ou de lésions emphysemateuses, classiques bien que rares chez l'adulte, ne semble pas être décrite chez l'enfant.

(e) **Biopsie**

▶ Prélèvements histologiques :

Bien que sa rentabilité diagnostique **soit proche de 100%**, le recours à la biopsie pulmonaire reste **exceptionnel** chez l'enfant du fait des risques de complications per et post opératoire et celle-ci n'a été réalisée que dans moins de 20% des cas publiés de PHS de l'enfant. Les prélèvements obtenus par chirurgie vidéo-assistée étant en général de taille

suffisante, cette technique remplace progressivement les biopsies pulmonaires chirurgicales par thoracotomie. Chez le grand enfant, une biopsie transbronchique peut aussi être discutée. Les biopsies sont **rarement** réalisées à **la phase aiguë** où le diagnostic est essentiellement basé sur l'examen clinique. **Les formes subaigües ou chroniques** sont bien décrites et sont caractérisées dans 80% des cas par une triade associant **une pneumonie interstitielle bronchocentrique** c'est à dire **une bronchiolite lymphocytaire**, une extension des lymphocytes dans l'interstitium et la paroi des alvéoles, réalisant un aspect de **pneumopathie interstitielle non spécifique (NSIP)** et enfin **des cellules géantes isolées et des petits granulomes peu ou mal organisés, sans nécrose**. Ces lésions régressent en 4 à 6 mois après éviction antigénique. En cas de persistance de l'exposition à l'antigène, la maladie va passer au stade chronique avec une progression de la maladie sous forme **une fibrose interstitielle indistinguable de celle de la fibrose pulmonaire idiopathique (UIP)**.

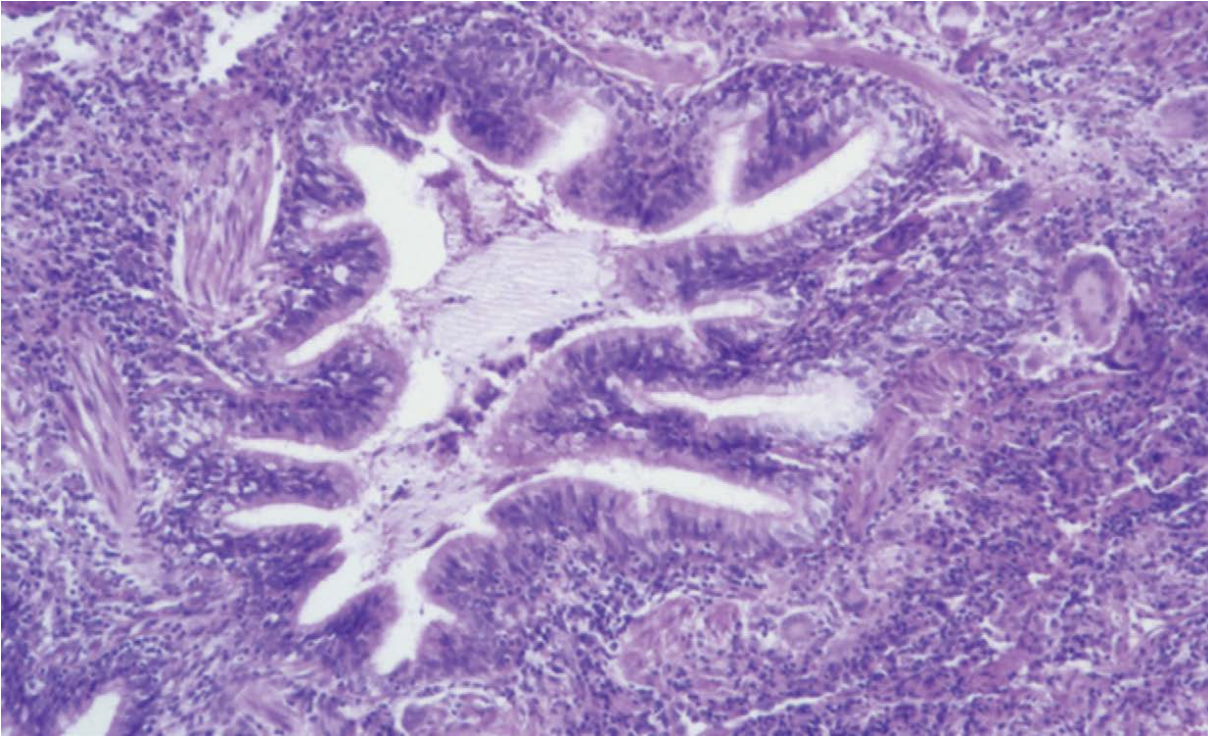


Figure : Aspect de bronchiolite constrictive avec granulomes à cellules géantes dans la paroi bronchique et infiltrat lymphocytaire étendu aux cloisons alvéolaires adjacentes.

(f) Autres examens

► Echographie cardiaque :

Cet examen peut être effectué dans les formes sévères de PHS en cas de suspicion **d'hypertension pulmonaire associée**. En cas d'anomalie, il peut être complété par **un cathétérisme cardiaque** pour la mesure des pressions pulmonaires.

► Etude immunologique :

IgG sérique **augmentées**.

◆ Prélèvements au domicile ou sur le lieu de travail du patient :

- Quand la suspicion d'une PHS est forte et que l'interrogatoire et le dosage des précipitines ne donnent aucune orientation étiologique, la visite du domicile ou du lieu de travail du patient par du personnel formé permet d'avancer dans la démarche diagnostique. L'environnement du patient est étudié de manière complète et des prélèvements sont faits : prélèvements de substrats visibles (objets moisissus, etc.) dans des pots stériles, écouvillonnage de surface, prélèvements de poussières par lingettes électrostatiques, prélèvements d'air à l'aide d'un impacteur. Les prélèvements sont ensuite mis en culture, les micro-organismes sont identifiés et on peut former des panels antigéniques représentatifs de l'environnement du patient et contre lesquels son sérum sera testé, à la recherche de précipitines témoignant de la réaction de l'organisme contre l'antigène suspecté. <https://respifil.fr>

(g) Le diagnostic sérologique

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 (Pepys et al., 1963). Le niveau de précipitines serait même corrélé au niveau d'exposition en moisissures dans l'environnement de travail du patient (Dalphin et al., 1994; Vohlonen et al., 1987). Mais seulement la moitié des agriculteurs ayant des précipitines sont atteints du PDF, la difficulté réside donc dans la différenciation des agriculteurs malades ayant des précipitines et ceux non malades et ayant également des précipitines (Marx et al., 1978). Les techniques sérologiques les plus couramment employées sont la double diffusion en gel d'agarose (test d'Ouchterlony), l'électro synérèse sur acétate de cellulose, l'immunoélectrophorèse et la recherche d'immunoglobulines G (IgG) par la technique ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) (Kurup and Fink, 1977). Plus rarement, des techniques apparentées à l'ELISA (IFA (*Immunofluorescent assay*), BALISA (*Biotin-Avidin-linked immunosorbent assay*)) et le Western blotting sont également utilisés (Aznar et al., 1988; Brummund et al., 1988; Gump et al., 1979; Reboux et al., 2007).

Pour le diagnostic du PDF, la comparaison de quatre techniques immunologiques : le Western blot, la double diffusion, l'électrosynérèse et l'ELISA (recherche d'IgG et d'IgA), a montré que l'électrosynérèse était la technique la mieux adaptée à condition toutefois d'utiliser un panel d'antigènes spécifiques à la région (Fenoglio et al., 2007; Reboux et al., 2007). Cependant, aucune corrélation entre le nombre d'arcs de précipitines obtenus et les critères cliniques comme le pourcentage de lymphocytes au lavage bronchoalvéolaire n'a pu être démontré véritablement (Hébert et al., 1985; Reboux et al., 2001). Même si Larsson et al. ont prouvé une corrélation, elle n'est valable que pour certaines espèces (*Paecilomyces*, *A. fumigatus*, *Penicillium*) (Larsson et al., 1988).

Une autre approche, plus anecdotique, de test sérologique a été évoquée par la mesure du taux d'une enzyme « *Angiotensin-converting* » dans le sérum des patients, dont le taux est anormalement bas, permettant d'établir un diagnostic différentiel entre un PDF et une sarcoïdose (Tewksbury et al., 1981).

(g)1. L'immuno - précipitation

Les tests d'immuno-précipitation regroupent la double diffusion en gel d'agarose (DD) et l'électro synérèse sur acétate de cellulose (ES) recherchant les anticorps sériques précipitants appelés précipitines (arcs de précipitines). Les précipitines sont composées majoritairement d'IgG (Rottoli et al., 1995). Il existe d'autres techniques comme l'ELIEDA (*Enzyme-linked immunoelectrodifffusion assay*) ou l'immunoélectrophorèse mais

elles sont beaucoup moins répandues dans le diagnostic du PDF.

La DD présente l'avantage d'être simple à utiliser et peu coûteuse. Cependant la durée totale de l'examen est de 5 jours et le nombre d'arcs que l'on peut espérer obtenir est limité (souvent de 1 à 3 arcs), ainsi il est difficile de déterminer un seuil (Reboux et al., 2001; Reboux et al., 2007). L'ES est une variante de la DD, avec une migration active des antigènes et des anticorps dans un champ électrique. Elle est moins répandue dans le diagnostic des PHS (Gari et al., 1982). La comparaison des résultats obtenus avec la DD et l'ES montre que ces deux techniques de révélation des précipitines sont corrélées (Reboux et al., 2001). L'électrosynérèse permet cependant d'obtenir en 4 h un nombre plus important d'arcs (jusqu'à 8 arcs ou plus) que la double diffusion (Reboux et al., 2007). Quant à l'immunoélectrophorèse, elle est très peu utilisée en routine dans le diagnostic du PDF, mais plus courante pour la maladie des poumons d'éleveurs d'oiseaux. La durée totale des opérations est de 5 jours et la technique est très consommatrice de sérum (150 µl par antigène).

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 (Husman et al., 1987; Reboux et al., 2007). 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 (Cormier et al., 2004; Gariépy et al., 1989; Katila and Mäntyjärvi, 1987; Khan et al., 1995). C'est pour cette raison que ces techniques sont aussi souvent utilisées pour la recherche des étiologies. Les différences de résultats observées selon les études sont dues à divers facteurs qui relèvent d'une part de la diversité des techniques (température, milieu et temps d'incubation, méthode d'extraction,...) (Melinn and McLaughlin, 1992) et des antigènes utilisés (Katila and Mäntyjärvi, 1987; Reboux et al., 2007); et d'autre part, d'une méconnaissance de la nature et de la signification précise des précipitines dans les PHS (Aznar et al., 1988). Le nombre de précipitines observées peut varier au cours du temps (Cormier and Bélanger, 1989; Rautalahti et al., 1990). De plus, des réactions non-spécifiques peuvent se produire due à la présence de protéines C-réactives, créant de fausses interprétations, et dans certaines situations une bande blanche peut apparaître autour du puits de sérum rendant la lecture des arcs difficile (Konishi et al., 1985). Afin d'améliorer les tests, le panel antigénique utilisé doit être adapté en fonction des espèces réellement présentes dans la région du patient (Katila and Mäntyjärvi, 1987; Reboux et al., 2007).

(g)2. Les tests immuno-enzymatiques

De manière simple, les tests immuno-enzymatiques regroupent différentes techniques permettant la détection/quantification d'un antigène ou d'un anticorps par un anticorps secondaire. La technique ELISA, Western blot, BALISA, IFA, DIA (*Dot-immunobinding assay*) en font partie.

Dans les PHS, les tests immuno-enzymatiques ont été testés avec diverses classes et sous-classes d'immunoglobulines, en particulier des IgG, mais aussi IgG₂, IgA, IgM, et IgE (Aznar et al., 1988; Mundt et al., 1996; Mäntyjärvi and Kurup, 1988; Ojanen, 1992). Les classes des IgG et des IgA sont les plus représentatives du PDF, toutefois les IgG sont en réelle abondance dans les sérums des patients (Aznar et al., 1988; Konishi et al., 1985; Patterson et al., 1976; Roberts et al., 1973). Les IgM et les IgE ne permettent pas de discriminer les patients des témoins exposés asymptomatiques (Ojanen, 1992; Rottoli et al., 1995). Pour les patients finlandais, l'optimisation du diagnostic est obtenue par la recherche des IgG spécifiques à *T. vulgaris* et à la recherche d'IgA spécifiques pour l'espèce *A. fumigatus* (Ojanen, 1992). De manière surprenante, des travaux récents sur

des patients ayant la maladie du poumon d'éleveur d'oiseaux montrent que le niveau d'IgG₁ et d'IgG₂ est plus élevé chez les personnes exposées asymptomatiques (cependant l'avidité de ces anticorps serait plus importante chez les patients) (Nademi et al., 2013). Les IgG₁ ont aussi été mis en évidence comme marqueur de l'exposition au milieu agricole et les IgG₃ comme étant relié à la maladie du PDF (Stokes et al., 1981).

La technique ELISA est très répandue, elle permet une lecture automatisée, donc indépendante du manipulateur, elle est rapide, reproductible et considérée comme plus sensible que les techniques d'immunoprécipitations (Ando et al., 1991; Bamdad, 1980; De Champs et al., 1997; Hébert et al., 1985; Khan et al., 1995; Konishi et al., 1985; Mantyjärvi et al., 1980; Marx and Gray, 1982; Melinn and McLaughlin, 1989; Ojanen et al., 1982) mais moins spécifique (Reboux et al., 2007). Et même si elle nécessite de faire la réaction en duplicat ou en triplicat, elle ne consomme pas beaucoup de sérums (5µl maximum pour un antigène) ce qui est un avantage sur les techniques d'immuno-précipitations (Hébert et al., 1985).

La concordance entre les densités optiques (DO) obtenues en ELISA avec des extraits antigéniques totaux et des arcs de précipitines obtenus par les techniques d'immuno- précipitation est discutée, certains auteurs ne mettent pas en évidence de corrélation (De Champs et al., 1997; Khan et al., 1995), tandis que d'autres le peuvent (Bamdad, 1980; Hébert et al., 1985; Ojanen et al., 1982; Ylönen et al., 1989).

L'ELISA semble adapté pour le diagnostic des PDF car le taux d'anticorps dirigés contre les différents agents étiologiques est toujours plus élevé pour les patients que pour les sujets sains exposés ou ayant une autre pathologie (Bamdad, 1980; Brummund et al., 1988; De Champs et al., 1997; Konishi et al., 1985; Mantyjärvi et al., 1980; Ojanen et al., 1980). De plus, la mesure du taux d'anticorps par l'ELISA semble permettre une meilleure corrélation avec les symptômes cliniques que la double diffusion (Bamdad, 1980). La quantité d'IgG dans les cas typiques de PDF semble même être corrélé à la sévérité des symptômes (Aberer et al., 2001).

Cependant, même si beaucoup d'auteurs montrent une différence significative entre les valeurs obtenues en ELISA entre le groupe des PDF et le groupe des exposés asymptomatiques, un seuil permettant de discriminer les deux groupes est difficile à établir, et il faut parfois trouver un compromis pour avoir un couple de valeurs de sensibilité/spécificité optimal (De Champs et al., 1997; Erkinjuntti-Pekkanen et al., 1999; Konishi et al., 1985; Reboux et al., 2007). La définition d'un seuil est rendu difficile par la présence d'IgG chez des personnes exposées asymptomatiques, et par l'existence de variations considérables du taux des IgG au cours d'une même saison et au fil des années (Rautalahti et al., 1990; Reboux et al., 2007). La sensibilité de l'ELISA dépend également des espèces testées et de la préparation de l'extrait (Ojanen et al., 1980; Reboux et al., 2007; Roussel et al., 2010). Il peut exister une différence de sensibilisation des patients pour une même espèce en fonction de l'extrait protéique utilisé : extraits à partir d'hyphe, de conidies ou de cléistothèces du champignon (Kaukonen et al., 1996; Roussel et al., 2010) ou selon différentes souches d'une même espèce (Ylönen et al., 1989). La simplification des extraits protéiques par l'utilisation d'antigènes recombinants ou de peptides synthétiques permet l'amélioration de la sensibilité et/ou de la spécificité des tests ELISA pour d'autres maladies (Johnson et al., 1992; List et al., 2010; Tsogtbaatar et al., 2008). Certains auteurs montrent néanmoins que la simplification de l'extrait entraîne parfois une perte de sensibilité et qu'un mélange d'extrait total et de protéines recombinantes améliore le test tout en apportant une standardisation relative (Busse et al., 2008). Pour d'autres, il est préférable d'utiliser un résultat cumulé de plusieurs protéines plutôt qu'un mélange (List et al., 2010).

Le Western blot ne permet pas d'établir le diagnostic du PDF, même si certaines bandes paraissent spécifiques

de la maladie (Aznar et al., 1988; Reboux et al., 2007). Les autres techniques évoquées restent anecdotiques et peu utilisées pour des techniques de routine diagnostic.

Pour l'optimisation du sérodiagnostic, il apparaît que différents facteurs sont à prendre en compte : un panel d'antigènes adapté aux agents étiologiques potentiels (activité professionnelle ou domestique, région géographique, ...), la technique utilisée (ELISA, ES, DD, etc), le type d'antigène (selon les techniques d'extraction et de production des antigènes), le type d'immunoglobuline ciblée (IgG, sous-classes d'IgG, IgA, ...) (Ojanen, 1992; Ojanen et al., 1982; Reboux et al., 2007; Roussel et al., 2010).

(h) Diagnostic différentiel

En milieu agricole, devant un syndrome pseudo-grippal récidivant, il convient d'évoquer le diagnostic différentiel du PDF avec l'"**Organic Dust Toxic Syndrome**", qui associe des signes respiratoires aigus à une fièvre débutant quelques heures après une inhalation massive et inhabituelle de particules organiques (moisissures). Plusieurs éléments distinguent ce syndrome du PDF: un déclenchement des symptômes dès la première exposition (pas de sensibilisation antérieure), un phénomène de tolérance avec une prédominance des symptômes en début d'exposition puis une diminution progressive, l'auscultation et une imagerie normales, un lavage bronchoalvéolaire avec une alvéolite à polynucléaires neutrophiles, et, en général, une absence de précipitines sériques (Thaon et al., 2006). Les principaux diagnostics évoquant un syndrome interstitiel accompagné d'une lymphocytose alvéolaire sont les pneumopathies d'origine virale, la sarcoïdose, la tuberculose miliaire et les lymphangites carcinomateuses (Toubas et al., 1995). Dans le cas d'un PDM, il est souvent évoqué une pneumonie impliquant la prescription d'un traitement antibiotique (Gupta and Rosenman, 2006). La pneumopathie interstitielle diffuse idiopathique peut également être évoquée devant les symptômes d'une PHS de type chronique, mais peut être différenciée entre autres par la présence de cellules géantes et de granulome à la biopsie (Takemura et al., 2012). Dans ces différents cas, ce n'est que lorsque le syndrome ne répond pas au traitement antibiotique ou que le malade récidive lors de la ré-exposition que le diagnostic d'une PHS peut être évoqué (Toubas et al., 1995). L'enquête environnementale est alors indispensable pour définir la source antigénique (Cormier and Laviolette, 1996).

(i) Le traitement

Le traitement de ces PHS est l'**évacuation antigénique**, parfois **associée à une corticothérapie par voie générale** dans les formes aiguës et sévères. Cette évacuation permet, si elle est précoce, **d'éviter l'évolution vers la fibrose pulmonaire et l'insuffisance respiratoire**.

Objectifs

- Améliorer les symptômes et/ou la tolérance à l'effort
- Améliorer la fonction respiratoire

-
- Prévenir les récurrences de la maladie par le maintien d'une éviction antigénique

 - Prévenir l'évolution vers une forme chronique de PHS

 - Assurer l'éducation du patient et de ses parents si enfant

La corticothérapie est considérée comme le traitement symptomatique de référence, mais si elle permet une amélioration rapide des valeurs fonctionnelles respiratoires à court terme, elle ne modifie pas le pronostic à plus long terme (Cormier and Desmeules, 1994; Dalphin, 2003; Erkinjuntti-Pekkanen et al., 1997; Monkare and Haahtela, 1987). Les corticoïdes par voie générale sont indiqués dans les formes récentes sévères et hypoxémiantes, à une posologie initiale de 40 à 60 mg par jour. Il a également été suggéré que les corticoïdes en nébulisation pouvaient avoir une certaine efficacité (Ramirez-Venegas et al., 1995). Cependant la corticothérapie n'est pas une alternative à l'éviction antigénique qui reste impérative, surtout au cours des premiers mois suivant le diagnostic, jusqu'à normalisation de l'imagerie et de la fonction respiratoire (à l'exception de la DL_{CO}).

Les recherches sur des modèles murins se portent actuellement sur des immuno-régulateurs permettant de moduler la réponse immunitaire et ainsi limiter le granulome et réduire les séquelles pulmonaires (Agache and Rogozea, 2013).

Ainsi, il n'existe pas de traitement réellement efficace et la seule option thérapeutique demeure l'éviction antigénique ou la réduction du niveau d'exposition, d'où l'importance des enquêtes environnementales et du diagnostic sérologique pour identifier les agents étiologiques. Lorsque que le diagnostic est confirmé, les malades peuvent poursuivre leur activité en réaménageant les conditions de travail et/ou en portant un masque de protection respiratoire adapté (Bouchard et al., 1995a; Dalphin et al., 2009b). En pratique, dans le cas d'une PHS agricole, les agriculteurs sont généralement opposés à une reconversion professionnelle et font le choix de poursuivre leur activité. Il a été montré que la modernisation des techniques (mécanisation de tâches, séchage artificiel du foin, etc) permettait une réduction de l'aérocontamination en actinomycètes thermophiles et donc une réduction des symptômes respiratoires (Dalphin, 2003).

(i).1 Eviction antigénique

L'éviction antigénique doit être **complète et définitive**. Le nettoyage du logement doit être méticuleux. Les patients doivent également limiter les expositions à d'autres sources antigéniques connues (oreillers en plumes, climatiseurs, ...). Parmi les cas publiés de PHS de l'enfant, l'éviction était effectuée de manière quasi-constante. Elle permet **une évolution favorable** dans la plupart des cas. En cas de doute sur l'implication d'un agent causal au domicile, ou de refus des parents d'éliminer l'agent causal, la prescription d'un séjour en centre de soins peut permettre de changer radicalement l'environnement de l'enfant, ce qui permet le plus souvent la guérison et de faire la preuve du contact antigénique au domicile. Cette alternative reste d'un recours exceptionnel.

(i).2 Corticothérapie :

Les formes sévères sont définies par **une aggravation importante des paramètres fonctionnels (CVF ou TLCO) ou cliniques notamment lorsqu'il existe une polypnée ou une nécessité d'oxygénothérapie**. Dans ces formes, l'usage est de prescrire **une corticothérapie de 0,5 à 1 mg/kg/jour** pendant plusieurs semaines. Ponctuellement, des

posologies et des durées beaucoup plus élevées ont été prescrites, notamment avec l'utilisation de bolus intraveineux, mais il n'y a pas de recommandation officielle. Dans les formes aiguës non graves de PHS, les corticoïdes **agissent rapidement sur les symptômes mais ne modifient pas l'évolution**. Un seul essai thérapeutique randomisé versus placebo, en double aveugle, a été publié chez l'adulte il y a plus de 25 ans. Les résultats ont montré une amélioration plus rapide chez les sujets traités mais pas de bénéfice des corticoïdes à moyen et long terme. Cependant, malgré l'absence de preuve formelle de l'efficacité de la corticothérapie, parmi les cas publiés de PHS de l'enfant, les auteurs avaient recours à une corticothérapie orale ou intraveineuse dans près de trois quarts des cas. **Les formes sévères restent assez rares chez l'enfant**, une telle fréquence d'utilisation est discutable. De plus, la corticothérapie **ne doit en aucun cas être une alternative à la suppression de la source antigénique quand celle-ci est identifiée** : en effet, son utilisation peut entraîner une amélioration clinique conduisant le sujet à poursuivre l'exposition, ce qui est souvent le cas chez l'adulte, notamment les fermiers ou des éleveurs de pigeons.

Habituellement **la prednisone 60 mg par voie orale 1 fois/jour pendant 1 à 2 semaines**, qui est ensuite **diminuée au cours des 2 à 4 semaines suivantes à 20 mg 1 fois/jour**, puis suivi de **décréments hebdomadaires de 2,5 mg** jusqu'à ce que le médicament soit arrêté. **Ce traitement soulage les premiers symptômes, mais ne semble pas modifier l'évolution de la maladie à long terme.**

Le traitement de la pneumopathie d'hypersensibilité chronique consiste généralement en des cycles plus longs de **prednisone 30 à 40 mg** par voie orale 1 fois/jour avec une diminution qui dépend de la réponse clinique. Certains patients ont besoin **d'agents d'épargne des corticostéroïdes (faible dose de corticoïdes associée à un immunosuppresseur) comparativement au traitement conventionnel (corticothérapie à forte dose). en cas de traitement à long terme.**

(i).3Autres immunosuppresseurs :

Certains auteurs ont rapporté l'utilisation d'immunosuppresseurs (hydroxychloroquine, azathioprine ou ciclosporine) lorsqu'aucune amélioration n'était obtenue **après 2 à 3 mois de corticothérapie** ou **lorsqu'il existait une rechute**. L'utilisation de ces traitements immunosuppresseurs n'a fait l'objet d'aucun essai thérapeutique et doit donc être discutée au cas par cas. Dans la PHS chronique de l'adulte, sur une série rétrospective, les immunosuppresseurs ne n'avaient **qu'un effet très modeste** sur la fonction respiratoire. Par ailleurs, il convient dans **ces formes résistantes aux corticoïdes** de rechercher **un diagnostic différentiel**, au premier rang desquels une autre cause de PID.

(i)4. Mesures associées, éducation thérapeutique et modification du mode de vie

Dans les formes sévères justifiant d'un traitement médicamenteux, des mesures complémentaires sont nécessaires telles que celles associées à la corticothérapie (**prophylaxie de la pneumocystose, supplémentation calcique et potassique, prise en charge diététique**), et des mesures générales telles **qu'une mise à jour du calendrier vaccinal**, et une éviction des facteurs de risque respiratoires tels que **le tabagisme passif**. La prise en charge des patients présentant une PHS peut s'avérer bien plus contraignante notamment lorsqu'elle implique un changement complet de l'environnement pour soustraire définitivement l'enfant ou l'adulte malade à l'exposition déclenchante. Dans certaines situations, l'enfant nécessite un placement en centre de soins climatique. Lui et sa famille doivent

bénéficier d'une éducation thérapeutique réalisée par une équipe soignante expérimentée pour adapter le mode de vie de la famille aux contraintes de la maladie. Une prise en charge sociale est aussi nécessaire (affection de longue durée, allocation enfant handicapé, prise en charge de séjour en centre climatique...) et pour les professions à risque **renforcement des moyens de protection si non amélioration un classement professionnel est recommandé.**

(j) Séquelles et évolution de la maladie

Un épisode de PHS peut évoluer et laisser des séquelles. Pour la maladie du poumon de fermier, il apparaît qu'entre 30 et 65% des patients ayant eu une forme aiguë ou subaiguë restent symptomatiques, même si une amélioration des fonctions pulmonaires est constatée et que les patients retrouvent un résultat de scanner normal (les opacités en verre dépoli sont très rarement ré-observées) (Cormier and Bélanger, 1985; Dalphin, 2001; Malinen et al., 2003). Des épisodes récurrents s'observent chez 40% des patients et peuvent survenir en moyenne 8 ans après le diagnostic (Erkinjuntti-Pekkanen et al., 1997). Les séquelles sont sur le plan clinique une obstruction des voies respiratoires et une diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone, se manifestant généralement par de la toux, une dyspnée à l'effort, une expectoration chronique et éventuellement une insuffisance respiratoire (Cormier and Laviolette, 1996; Erkinjuntti-Pekkanen et al., 1997). Pour ces patients, si l'exposition aux antigènes en cause continue, la maladie peut évoluer vers une forme chronique, ou vers une fibrose même si le contact avec les antigènes a cessé (Malinen et al., 2003). Chez les patients ayant eu une forme chronique de PDF ou si les épisodes de PDF sont récurrents, la maladie peut évoluer vers un emphysème, ou moins fréquemment vers une fibrose (Dalphin, 2001; Erkinjuntti-Pekkanen et al., 1997; Lalancette et al., 1993; Malinen et al., 2003). Toutefois le PDF conduit très rarement au décès du patient, seuls quelques cas sont reportés généralement à cause d'une évolution vers une fibrose (Gari et al., 1985; Kokkarinen et al., 1994). Aux Etats-Unis, il a été estimé que seulement 8% des cas de PHS toutes confondues conduisent au décès du patient parmi lesquels 40% concerne le PDF (Bang et al., 2006).

Selon les études entre 22 et 57% des patients atteints de PDF quittent le milieu agricole (Bouchard et al., 1995b; Cormier and Bélanger, 1985; Erkinjuntti-Pekkanen et al., 1997; Katila and Mäntyjärvi, 1987). Les patients continuant leur activité ne montrent pas une symptomatologie plus sévère à long terme que ceux ayant cessé (Cormier and Bélanger, 1985) et la décision d'abandonner le métier d'agriculteur semble résider dans la peur de la maladie et l'opinion de l'entourage et du médecin de famille (Bouchard et al., 1995b).

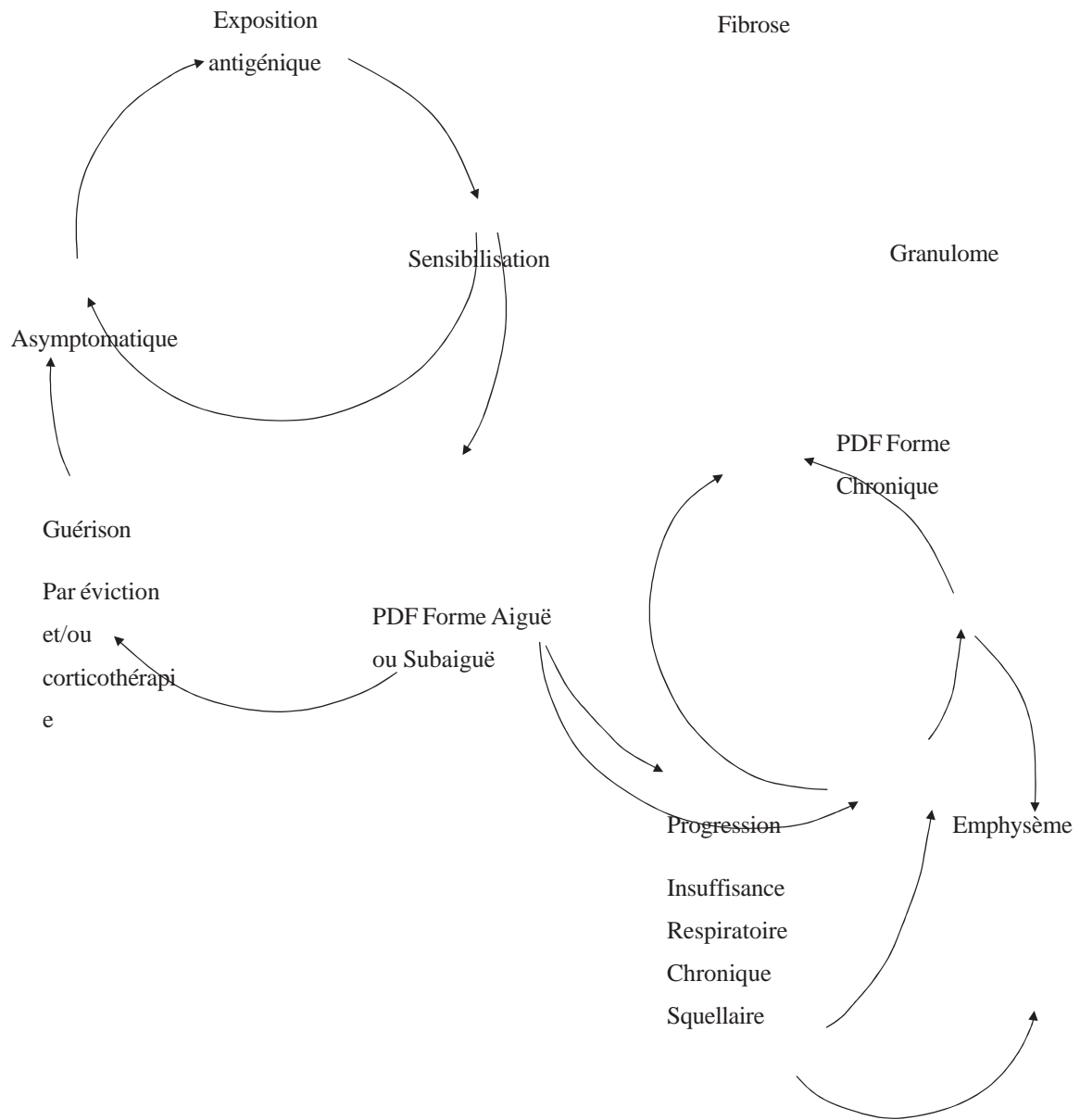


Figure 3 : Schéma de la dynamique et de l'évolution possible des PHS, inspiré de (Bourke et al., 2001).

(5) La maladie du Poumon de Fermier (PDF)

(a) Historique de la maladie du Poumon de Fermier

En 1555, un suédois, du nom d'Olaus Magnus, décrit un syndrome respiratoire atteignant les fermiers. En 1873, Blackley publie ses observations et attribue à un champignon microscopique des symptômes proches de la grippe (Salvaggio, 1997). Les premières véritables études cliniques de la maladie remontent à 1932 quand Campbell l'a associé à l'exposition de la poussière de foin moisi, des descriptions de cas ont suivi jusque dans les années 1950 sans identifier réellement le micro-organisme en cause (Sweeney, 1952). Une étude de 1953 a tenté de déterminer l'agent étiologique de la maladie en stimulant la réponse immunitaire par injection sous-cutanée de solutions contenant différentes espèces de moisissures ou des extraits de foin, mais les souches utilisées n'avaient pas montré de résultats positifs (Fuller, 1953). Il faudra attendre les années 1960, pour mettre en évidence par des techniques d'immuno-précipitation, la présence de précipitines dans les sérums de patients dirigées contre un extrait de foin moisi (Pepys et al., 1963) et démontrer la présence et le rôle d'un actinomycète thermophile, *Saccharopolyspora rectivirgula* (*Syn. Micropolyspora faeni*, *Faenia rectivirgula*) comme source antigénique majeure (Gregory et al., 1964; Pepys et al., 1963). Molina, en 1971 révèle pour la première fois la fréquence de la maladie en France et fait reconnaître le PDF comme maladie professionnelle. Katila en 1978 émet des doutes à l'égard du rôle prépondérant de *S. rectivirgula* et propose d'adjoindre d'autres étiologies d'origine fongique comme responsable de la maladie en Finlande (Katila and Mäntyjärvi, 1987). Depuis, des publications tendent à démontrer que les agents étiologiques varient en fonction de l'évolution des techniques agricoles et des pays ou régions (Reboux et al., 2001). La description des agents étiologiques sera évoquée dans un autre chapitre de cette thèse (Cf 3.3 Les micro-organismes en cause, p50).

(b) Epidémiologie

Prévalence

Il est difficile d'établir la prévalence et l'incidence des PHS car elles varient considérablement en fonction de la définition de la maladie, des méthodes de diagnostic utilisées, de l'intensité de l'exposition, des conditions environnementales et des facteurs de risques génétiques de l'hôte. Bien qu'un nombre élevé de personnes soit exposé aux antigènes en cause, la prévalence des PHS est faible. Cela peut s'expliquer par des cofacteurs génétiques et environnementaux, mais aussi par une sous-estimation du nombre des PHS (Fink et al., 2005; Grant et al., 1972).

Toutefois, la maladie du Poumon de Fermier sévit essentiellement dans les régions d'élevage au climat froid et humide. Elle est liée à la distribution hivernale de fourrages ou de végétaux moisissés. On la décrit aussi bien en Europe qu'au Canada, dans certaines régions des Etats-Unis, en Chine, en Inde et au Japon. Les différences entre pays sont dues à des climats et des pratiques agricoles différentes.

En Europe. L'incidence annuelle serait de 0,04 % de la population agricole en Finlande (Terho et al., 1987) et de 0,02 à 0,03% en Suède (Bourke et al., 2001). En France, dans le département du Doubs, elle est de 2 à 4 % (Depierre et al., 1988) et s'élèverait à environ 6% (35/551) chez les agriculteurs ayant des symptômes respiratoires (Dalphin et al., 1994). Dans la région Midi-Pyrénées, la prévalence des PHS agricoles est de 6% (PDF et maladie du poumon d'éleveur d'oiseaux confondus) (Seguela et al., 1978). En Italie, elle serait comprise entre 1,5 % et 3 % dans la région de Reggio Emilia (lieu de production du parmesan) (Ferri et al., 2003). En Ecosse dans les années 1970, la prévalence était estimée entre 2,3 % et 8,6 % selon les régions (Grant et al., 1972). En République Tchèque, 69 % des PHS sont des PDF (50 sur 72 PHS recensées sur une période de 13 ans), mais la prévalence n'a pu être calculée en raison du manque d'informations sur le nombre d'agriculteurs dans le pays (Fenclová et al., 2009). Des cas ont été également déclarés en Pologne, mais aucune étude épidémiologique n'a été rapportée (Milanowski et al., 1998). La prévalence peut rester étonnamment stable sur une longue période comme en Irlande où en absence de modifications des conditions de travail, aucun recul de la maladie n'a été enregistré de 1983 à 1996 (McGrath et al., 1999) mais sur la période de 1997 à 2002 un déclin de la maladie est observé, probablement en raison des changements de pratiques (Arya et al. 2009).

En Asie. Au Japon, la prévalence a été établie entre 1 et 2 % dans la région d'Hokkaido (Homma et al., 1986). En Chine, dans la région du Dafeng elle atteint 11,4 % (Shen et al., 1991; Tao et al., 1988).

Aux Etats Unis. Dans le Wisconsin, la prévalence dans la population exposée est située entre 0,42 % (Gruchow et al., 1981) et 3,9 % (Madsen et al., 1976). Dans le Vermont, sur 258 agriculteurs surveillés, 11 ont une suspicion de PDF soit environ 4 % des agriculteurs (Gump et al., 1979). En Caroline du Nord, la prévalence serait de 2,2% (Hoppin et al., 2007).

Population

La maladie concerne de façon universelle la tranche d'âge 40-60 ans (Dalphin et al., 1993; Terho et al., 1987). Les femmes et les hommes sont touchés de façon différente selon les régions en fonction de leur rôle professionnel. En Finlande, le PDF touche préférentiellement les femmes (2/3 des cas de PDF sont des femmes), car traditionnellement ce sont les femmes qui s'occupent du bétail (Katila and Mäntyjärvi, 1987; Terho et al., 1987). Au Japon, les femmes et les hommes contribuent de façon équivalente aux travaux agricoles et sont, par conséquent, touchés dans une même proportion par le PDF (Homma et al., 1986). De façon similaire, dans le Wisconsin, en Franche-Comté et en République Tchèque, les hommes qui sont plus au contact avec la distribution de fourrages, sont plus fréquemment atteints par la maladie que les femmes (Depierre et al., 1988; Fenclová et al., 2009; Kurup et al., 1987).

Influence du climat et des pratiques agricoles

L'incidence de la maladie est liée aux différences géographiques et climatiques. Plus particulièrement, elle est due au niveau de pluviométrie pendant la saison estivale ou de l'altitude (Dalphin et al., 1993; Grant et al., 1972; McGrath et al., 1999; Terho et al., 1987) ainsi qu'aux différences de pratiques agricoles (Fenclová et al., 2009; Grant et al., 1972).

Certains facteurs sont déterminants dès la récolte. Aussi, les conditions météorologiques défavorables et la présence de terre due à la prolifération des campagnols favoriseront la prolifération ultérieure dans les fourrages de micro-organismes responsables de la maladie.

La production de fourrages pour le bétail serait plus à risque pour le développement de la maladie, comparé à la production d'ensilage ou à la production céréalière (Grant et al., 1972). D'autre part, cette différence peut être biaisée par un facteur économique : une exploitation laitière et une exploitation céréalière se différencient de manière générale par la taille de l'exploitation, la situation économique et les moyens ; c'est-à-dire qu'une ferme de production céréalière est plus avantagée économiquement et est donc mieux équipée (entre autre la mise en place de séchage artificiel du foin) (Grant et al., 1972). Dans un même pays, des variations du nombre de cas entre différentes années peuvent être observées et elles seraient liées à la qualité des fourrages (Rautalahti et al., 1990). En effet, des études finlandaise et suédoise suggèrent que la concentration en micro-organismes est fortement liée à un risque accru de développer le PDF (Kotimaa et al., 1984; Malmberg et al., 1993). Et la plupart des nouveaux cas sont constatés en fin d'hiver après plusieurs mois de distribution de fourrages au bétail en stabulation, lorsque les concentrations en micro-organismes thermophiles s'accroissent (Roussel et al., 2004; Terho et al., 1987).



Figure 7 : Distribution du foin aux vaches en stabulation, tâche soulevant beaucoup de poussière et à risque pour le PDF (Source : M. Vacheyrou©)

Le cumul du nombre d'années passées dans une ferme semble paradoxalement moins important pour le

risque de développer un PDF que la durée d'exposition journalière (Cormier et al., 1985; Katila and Mäntyjärvi, 1987; Roberts, 1974). Les bâtiments d'élevage de bovins ne sont pas plus contaminés que les bâtiments d'élevage de porcs et de volaille et la fraction de poussière respirable y est moins importante (Omland, 2002).

Le mode de conditionnement des fourrages est aussi important. Une moisissure impliquée dans la maladie en France et en Finlande, *Lichtheimia corymbifera* (Erkinjuntti-Pekkanen et al., 1999 ; Reboux et al., 2001) est plus fréquemment observée dans le foin stocké en balles rondes que dans le foin stocké en vrac et dans les balles carrées de moyenne densité. De même en Italie, le conditionnement en balle ronde accentue la présence de *S. rectivirgula* par rapport au conditionnement en petite balle rectangulaire ; et ce phénomène est amplifié par le climat de montagne (Ferri et al 2003 ; Randall et al 1999) .

Une étude dans le Doubs a montré que le séchage en grange a un effet protecteur sur la santé respiratoire des producteurs laitiers, du fait d'une moindre contamination en micro-organismes dans les fourrages séchés (Roussel et al., 2005b).

L'évolution permanente des techniques agricoles influence la flore microbiologique des foins et des produits agricoles, ainsi que les modalités d'exposition des agriculteurs (Dalphin, 2001; Reboux et al., 2006a). Les principaux changements dans l'agriculture au cours des dernières décennies sont les suivantes :

- L'utilisation de méthodes pour éliminer l'humidité : stockage de foins séchés, séchage des graines avec de l'air réchauffé, traitements chimiques à des pH plus bas ou préservateurs biologiques ;
- La modernisation des fermes : nouveaux hangars plus vastes pour le bétail, automatisation des pratiques de distribution de la nourriture ;
- Le stockage de l'ensilage en balles rondes emballées (enrubanné) ;
- L'utilisation de masques de protection respiratoire (standard Afnor 2). Le port du masque chez les sujets malades prévient des récurrences.

3.2.1. Influence de facteurs génétiques

Certaines études ont suggéré un lien entre certains types de HLA (*Human Leucocyte Antigen*) et les PHS, avec une augmentation de l'occurrence du type HLA B8 chez les PDF et les cas de poumon d'éleveur d'oiseaux d'origine Caucasienne et du type HLA DR7 chez des mexicains atteints de la maladie du poumon d'éleveur d'oiseaux (Bourke et al., 2001). Par ailleurs, des facteurs génétiques impliquant un variant du gène TAP1 (*Transporter Associated with antigen Processing*) serait associé à un risque supérieur de développer un PDF (Aquino- Galvez et al., 2008). La présence de l'allèle TNFA2 associé à la surproduction de TNF α (*Tumor Necrosis Factor*) et l'allèle HLA-DRB1*0802 du complexe majeur d'histocompatibilité seraient des facteurs de prédisposition génétique pour le développement d'un PDF

ou de la maladie du poumon d'éleveurs d'oiseaux (Camarena et al., 2001; Schaaf et al., 2001). Le gène MyD88 semble également important dans le développement de la maladie mais encore aucune étude de prévalence n'a été effectuée chez les patients (Nance et al., 2008). Des prédispositions génétiques associées à des conditions environnementales particulières conduiraient donc à la survenue de la maladie, mais toutes les études ne sont pas en accord. Ainsi les différentes études réalisées sur le sujet reflètent la diversité et la complexité des facteurs génétiques potentiellement impliqués : différents gènes peuvent être impliqués selon la population étudiée et/ou plusieurs gènes peuvent intervenir dans la survenue de la maladie. Ainsi une étude sur un modèle murin suggère que les facteurs multigénétiques influencent la susceptibilité de certaines souches de souris dans le développement d'une inflammation pulmonaire granulomateuse (Bourke et al., 2001). Ce phénomène a également été observé pour la maladie du poumon de mécanicien (Gordon et al., 2006).

3.2.1. Autres facteurs influençant la survenue du PDF

Certains auteurs évoquent des circonstances étiologiques particulières favorisant le développement du PDF comme des infections virales (Cormier and Israël-Assayag, 2000) ou la présence concomitante d'endotoxines (Rylander, 2006) ou encore une forte exposition aux pesticides (Hoppin et al., 2007).

Dans le développement du PDF, le rôle favorisant des infections virales a été suggéré par la mise en évidence d'un effet synergique entre *S. reactivigula* et le virus *parainfluenza1* sur la réponse inflammatoire pulmonaire dans un modèle murin (Cormier et al., 1993). D'autre part, Dalphin *et al.* (1993) a montré que la prévalence du PDF pour les agriculteurs atteints de bronchite chronique était de 8,9% alors que celle des agriculteurs sans autres symptômes respiratoires était de 0,7% (Dalphin et al., 1993). Un cas de PDF a été également associé à une bullectomie (Koschel et al., 2012).

Facteur protecteur

Le tabagisme est considéré comme un facteur protecteur en limitant la réaction exagérée de l'hôte vis-à-vis des antigènes (Dalphin et al., 1993; Morgan et al., 1975). En effet, Dalphin et al. (1993) a montré que la prévalence du PDF dans la population d'agriculteurs fumeurs était de 0,4% alors que pour les non fumeurs ou ex-fumeurs, elle était de 1,6 à 2,2%. Les mécanismes protecteurs du tabac sont mal connus, mais des études ont montré que la consommation de cigarettes altérait la cascade de réaction cytokiniques et réduisait l'état d'activation des macrophages (Girard et al., 2009a; Roussel et al., 2006).

ii) Partie pratique

Objectif d'études :

Objectif principale :

Déterminer la prévalence totale des patients atteints d'une pneumopathie d'hypersensibilité hospitalisés au niveau du service de pneumo-physiologie au niveau CHU Tlemcen.

Objectif secondaire :

Déterminer la répartition en fonction des conditions socio-démographiques (âge ; sexe ; habitat)

Préciser les circonstances de découverte et le motif d'hospitalisation le plus fréquent.

1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, analytique, rétrospective, comparative monocentrique menée au service de pneumologie-CHU de Tlemcen.

Population de l'étude

La population concernée était l'ensemble des patients adultes atteints de la PHS ; qui étaient tous hospitalisés au niveau du service de pneumologie de CHU de Tlemcen durant la période étudiée.

Critères d'inclusion

1. Tous les patients hospitalisés.
2. N'importe quel âge
3. Femme, homme
4. Avec ou sans comorbidités

Critères d'exclusion

1. Les patients avec dossiers vides ou incomplets

Modalités de recueil des données

- La collecte des données est faite à l'aide d'un questionnaire (Annexe I) qui contient les différentes informations : identification, l'âge, le sexe, la profession, habitudes de vie.
- Les antécédents personnels et familiaux
- L'exposition, Tabac.
- Le mode du début de la maladie
- Les signes cliniques révélateurs et les signes para cliniques.
- Les examens para cliniques (EFR, fibroscopie et étude LBA, SaO₂, TDM, biologie, précipitine, microbiologie)

Analyse statistique des données

L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel informatique **EXCEL 2007**, les résultats sont présentés sous forme de fréquence et de pourcentages pour les variables qualitatives, tandis que les données quantitatives ont été résumées à l'aide des moyennes et des écarts-types.

Résultats :

A. Données Epidémiologiques

1. Incidence de la PHS

Notre série comporte 07 patients identifiés grâce à l'analyse des données sur dossiers, tous admis au niveau du service de pneumologie. Durant la période étudiée ; un nombre total de patients hospitalisés a été enregistré.

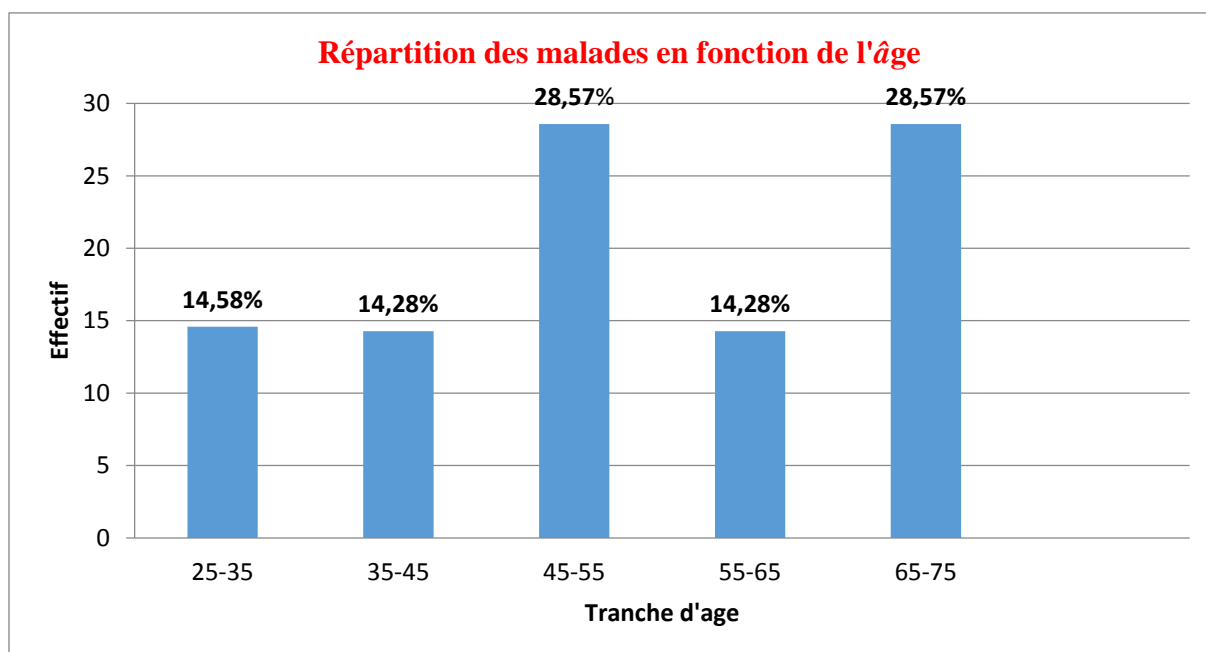
Ce qui permet de chiffrer une prévalence de patients avec une bronchectasie parmi toutes les hospitalisations du service.

2. Répartition des patients selon l'âge

➤ Age moyen d'affection par la PHS :

La moyenne d'âge de notre série est de 52 ans ; avec une variation entre deux âges extrêmes de 34 ans et 71 ans.

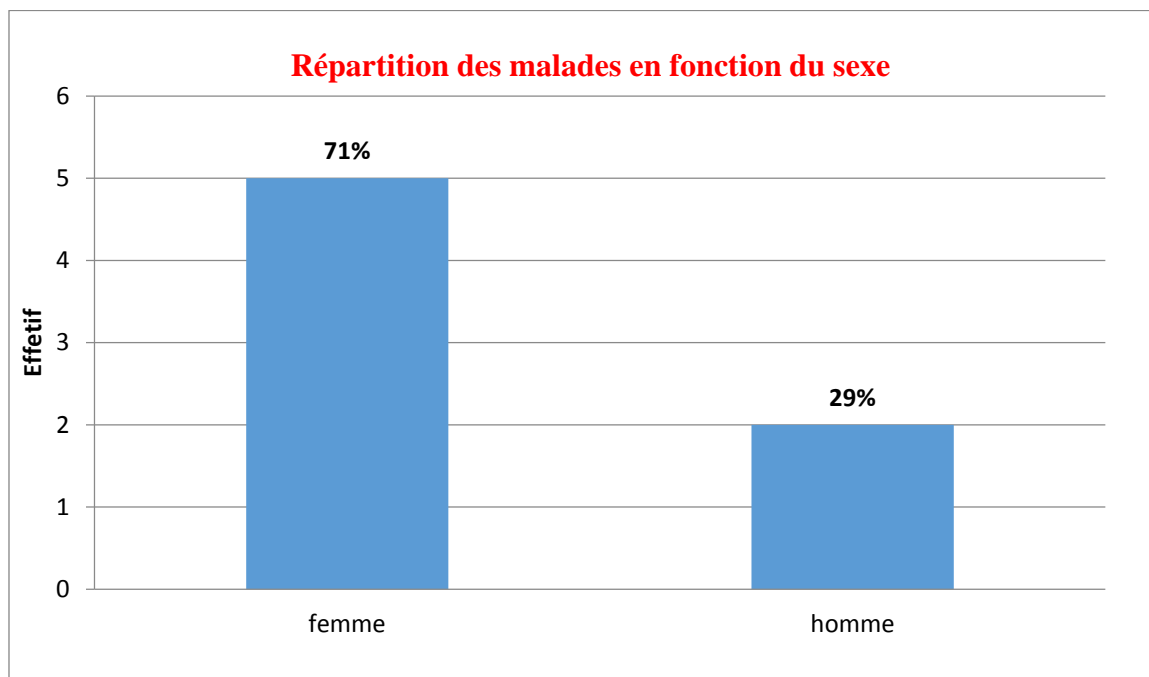
➤ Répartition des patients selon l'âge :



Analyse :

Les deux tranches d'âge (45ans_55ans), et (65ans_75ans) sont les plus représentatives, 28,57% des patients.

3. Répartition des patients selon le genre



Analyse :

On a noté une prédominance féminine 71% ; contre 29% avec un sexe ratio de 2,5

B. Données d'exposition et des antécédents pathologiques

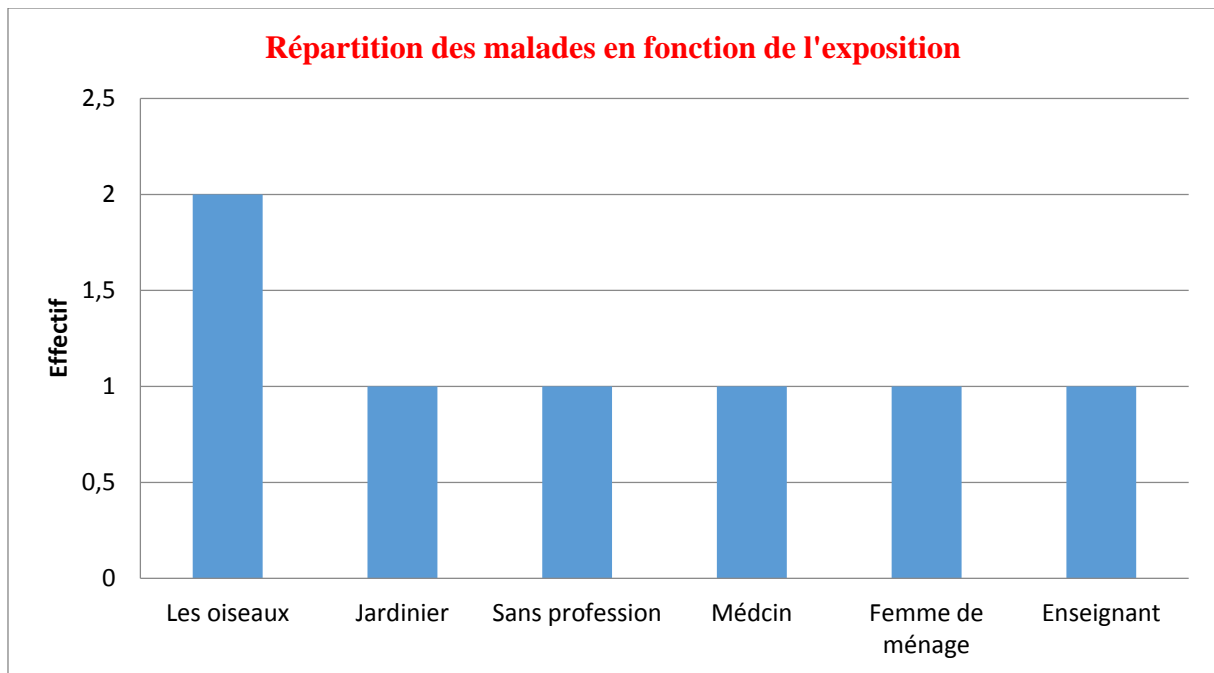
1. Répartition des patients selon la profession : tableau -2-

<i>Profession</i>	<i>Effectif</i>
Jardinier	01
Femme de ménage	01
Médecin	01
Enseignant	01
Eleveur d'oiseau	02
Sans profession	01

Analyse :

Les occupations différentes et sont réparties sur plusieurs terrains professionnels.

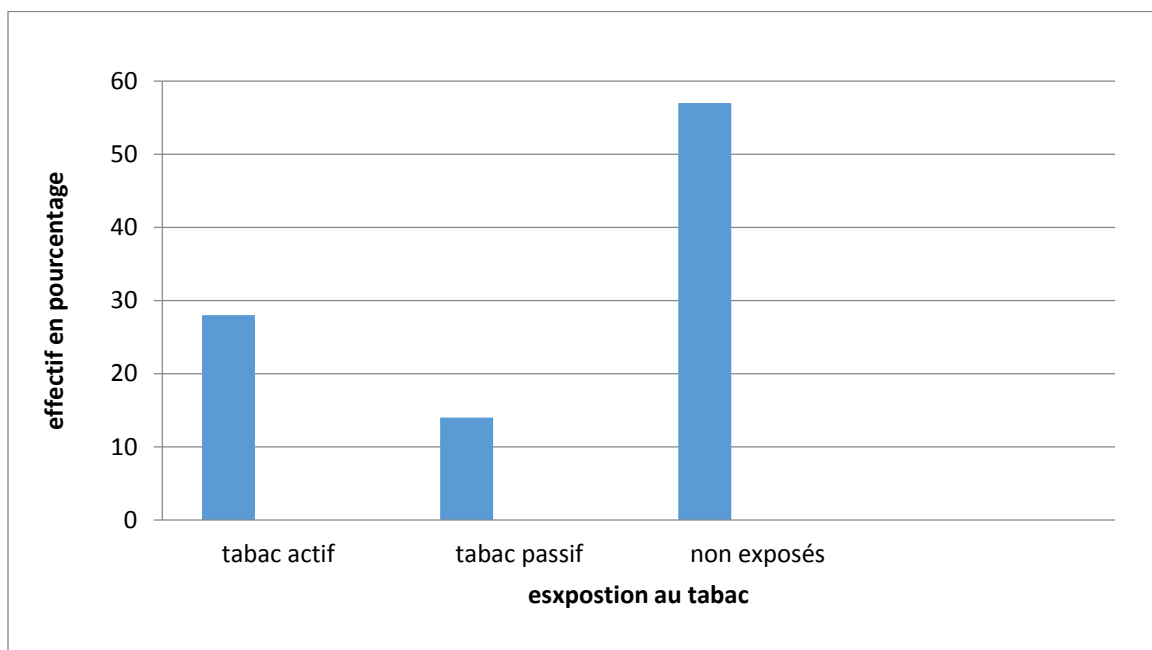
2. Répartition des patients selon l'exposition :



Analyse :

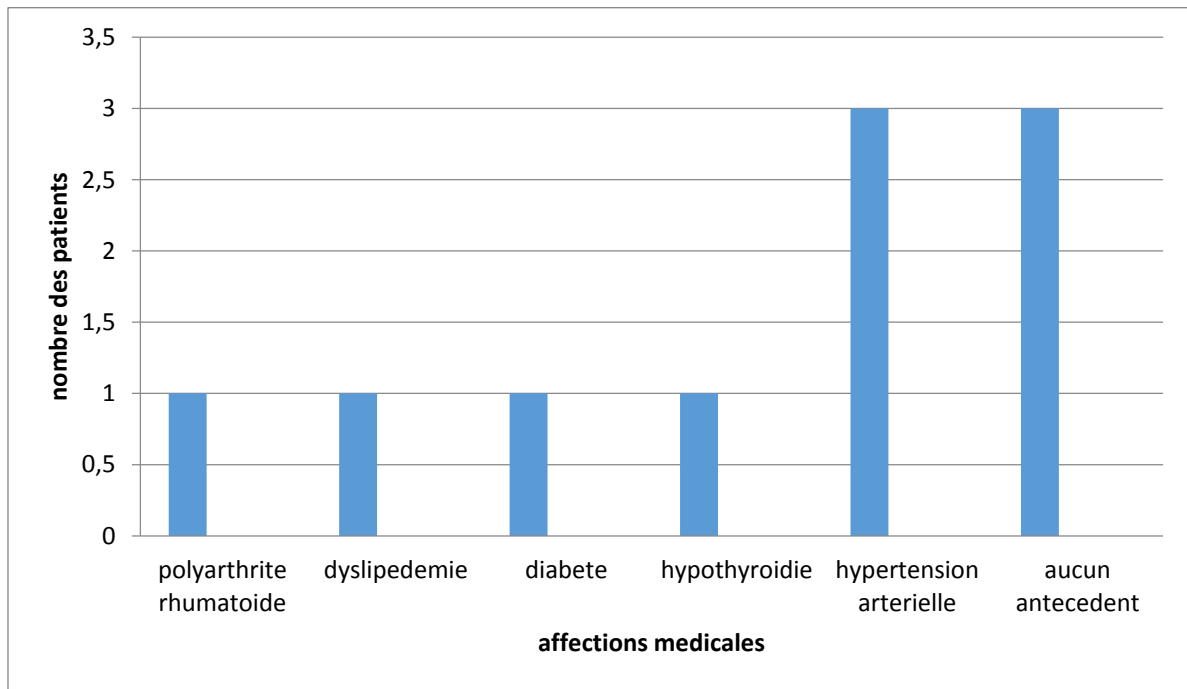
Une légère prédominance chez les éleveurs d'oiseaux avec un pourcentage de 29%, alors que les autres expositions représentent chacune un pourcentage de 14%.

3. Répartition des patients selon leur degré d'exposition au tabac



Analyse : 57% de nos malades sont non exposés au tabac, 14% rapportent une exposition passive, alors que 28% sont réellement tabagique.

4. Antécédents médicaux signalé chez le groupe étudié



Analyse : parmi nos 7 patients ; une femme présente une polyarthrite rhumatoïde , 3 sont hypertendus dont un est diabétique et traité aussi pour une dyslipidémie, un autre associe HTA et hypothyroïdie. Les 3 autres patients ne signalent rien.

3 Profil clinique

1. Circonstances de découverte

La PHS a été découverte principalement devant des signes respiratoires et ceci dans 90% des cas. La dyspnée était le symptôme le plus marqué. Les autres signes sont représentés dans le tableau -3- ci-dessous.

Signes d'aple repertoire
Dyspnee
Toux sèche
Toux productive
Douleur thoracique
Hemoptysie
Asthme sévère récent

2. Signes fonctionnels :

Signes cliniques	Nombre de patients
dyspnée	7
Toux sèche	6
Asthénie	3
arthralgies	3
Toux productive	1
Crépitant, sibilants	1
amaigrissement	1
Pseudo grippe	1
céphalées	1

Analyse : les signes fonctionnels étaient dominés par la symptomatologie respiratoire respectivement ; la dyspnée essentiellement de repos, la toux sèche, l'asthénie et les arthralgies. Plus rarement la toux productive, un amaigrissement et des signes auscultatoires.

3. Délai entre début de la dyspnée et consultation

La durée d'évolution de la dyspnée avant la consultation a été précisée chez tous nos patients dyspnéiques dans le tableau -4-. Elle était comprise entre 1 et 36 mois avec **une moyenne de 8,9 mois**.

Début de la dyspnée	n
1 mois – 4 mois	2
5 mois-1 an	2
1 an -2 ans	2
≥ 2ans	1

4. Données para cliniques

1. La radiographie standard face et profil

Elle a été réalisée et jugée anormale chez tous les patients. Les images réticulaires constituaient l'aspect le plus fréquemment rencontré, présent chez **7** patients. Les diverses anomalies radiologiques corrélées aux étiologies sont :

1. Opacités réticulaires
2. Opacités nodulaires
3. Micronodules
4. Élargissement médiastinal
5. Emphysème
6. Lignes de Kerley B
7. Épanchement pleural

2. Tomodensitométrie haute résolution

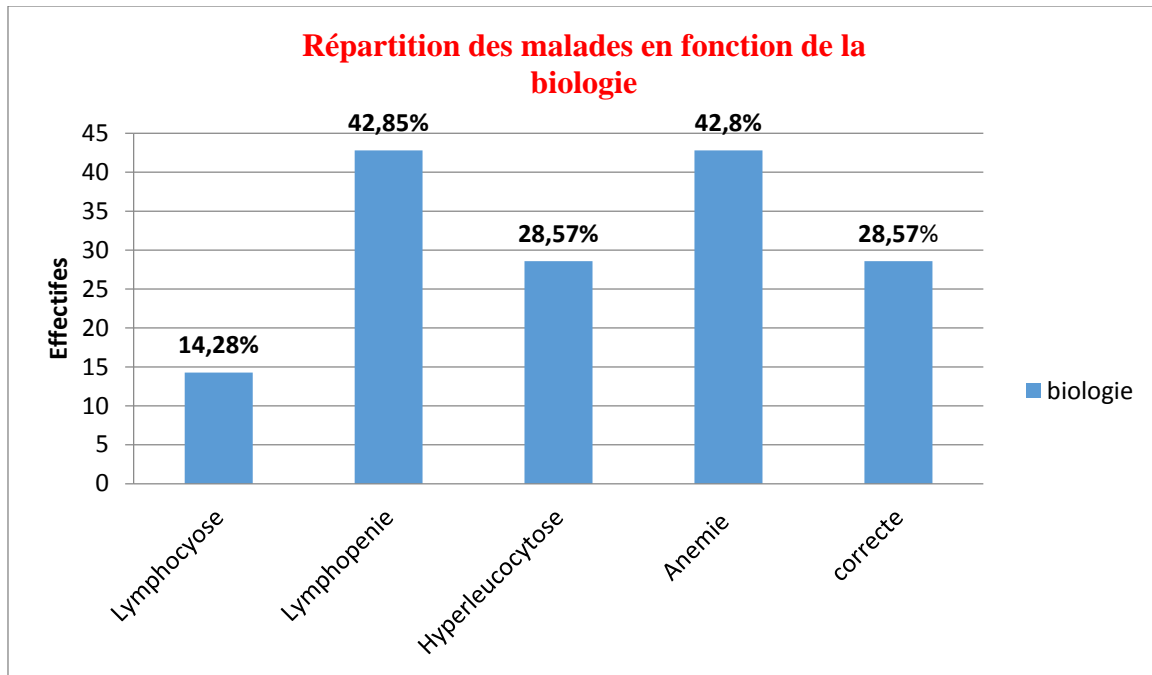
Elle a été réalisée chez tous patients (100%), et a été toujours anormale. Dans un cas, il s'agit de bronchiolite constrictive retenue devant des plages de condensation parenchymateuse, en verre dépoli diffus, associées à des bronchectasies par traction. L'histiocytose langerhansienne a été suspectée dans un autre cas devant un syndrome interstitiel fait d'images réticulaires et kystiques. Les anomalies médiastinales ont été détectées chez 2 patients.

Les divers aspects scannographiques corrélés aux étiologies sont

Réticulations
Micronodules
Bronchectasie par traction
Verre dépoli
Fibrose
Nodules
Kystes à paroi fine
Rayon de miel
Emphysème
Condensation
Destruction parenchymateuse
Masse
Dilatation de l'artère pulmonaire
Calcifications
Bronchiolite constrictive

3. *Répartition des patients selon les bilans biologiques*

➤ *La formule de numération sanguine*



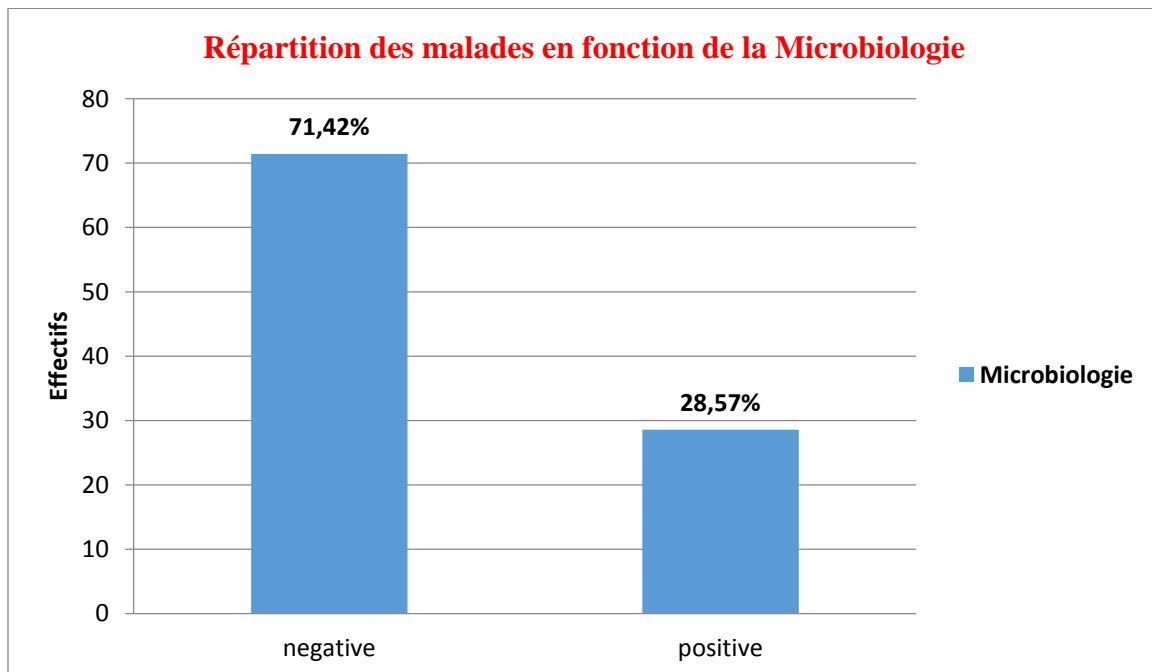
Analyse :

42% des patients ont une anémie, et 42% des patients ont une lymphopénie.

Alors que 28% des patients ont une hyperleucocytose. En revanche 28% ont une NFS correcte

En fin un nombre minime (14%) développent une lymphocytose.

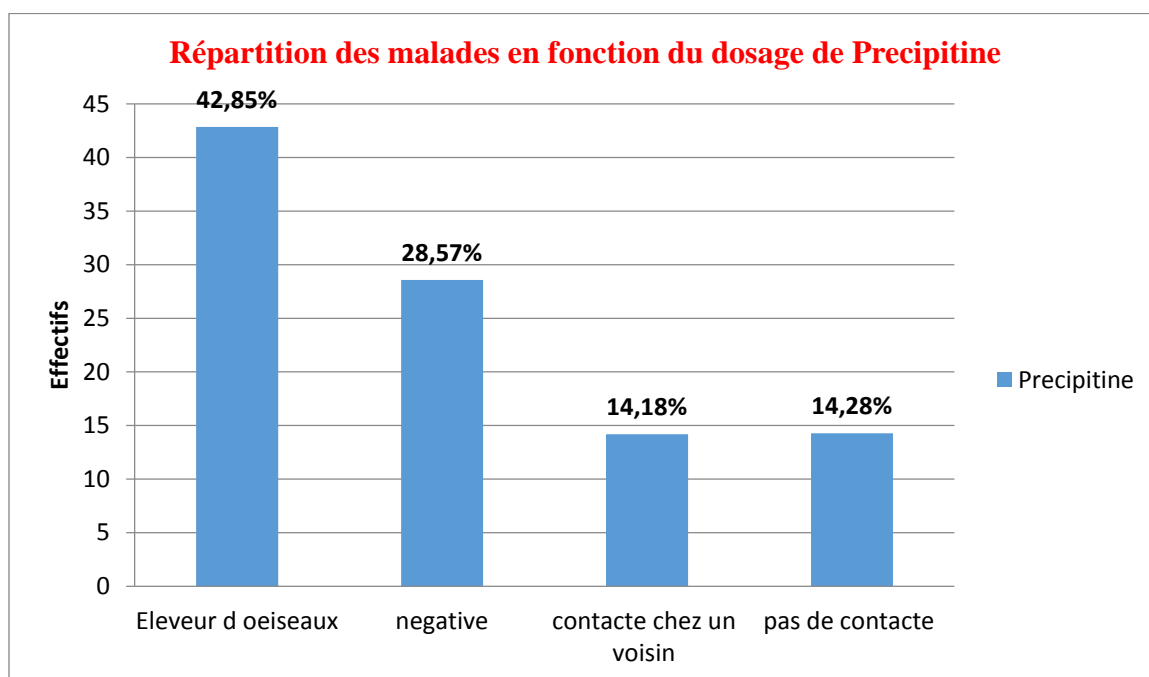
- *L'examen cytobactériologique des crachats*



Analyse :

La plus parts des patients ont des résultats microbiologiques négative 71% alors que près de 29% ont une surinfection surajoutée.

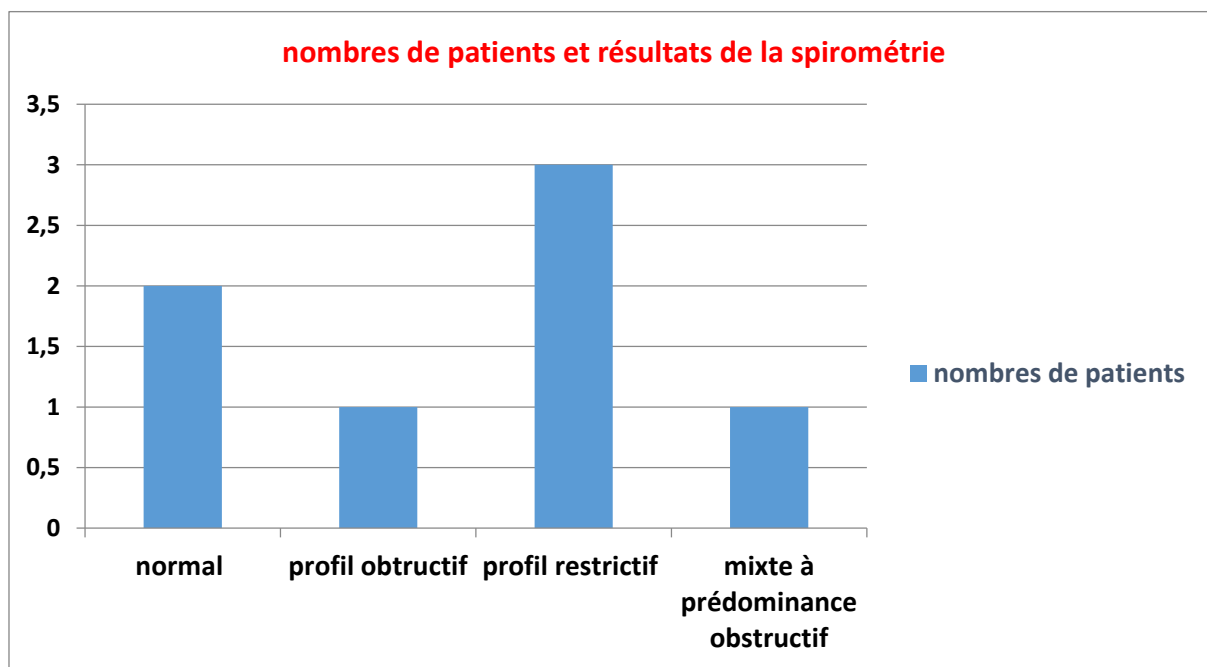
Precipitine :



Analyse :

Parmi les **07** patients de notre échantillon ; les precipitines ont été signaler chez les éleveurs d’oiseaux soit **42%**, alors qu’ils étaient négatifs chez **28%**.

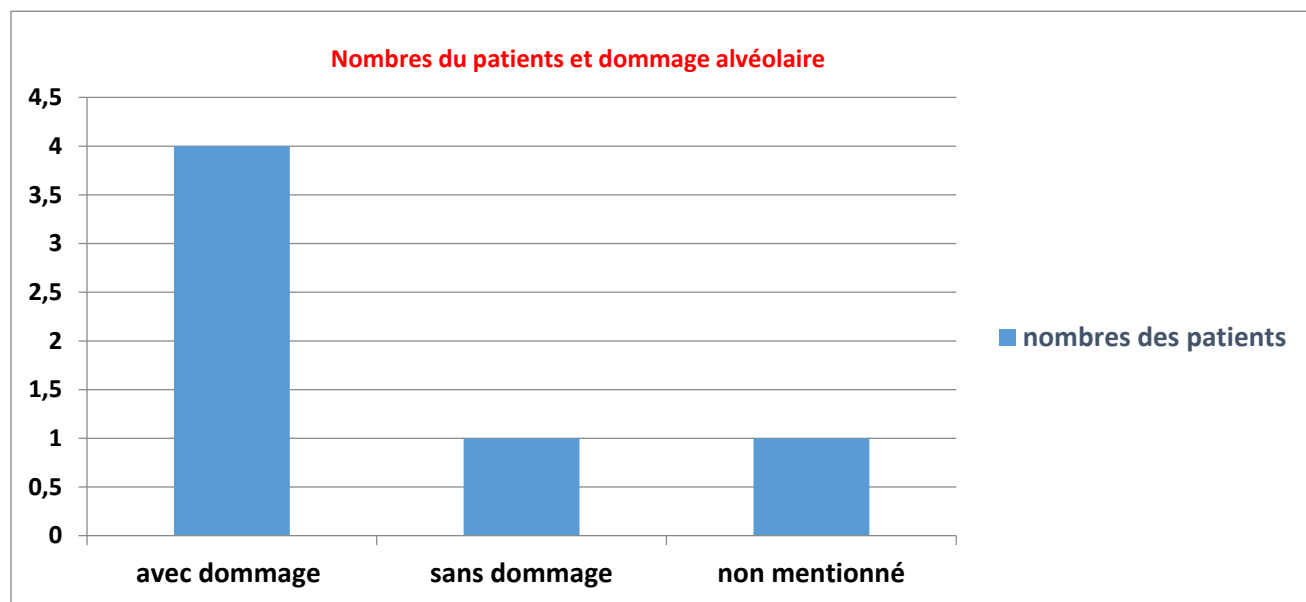
4. Répartition des patients selon les résultats de La spirométrie :



Analyse :

29% des malades ont une spirométrie normal, **43%** ont un profil restrictif, **14%** présentent un syndrome obstructif alors que **14%** ont un profil mixte à prédominance obstructif.

5. Répartition des patients selon bronchoscopie et lavage bronchoalvéolaire :

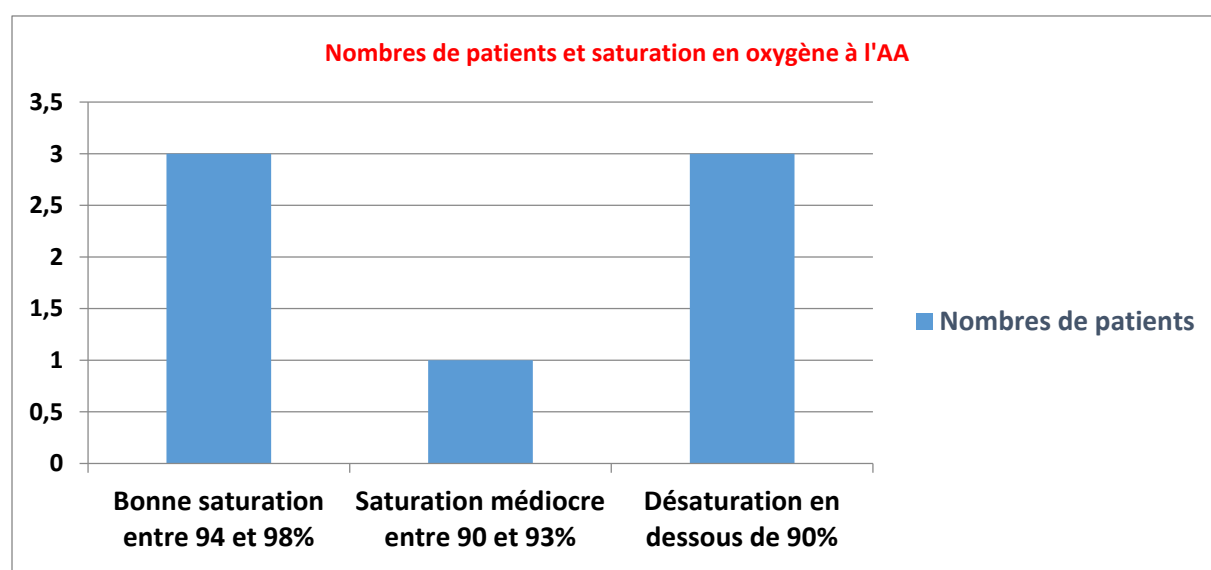


Analyse :

86% des patients présentent une augmentation des lymphocytes.

71% présentent un dommage alvéolaire selon l'étude du LBA, 14% n'ont pas de dommage.

6. Répartition des patients selon la saturation en oxygène à l'air ambiant :



Analyse :

43% des patientsaturent normalement à l'air ambiant, 43% d'entre eux désaturent en dessous de 90 ; et 14% ont une saturation médiocre.

CONCLUSION

La pneumopathie d'hypersensibilité est une maladie professionnelle rare et grave

C'est un syndrome associant toux ; dyspnée et fatigue provoqué par une sensibilisation et une hypersensibilité ultérieure aux antigènes environnementaux (fréquemment professionnels ou domestique)

Il existe ainsi des formes aiguës ; sub aigüe et chronique ; elles sont toutes caractérisées par une inflammation interstitielle ; le développement de granulome et par une fibrose en cas d'exposition à long terme.

Le diagnostic repose sur l'association de l'anamnèse ; examen clinique ; de l'imagerie médicale et de l'étude LBA en plus de la biopsie dans de rares situations.

Le traitement à court terme est basé sur les corticoïdes ; celui à long terme consiste à éviter l'antigène et en cas de fibrose souvent des immunosuppresseurs.

-
1. Pepys J, Jenkins PA, Festenstein GN, Gregory PH, Lacey ME, Skinner FA: **Farmer's Lung. Thermophilic actinomycetes as a source of "Farmer's Lung Hay" antigen.** *Lancet* 1963, **2**:607-611.
 2. Reboux G, Piarroux R, Mauny F, Madroszyk A, Millon L, Bardonnnet K, Dalphin JC: **Role of molds in farmer's lung disease in Eastern France.** *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **163**:1534-1539.
 3. Lappalainen S, Pasanen AL, Reiman M, Kalliokoski P: **Serum IgG antibodies against *Wallemia sebi* and *Fusarium* species in Finnish farmers.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998, **81**:585-592.
 4. Erkinjuntti-Pekkanen R, Reiman M, Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO: **IgG antibodies, chronic bronchitis, and pulmonary function values in farmer's lung patients and matched controls.** *Allergy* 1999, **54**:1181-1187.
 5. Reboux G, Reiman M, Roussel S, Taattola K, Millon L, Dalphin JC, Piarroux R: **Impact of agricultural practices on microbiology of hay, silage and flour on Finnish and French farms.** *Ann Agric Environ Med* 2006, **13**:267-273.
 6. Roussel S, Reboux G, Dalphin JC, Bardonnnet K, Millon L, Piarroux R: **Microbiological evolution of hay and relapse in patients with farmer's lung.** *Occup Environ Med* 2004, **61**:e3.
 7. Girard M, Lacasse Y, Cormier Y: **Hypersensitivity pneumonitis.** *Allergy* 2009, **64**:322-334.
 8. Fenoglio CM, Reboux G, Sudre B, Mercier M, Roussel S, Cordier JF, Piarroux R, Dalphin JC: **Diagnostic value of serum precipitins to mould antigens in active hypersensitivity pneumonitis.** *Eur Respir J* 2007, **29**:706-712.
 9. Reboux G, Piarroux R, Roussel S, Millon L, Bardonnnet K, Dalphin JC: **Assessment of four serological techniques in the immunological diagnosis of farmers' lung disease.** *J Med Microbiol* 2007, **56**:1317-1321.
 10. Simon-Nobbe B, Denk U, Pöll V, Rid R, Breitenbach M: **The spectrum of fungal allergy.** *Int Arch Allergy Immunol* 2008, **145**:58-86.
 11. Fink JN, Ortega HG, Reynolds HY, Cormier YF, Fan LL, Franks TJ, Kreiss K,

-
- Kunkel S, Lynch D, Quirce S, et al: **Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis.** *Am J Respir Crit Care Med* 2005, **171**:792-798.
12. Singh B, Oellerich M, Kumar R, Kumar M, Bhadoria DP, Reichard U, Gupta VK, Sharma GL, Asif AR: **Immuno-reactive molecules identified from the secreted proteome of *Aspergillus fumigatus*.** *J Proteome Res* 2010, **9**:5517-5529.
13. Millon L, Roussel S, Rognon B, Quadroni M, Salamin K, Reboux G, Barrera C, Fellrath JM, Aubert JD, Dalphin JC, Monod M: ***Aspergillus* species recombinant antigens for serodiagnosis of farmer's lung disease.** *J Allergy Clin Immunol* 2012.
14. Roussel S, Rognon B, Barrera C, Reboux G, Salamin K, Grenouillet F, Thaon I, Dalphin J-C, Tillie-Leblond I, Quadroni M, et al: **Immuno-reactive proteins from *Mycobacterium immunogenum* useful for serodiagnosis of metalworking fluid hypersensitivity pneumonitis.** *International Journal of Medical Microbiology* 2011, **301**:150-156.
15. Schuyler M, Cormier Y: **The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis.** *Chest* 1997, **111**:534-536.
16. Hogan LH, Klein BS, Levitz SM: **Virulence factors of medically important fungi.** *Clin Microbiol Rev* 1996, **9**:469-488.
17. Boige grain RA, Liautard JP, Köhler S: **Targeting of the virulence factor acetohydroxyacid synthase by sulfonylureas results in inhibition of intramacrophagic multiplication of *Brucella suis*.** *Antimicrob Agents Chemother* 2005, **49**:3922-3925.
18. Zhao Z, Yan F, Ji W, Luo D, Liu X, Xing L, Duan Y, Yang P, Shi X, Lu Z, Wang X: **Identification of immunoreactive proteins of *Brucella melitensis* by immunoproteomics.** *Sci China Life Sci* 2011, **54**:880-887.
19. Ko KY, Kim JW, Her M, Kang SI, Jung SC, Cho DH, Kim JY: **Immunogenic proteins of *Brucella abortus* to minimize cross reactions in brucellosis diagnosis.** *Vet Microbiol* 2012, **156**:374-380.
20. Feltcher ME, Sullivan JT, Braunstein M: **Protein export systems of *Mycobacterium tuberculosis*: novel targets for drug development?** *Future Microbiol* 2010, **5**:1581- 1597.
21. Grandoni JA, Marta PT, Schloss JV: **Inhibitors of branched-chain amino acid biosynthesis as potential antituberculosis agents.** *J Antimicrob Chemother* 1998,

42:475-482.

22. Burnaugh AM, Frantz LJ, King SJ: **Growth of *Streptococcus pneumoniae* on human glycoconjugates is dependent upon the sequential activity of bacterial exoglycosidases.** *J Bacteriol* 2008, **190**:221-230.
23. Lorenz MC, Fink GR: **Life and death in a macrophage: role of the glyoxylate cycle in virulence.** *Eukaryot Cell* 2002, **1**:657-662.
24. Staib P, Zaugg C, Mignon B, Weber J, Grumbt M, Pradervand S, Harshman K, Monod M: **Differential gene expression in the pathogenic dermatophyte *Arthroderma benhamiae* in vitro versus during infection.** *Microbiology* 2010, **156**:884-895.
25. Ferri F, Dottori M, Bedogni L, Perini S, Ligabue M: **[Exposure to *Saccharopolyspora rectivirgula* among cattle breeders in the province of Reggio Emilia and the risk of extrinsic allergic alveolitis (farmer's lung)].** *Med Lav* 2003, **94**:207-215.
26. Duchaine C, Mériaux A, Brochu G, Bernard K, Cormier Y: ***Saccharopolyspora rectivirgula* from Quebec dairy barns: application of simplified criteria for the identification of an agent responsible for farmer's lung disease.** *J Med Microbiol* 1999, **48**:173-180.
27. Blais Lecours P, Veillette M, Marsolais D, Duchaine C: **Characterization of bioaerosols from dairy barns: reconstructing the puzzle of occupational respiratory diseases by using molecular approaches.** *Appl Environ Microbiol* 2012, **78**:3242-3248.