

2023-2024

THÈSE
pour le
DIPLOÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
Qualification en Pneumologie

**Apport du conseiller médical
en environnement intérieur
dans le diagnostic de
pneumopathie
d'hypersensibilité**

MAUBERT Quentin

Né le 20 mai 1996 à Le Mans (72)

Sous la direction de M. GAGNADOUX Frédéric

Membres du jury

M. le Professeur Thierry URBAN	Président
M. le Professeur Frédéric GAGNADOUX	Directeur
Mme. le Docteur Stéphanie DIROU	Membre
M. le Professeur Stéphane JOUNEAU	Membre
Mme. Le Docteur Pascaline PRIOU	Membre

Soutenue publiquement le :
11 juin 2024

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné Mr MAUBERT Quentin
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant le **05/02/2024**

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu (e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverais l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré (e) et méprisé(e) si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien Faure

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETTON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DIQUET Bertrand	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE ; PHARMACOLOGIE CLINIQUE ; ADDICTOLOGIE	Médecine

DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE	Médecine
DUVAL Olivier	HOSPITALIERE	
DUVERGER Philippe	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
EVEILLARD Mathieu	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
FAURE Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOUQUET Olivier	ANATOMIE	Médecine
FURBER Alain	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	CARDIOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PNEUMOLOGIE	Médecine
GUARDIOLA Philippe	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUILET David	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
HAMY Antoine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HENNI Samir	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	HOSPITALIERE	
LACOEUILLE FRANCK	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACCOURREYE Laurent	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LAGARCE Frédéric	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LANDREAU Anne	BIPHARMACIE	Pharmacie
LARCHER Gérald	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES	Pharmacie
LEBDAI Souhil	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEGENDRE Guillaume	UROLOGIE	Médecine
LEGRAND Erick	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LERMITE Emilie	RHUMATOLOGIE	Médecine
LEROLLE Nicolas	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	REANIMATION	Médecine
LUQUE PAZ Damien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE	Médecine
MARCHAIS Véronique	HOSPITALIERE	
MARTIN Ludovic	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
MENEI Philippe	DERMATO-VENEREOLOGIE	
MERCAT Alain	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
PAPON Nicolas	NEUROCHIRURGIE	Médecine
PASSIRANI Catherine	REANIMATION	Médecine
	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
	CHIMIE GENERALE	Pharmacie

PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCIERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie

BERNARD Florian	ANATOMIE ; discipline hospit : NEUROCHIRURGIE	Médecine
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CANIVET Clémence	GASTROENTEROLOGIE-HEPATOLOGIE	Médecine
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDECINE GENERALE	Médecine
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PFCH Brigitte	PHARMACOTECHNIQUE	Pharmacie

PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley-Rose	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST/MAST		
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

REMERCIEMENTS

Au Professeur Frédéric Gagnadoux

Merci de m'avoir proposé ce travail et de l'avoir encadré. J'ai beaucoup appris à vos côtés au cours de cet internat. Soyez assuré de mon profond respect.

Au Professeur Thierry Urban

Merci d'avoir suscité mon intérêt pour la pneumologie lors de vos cours à la faculté. Vous me faites l'honneur aujourd'hui de présider ce jury de thèse.

Au Docteur Stéphanie Dirou

Un grand merci pour votre présence depuis le début dans l'encadrement de ce travail. Merci également d'être membre de ce jury.

Au Docteur Pascaline Priou

J'ai beaucoup apprécié travailler à tes côtés lors de cet internat. Merci pour ton enseignement, ta bienveillance et pour ta présence aujourd'hui dans ce jury.

Au professeur Stéphane Jouneau

Merci de me faire l'honneur d'être membre de ce jury et de participer à la suite de ces travaux.

Docteur Gourdier, un grand merci pour le temps que vous m'avez accordé et pour l'aide que vous m'avez apportée.

Mr Riodel, merci d'avoir mis à disposition les outils m'ayant permis de mener à bien ce travail.

Céline, merci pour le très gros travail que tu as mené et sans lequel cette thèse n'aurait pas pu être ce qu'elle est. Je te passe le relais, à ton tour maintenant !

À tous les chefs de pneumologie, qui m'ont chacun apporté beaucoup pendant ces 4 années, Caro, Wojciech, Manuel, Benjamin, Youssef, Yasmina, Capucine, Sirima, Dr Hureaux; merci d'être les chefs que vous êtes.

À tous mes amis d'externat, Adrien, Alexe, Loïc, Clément, Violette, Louise, Camille, Isa, Robin, Lisa, Charlotte, Rémi, Lise, Gabi, Félix, Manon, VO; merci d'avoir transformé ces longues années d'études en de si beaux souvenirs.

A mes co-internes :

Manu, Théo, je n'aurais pu rêver meilleurs co-internes de promo que vous. Merci d'avoir rendu cet internat si joyeux dès les premiers jours.

A tout ceux qui ont rendu et rendent encore les journées si plaisantes, Claire, Rose, Laura, Marion, PE, Clara, Clément, Juliette, Jérémie, Alexis, Dorsaf, Léa, Severine, Anaé, Romane, Jean, Lauranne...

Baptiste: dix-zéro.

REMERCIEMENTS

À Alice; ces 6 mois à la 330 avec toi ont été un réel plaisir. Je n'oublierai pas de doser l'homocystéine, promis !

Merci à mes chers co-internes de cardio, Antoine, Alex, Pierre, Étienne, Morgane; j'ai probablement passé le semestre le plus drôle de mon internat à vos côtés !

À la magnifique bande de réa du Mans, avec qui j'ai vécu 6 mois riches en rires et en émotions; Vithika, Andy, Juliette, Martin, Audrey, Dara, Pauline, Eulalie, Clémence, Josepha.

À toutes les équipes paramédicales avec qui j'ai pu travailler, particulièrement celle de la 330 qui se reconnaîtra !

À ma chère Maman, à mon Papa, à Orianne et Thiago. Merci pour vos conseils et votre soutien depuis toutes ces années. J'espère aujourd'hui vous rendre fiers. Je mesure la chance que j'ai de vous avoir auprès de moi.

À mes grands-mères, qui ont toujours veillé sur moi. Merci pour tout votre amour.

À Anne. Merci d'être à mes côtés depuis 6 ans, la vie est beaucoup plus belle depuis que je la partage avec toi.

Liste des abréviations

AEG	Altération de l'Etat Général
ALAT	Asociación Latinoamericana de Tórax
ARS	Agence Régionale de Santé
ATS	American Thoracic Society
BPCO	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CMEI	Conseiller Médical en Environnement Intérieur
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
DLCO	Diffusion Libre du Monoxyde de Carbone
DMD	Discussion Multi-Disciplinaire
EFR	Épreuves Fonctionnelles Respiratoires
HTA	Hypertension artérielle
IMC	Indice de Masse Corporelle
JRS	Japanese Respiratory Society
LBA	Lavage Broncho-Alvéolaire
LPT	Lymphocyt Proliferation Testing
PHS	Pneumopathie d'Hypersensibilité
PID	Pneumopathie Interstitielle Diffuse
SIC	Specific Inhalational Challenge
VEMS	Volume Expiré Maximal par Seconde

Plan

SERMENT D'HIPPOCRATE

INTRODUCTION

- 1. Données générales sur les PHS**
- 2. Approche diagnostique des PHS**
- 3. Identifier l'exposition : un indispensable**
- 4. L'identification antigénique : apports du CMEI ?**

MÉTHODES

- 1. Sélection des sujets**
- 2. Données recueillies**
- 3. Interprétation des constatations du CMEI**
- 4. Méthodologie de l'analyse principale : niveaux de confiance diagnostique des PHS suivies au CHU d'Angers selon l'exposition retrouvée à l'interrogatoire ou via le CMEI**
- 5. Analyses statistiques**

RÉSULTATS

- 1. Caractéristiques de la population**
 - 1.1. Données anthropologiques
 - 1.2. Données cliniques et fonctionnelles respiratoires au diagnostic
 - 1.3. Dosage des IgG sériques
 - 1.4. Traitements médicamenteux reçus
- 2. Objectif principal : comparaison des niveaux de confiance diagnostique des PHS suivies au CHU d'Angers selon l'exposition retrouvée à l'interrogatoire ou via le CMEI**
 - 2.1. Classification des scanners thoraciques en différents patterns de PHS
 - 2.2. Étude de la lymphocytose au LBA
 - 2.3. Classification des biopsies pulmonaires en différents patterns anatomopathologiques de PHS
 - 2.4. Comparaison des niveaux de confiance diagnostique
- 3. Objectifs secondaires**
 - 3.1. Constatations du CMEI au domicile chez les patients suivis au CHU d'Angers et de Nantes
 - 3.2. Évolution fonctionnelle respiratoire selon la mise en évidence d'une exposition par le CMEI

DISCUSSION ET CONCLUSION

- 1. Résultats principaux**
- 2. Comparaison avec la littérature**
- 3. Forces de l'étude**
- 4. Limites de l'étude**
- 5. Conclusion et perspectives**

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

INTRODUCTION

1. Données générales sur les PHS

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) sont définies par une infiltration de l'interstitium pulmonaire par des cellules, de l'œdème ou de la matrice extra-cellulaire. Elles comprennent un large groupe de maladies hétérogènes souvent d'évolution chronique et sont classiquement distinguées en plusieurs catégories: PID idiopathiques, d'origine auto-immune, secondaire à une granulomatose, pneumopathies d'hypersensibilités (PHS) ou en une catégorie « autre » (1).

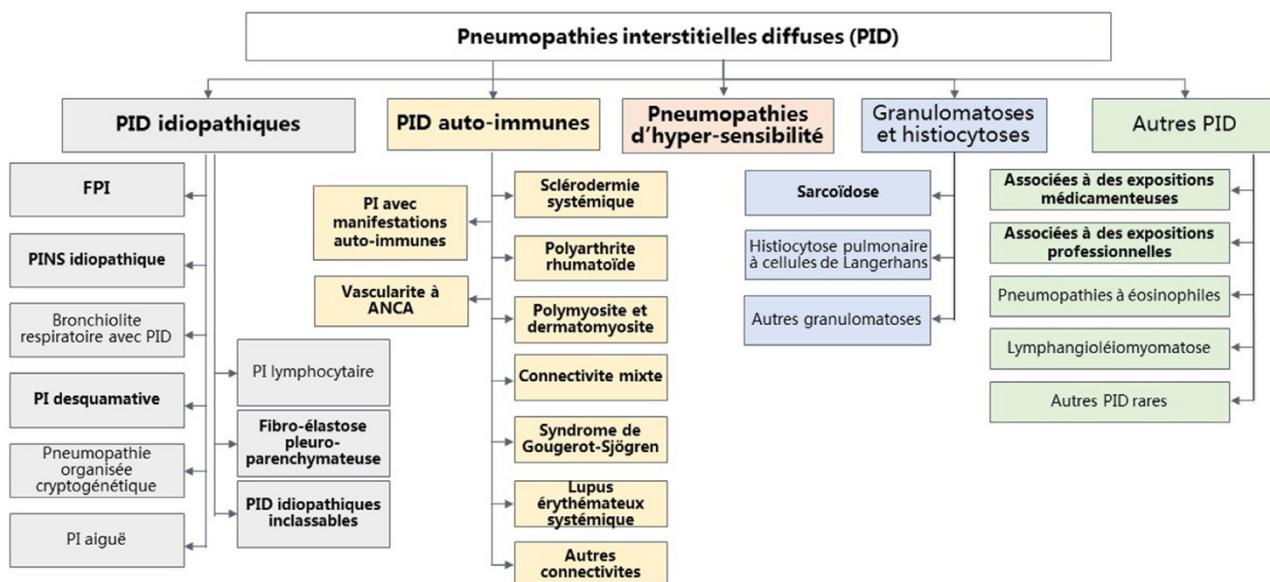


Figure 1 : Place de la pneumopathie d'hypersensibilité au sein des PID

ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles ; FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; PI : pneumopathie interstitielle ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique.

Source : Cottin V, Bonniaud P, Cadranel J, et al. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique – Actualisation 2021. Rev Mal Respir. 2022.

La PHS est une PID secondaire à l'exposition et à l'inhalation d'un ou plusieurs antigène(s) présent(s) dans l'environnement, identifié(s) ou non (2). Elles constituent une catégorie à part entière dans la classification des PID tant elles sont particulières sur le plan étiologique, diagnostique et thérapeutique (Figure 1). En France, on estime que les PHS représentent 3.4% des PID (Figure 2) (1). L'exposition dont elles résultent peut entraîner une atteinte des petites voies aériennes et du parenchyme pulmonaire. Cette atteinte peut être chronique et associée à une évolution fibrosante de moins bon pronostic (3).

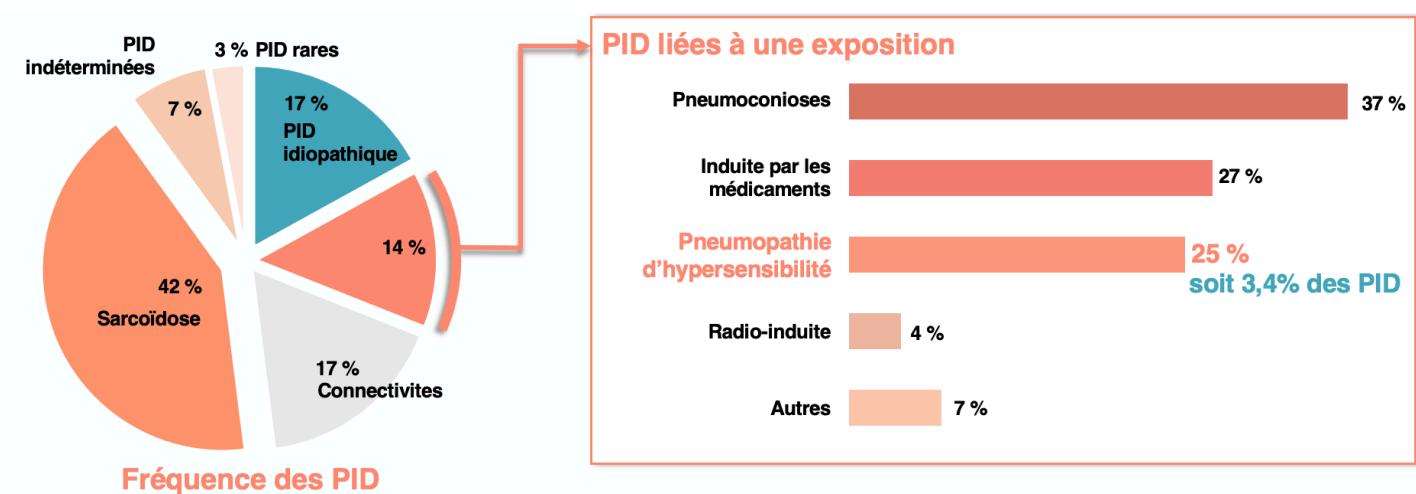


Figure 2 : Étude épidémiologique de l'ensemble des PID (département 93).

Source : Sesé, Lucile et al. “Adult interstitial lung diseases and their epidemiology.” Presse medicale (Paris, France : 1983) vol. 49,2 (2020).

Il n'y a pas d'approche épidémiologique standardisée évaluant les différentes formes de cette maladie et certains cas sont probablement non ou sous diagnostiqués (4). La prévalence aux Etats-Unis de la PHS fibrosante ou non est estimée entre 0.9 et 1.7/100 000 personnes et son incidence entre 0,63 et 1,08/100 000 personnes (5).

Les symptômes et signes cliniques des PHS sont peu spécifiques. Les signes courants sont une dyspnée d'effort et une toux. Moins fréquemment, on peut observer une perte de poids, des symptômes pseudo-grippaux, une oppression thoracique, une respiration sifflante, des râles inspiratoires sifflants (squeaks), des crépitants et un hippocratisme digital (3).

La maladie peut apparaître de manière aiguë avec une symptomatologie se développant en quelques heures ou jours, ou bien apparaître de manière plus insidieuse en se développant au cours de plusieurs mois ou années (3).

De multiples antigènes ont été identifiés comme pouvant être responsables de PHS. Ils peuvent être d'origine animale (Ex : oiseaux), bactérienne (Ex : *Actinomycètes thermophiles*), fongique (Ex: *Aspergillus sp.*) ou encore chimique (ex : isocyanates) (4,6). Ils peuvent provenir du domicile du patient, mais aussi du lieu de travail ou de tous lieux fréquentés régulièrement et entraînant une exposition répétée.

2. Approche diagnostique des PHS

Si une PHS est suspectée, la confirmation diagnostique doit considérer l'ensemble des données cliniques et paracliniques disponibles au cours d'une discussion multidisciplinaire (DMD). Cette concertation permet d'éliminer les diagnostics différentiels éventuels devant une frontière parfois mince entre les différentes étiologies de PID. Afin de proposer une démarche diagnostique systématisée et homogène, des recommandations internationales ont été émises par l'ATS (*American Thoracic Society*), la JRS (*Japanese Respiratory Society*) et l'ALAT

(Asociación Latinoamericana de Tórax) et mises à jours en 2020 (3). Les critères diagnostiques retenus sont l'aspect scanographique, la présence d'une exposition pouvant être responsable d'une hypersensibilité pulmonaire, une hyperlymphocytose au lavage broncho-alvéolaire (LBA) et l'analyse anatomopathologique d'une biopsie si disponible (3). On peut ainsi porter un diagnostic de PHS certain (niveau de confiance $\geq 90\%$), de haute confiance (80-89%), de confiance modérée (70-79%), de confiance basse (51-69%) ou de confiance très basse ($< 50\%$) (Figure 3).

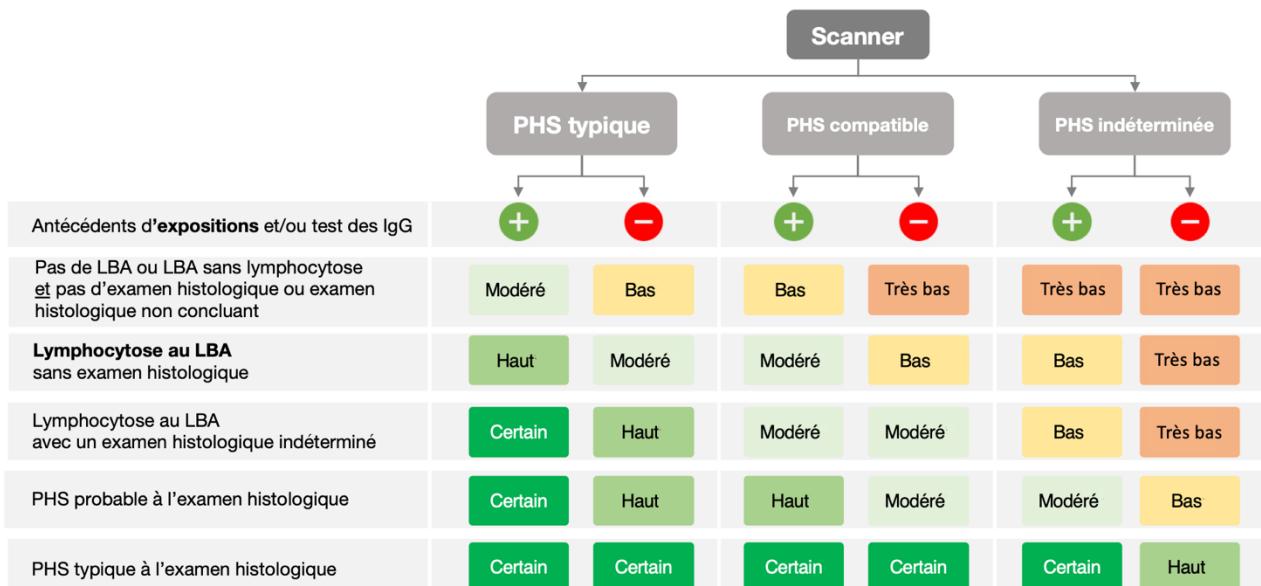


Figure 3 : Algorithme diagnostique lors d'une suspicion de PHS proposé par l'ATS/JRS/ALAT.

Très bas, bas, modéré, haut et certain correspondent aux différents niveaux de confiance diagnostique.

Source : Raghu, Ganesh et al. “Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline.” American journal of respiratory and critical care medicine vol. 202,3 (2020).

Le premier élément diagnostique est le scanner thoracique. Après acquisition de coupes en inspiration et expiration forcée, il permet de classer la PID en pattern de "PHS typique", "compatible avec une PHS" ou "indéterminé pour une PHS" (annexes I et II, Figure 4). Il permet également de distinguer les "PHS non fibrosantes" et les "PHS fibrosantes", qui remplacent la classification traditionnelle "PHS aiguë", "PHS subaiguë" et "PHS chronique" qui souffrait d'imprécision (7).



Figure 4 : PHS fibrosante typique, associant réticulations intra-lobulaires, kyste, verre dépoli, lobules piégés, avec un aspect en 3 densités.

Le deuxième élément diagnostique est la présence d'une hyperlymphocytose au lavage broncho-alvéolaire (LBA), qui doit systématiquement être réalisé en l'absence de contre-indication (8). Plusieurs seuils de lymphocytose ont été étudiés : un seuil de 20% est peu spécifique mais sensible, tandis qu'un seuil plus élevé augmente la spécificité. Un taux de lymphocytes supérieur ou égal à 30% est retenu pour être considéré comme discriminant vis

à vis du diagnostic différentiel de pneumopathie interstitielle commune. Cependant, le profil cellulaire du LBA est inconstant et une hypercellularité modérée de formule mixte est fréquente (9). Les résultats anatomopathologiques d'une biopsie pulmonaire, si elle est réalisée, contribuent également au diagnostic. La biopsie peut être classée en pattern de PHS « anatomopathologique typique », « anatomopathologique probable » ou «anatomopathologique indéterminée ».

Le troisième élément diagnostique est la présence d'une exposition environnementale qui peut être évaluée selon ces recommandations par l'interrogatoire, par un questionnaire ou à l'aide du dosage d'IgG sériques dirigées contre un antigène responsable de PHS.

3. Identifier l'exposition : un indispensable

L'identification de l'exposition environnementale a un intérêt diagnostique comme vu précédemment, mais également thérapeutique et pronostique. En effet, l'éviction antigénique reste le traitement de première intention car elle est la seule intervention à avoir démontré un bénéfice sur l'évolution clinique à moyen et long terme. Des travaux récents ont mis en évidence que l'identification de l'antigène et son éviction dans les PHS fibrosantes sont associées à une diminution de la mortalité toute cause confondue et de la transplantation pulmonaire (10).

Bien que fréquemment prescrite, il n'existe que peu de preuves quant à l'efficacité d'une corticothérapie sur l'évolution clinique ; la littérature se composant essentiellement d'études sur des cohortes rétrospectives. Ce traitement n'influe pas sur la survie que l'on soit face à une PHS fibrosante ou non (11), ni sur la fonction respiratoire à long terme (12).

L'identification de l'antigène est donc primordiale tout au long de la prise en charge des PHS, seulement il n'est pas retrouvé dans 30 à 50% des cas (13-15).

Plusieurs facteurs peuvent l'expliquer :

- une exposition insoupçonnée ou non visible (Ex : PHS aux plumes des oreillers) (16)
- l'absence de questionnaire validé pour rechercher une exposition (17)
- des paramètres intrinsèques (sensibilité et spécificité) variables des IgG dosées dans le sang pour rechercher une exposition et qui peuvent refléter une simple sensibilisation (18-20)
- une enquête environnementale basée uniquement sur l'interrogatoire en consultation ou au lit du patient.

4. L'identification antigénique : apports du CMEI ?

Pour rechercher l'antigène en cause, il est courant de faire appel à un Conseiller Médical en Environnement Intérieur (CMEI). Il s'agit d'un professionnel dont le travail est financé par l'Agence Régionale de Santé (ARS) et qui intervient à la demande d'un médecin. Il est formé à la réalisation d'audits environnementaux dans l'habitat de patients atteints de pathologies respiratoires chroniques ou allergiques. Il réalise un questionnaire complet concernant le mode de vie et le lieu de vie du patient, puis il examine chacune des pièces du domicile. Des mesures environnementales ainsi que des prélèvements microbiologiques sont réalisés lorsqu'une éventuelle source contaminatrice est identifiée. A la suite de cet audit, le rôle du CMEI est également de proposer des conseils spécifiques pour aboutir à l'éviction d'une éventuelle exposition. Il pourra réévaluer l'application de ces conseils lors de visites physiques ou téléphoniques ultérieures. Un compte rendu est adressé au médecin prescripteur et reprend ses observations, ses conseils et les mesures à mettre en œuvre.

Son rôle a été étudié dans l'asthme où suite à son intervention, il a été constaté une réduction des symptômes et des concentrations d'allergènes au domicile (21,22). La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande d'ailleurs son implication dans le suivi des patients atteints d'asthmes sévères.

Cependant, bien que le recours au CMEI fasse partie intégrante de la démarche diagnostique et de la prise en charge des patients suspects ou atteints de PHS au CHU d'Angers et de Nantes, son rôle dans cette pathologie n'a pas été étudié. Nous avons donc conduit une étude rétrospective observationnelle sur une cohorte de patients suivis au CHU d'Angers ou de Nantes, atteints de PHS fibrosante ou non. L'objectif principal était d'étudier l'impact de l'évaluation environnementale du CMEI sur le niveau de confiance diagnostique initial basé sur les recommandations ATS/JRS/ALAT 2020. Notre hypothèse était que ce niveau de confiance était plus élevé après évaluation du CMEI qu'avant.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les constatations du CMEI à domicile, ainsi que l'impact de la mise en évidence d'une source antigénique sur l'évolution fonctionnelle respiratoire.

MÉTHODES

1. Sélection des sujets

Notre avons réalisé une étude observationnelle analytique, rétrospective et multicentrique (2 centres). Cette étude a été approuvée par la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) avant inclusion et recueil des données.

Les critères d'inclusion étaient :

- les patients adultes (≥ 18 ans)
- pour lesquels le diagnostic de pneumopathie d'hypersensibilité fibrosante ou non fibrosante a été évoqué en priorité lors d'une discussion multidisciplinaire
- au CHU d'Angers ou de Nantes
- entre janvier 2018 et décembre 2023 pour les patients du CHU d'Angers, et entre janvier 2016 et décembre 2023 pour les patients suivis au CHU de Nantes

La liste des patients a été obtenue après recherche informatique des fiches de DMD (Colibri) et via la liste des patients pour lesquels le CMEI a été sollicité.

2. Données recueillies

Les variables ont été recueillis à partir des dossiers médicaux informatisés des patients.

Les données démographiques d'intérêt incluaient l'âge et les signes fonctionnels et cliniques au diagnostic, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), le statut tabagique, les antécédents personnels.

Les antécédents personnels recueillis étaient : hypertension artérielle (HTA), diabète, cardiopathie, asthme, broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et connectivites.

Les signes cliniques et fonctionnels recueillis étaient : la dyspnée, la toux, les sifflements, les crépitants, l'hippocratisme digital, l'altération de l'état général (AEG), les signes extra-thoraciques. L'AEG était définie par une anorexie et/ou une asthénie et/ou une perte de poids. Les signes extra-thoraciques comportaient tout signe clinique pouvant faire évoquer une connectivité : syndrome de Raynaud, télangiectasie, ulcération pulpaire, fissuration digitale, œdème digital, arthralgie inflammatoire, myalgie, syndrome sec buccal ou oculaire subjectif ou objectif (test de Schirmer ou test salivaire).

Les examens complémentaires étudiés étaient : l'analyse cytologique du LBA au diagnostic, les dosages des IgG sériques, les scanners thoraciques au diagnostic et les données de spirométrie et pléthysmographie (VEMS, CVF, CPT, DLCO). Un dosage d'IgG sérique était noté positif à partir d'un arc en confirmation. En cas de positivité, le nombre d'arc était détaillé.

3. Interprétation des constatations du CMEI

Les constatations et l'identification de sources antigéniques par le CMEI ont été obtenues à partir du compte-rendu de l'évaluation au domicile et des résultats des analyses mycologiques de prélèvements lorsqu'ils étaient réalisés.

La liste des expositions considérées comme imputables à une PHS est issue de l'étude de *Barnes et al.* publiée en 2020 (23). Elle a été générée par des experts en PID via une méthode de Delphes. Une exposition y était considérée comme imputable et significative à partir d'un seuil de consensus $\geq 80\%$. Dans notre étude, une évaluation du CMEI était donc considérée comme positive, si elle retrouvait une exposition faisant partie de la liste des expositions ayant une imputabilité $\geq 80\%$ (Figure 5). Si une exposition était décrite sur le compte-rendu mais avec une imputabilité $< 80\%$, l'évaluation du CMEI était considérée comme négative. Dans notre étude, une exposition à des oiseaux situés à l'extérieur du domicile n'était

pas considérée comme une exposition significative et une sérologie IgG positive n'était pas considérée comme une identification antigénique.

Deux groupes de patients ont pu être générés : un groupe avec une exposition significative retrouvée au domicile et un deuxième groupe sans exposition significative retrouvée.

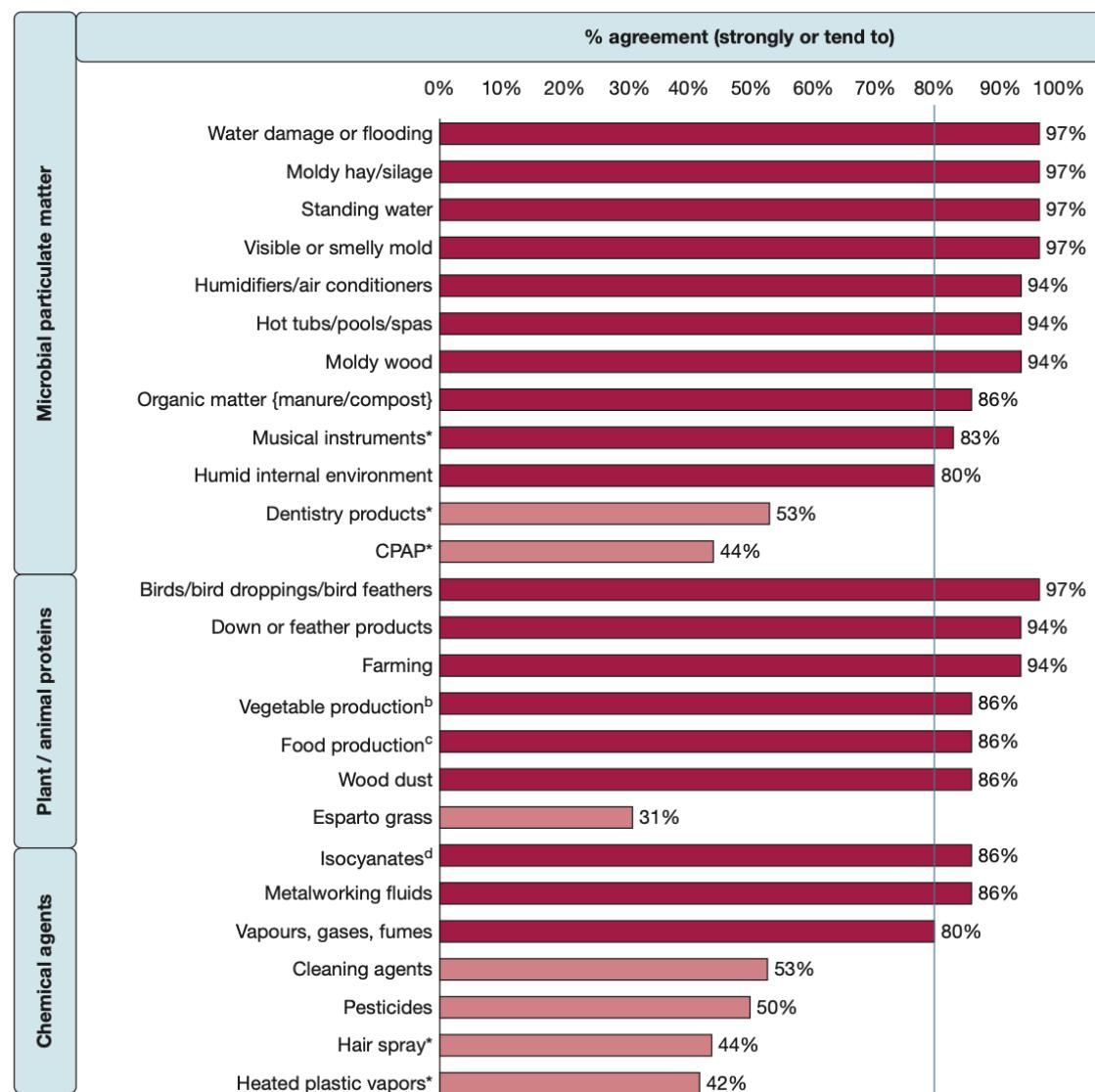


Figure 5 : Liste des expositions et de leur imputabilité après méthode de Delphes.

Une forte imputabilité est définie à partir d'un seuil de 80%. a inclus les trombones, saxophones, cornemuses. b inclus les travailleurs de champignons, oignon, pomme de terres, autres. c inclus saucisson, fromage, blé, sucre de canne, céréales, autres. d inclus peinture en spray, colles, mousse en polyuréthane.

Source : Barnes, Hayley et al. "A Systematically Derived Exposure Assessment Instrument for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis." Chest vol. 157,6 (2020).

4. Méthodologie de l'analyse principale : niveaux de confiance diagnostique des PHS suivies au CHU d'Angers selon l'exposition retrouvée à l'interrogatoire ou via le CMEI

Les scanners thoraciques des patients suivis au CHU d'Angers ont été relus par un radiologue spécialisé dans l'imagerie médicale thoracique et classés en pattern de PHS « typique », « compatible » ou « indéterminée » selon les critères ATS/JRS/ALAT 2020 (Annexes I et II). La relecture standardisée des scanners des patients suivis au CHU de Nantes était en cours lors de l'analyse statistiques, ces patients n'ont donc pas pu être inclus dans l'analyse principale.

La réalisation ou non d'une biopsie pulmonaire ainsi que les résultats anatomopathologiques étaient relevés et classés en patterns de PHS « anatomopathologique typique », « anatomopathologique probable » ou « anatomopathologique indéterminée » à partir du compte-rendu écrit de l'anatomopathologiste (Annexe III).

Une lymphocytose dans le LBA était considérée comme significative si $\geq 30\%$.

Ainsi, via les patterns scanographiques, anatomopathologiques (si disponibles), la lymphocytose au LBA et l'exposition environnementale, les diagnostics des patients suivis au CHU d'Angers ont été classés selon un niveau de confiance diagnostique « certain », « haut », « modéré », « bas » ou « très bas » (Figure 3). Les patients étaient classés une première fois en basant l'exposition sur les données de l'interrogatoire, puis une seconde fois en basant l'exposition sur l'audit environnemental du CMEI (Figure 6). Les proportions des niveaux de confiance obtenus dans chaque groupe ont ensuite été comparées.

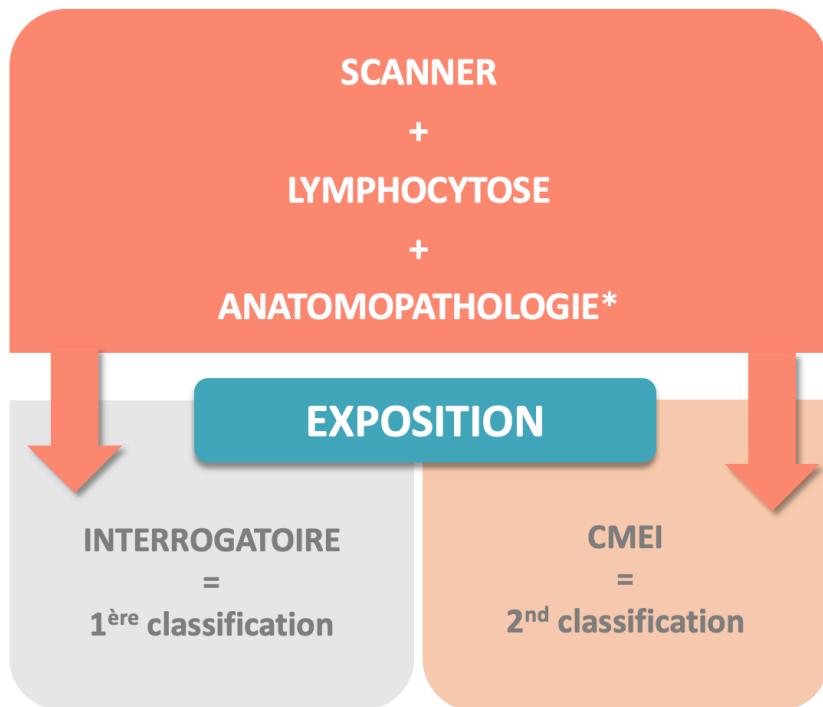


Figure 6 : Classifications de 2 manières distinctes des PHS suivies au CHU d'Angers en niveaux de confiance diagnostique selon les critères ATS/JRS/ALAT 2020.

*Si disponible

5. Analyses statistiques

Les variables qualitatives sont présentées en effectif et en pourcentage. Les variables quantitatives après test de normalité (Test de Shapiro-Wilk si $n \leq 50$, ou test de Kolmogorov si $n > 50$) sont présentées en moyenne et écart type si elles répondent à une distribution normale ou en médiane et interquartile dans le cas contraire.

La comparaison des proportions des niveaux de confiance diagnostique selon l'évaluation du CMEI ou l'interrogatoire est réalisée par un test de Khi2 avec correction de Yates. Les évolutions des données fonctionnelles respiratoires au cours du suivi selon la présence ou non d'une exposition par l'évaluation du CMEI sont comparées par un test de Wilcoxon.

Pour l'ensemble des analyses statistiques, une p-value $< 0,05$ était considérée comme significative.

RÉSULTATS

1. Caractéristiques de la population

1.1. Données anthropologiques

L'effectif total se composait de 146 patients. Soixante-cinq d'entre eux (44,52%) étaient des femmes (Tableau I). L'âge moyen était de 69,9 ans et l'IMC moyen était de 26,85 kg/m². Douze patients (8,96%) présentaient un tabagisme actif au diagnostic et 55 patients (41,04%) un tabagisme sevré. Les trois principales comorbidités étaient l'hypertension artérielle, retrouvée chez 66 patients (46,48%), puis les cardiopathies, retrouvées chez 44 patients (30,34%) et le diabète présent chez 29 patients (19,86%).

	Données manquantes
Femmes	65 (44,52) 0
Age au diagnostic (années)	69,9 (11,43) 15
IMC (kg/m ²)	26,85 (4,83) 10
Statut tabagique	12 (8,96) 12
Non-fumeur	67 (50,00)
Ex-fumeur	55 (41,04)
Fumeur	12 (8,96)
Comorbidités	
HTA	66 (46,48) 4
Diabète	29 (19,86) 0
Cardiopathie	44 (30,34) 1
Asthme	11 (7,53) 0
BPCO	4 (2,76) 1
Connectivite	3 (2,05) 0

Tableau I : Caractéristiques démographiques des patients (N=146)

Les valeurs sont exprimées en N (%) pour les variables qualitatives et en moyenne (écart-type) pour les variables quantitatives.

Abréviations : IMC, indice de masse corporelle ; PA, paquet-année. HTA, hypertension artérielle ; BPCO, broncho-pneumopathie chronique obstructive.

1.2. Données cliniques et fonctionnelles respiratoires au diagnostic

La toux était présente chez 98 patients (71,01%) et l'altération de l'état général chez 34 patients (25,56%) (Tableau II). Le signe clinique principal était le crépitant, retrouvé chez 88 patients (61,97%). L'hippocratisme digital et les signes extra-thoraciques étaient retrouvés respectivement chez 15 (11,54%) et 30 (21,58%) patients.

La CVF moyenne au diagnostic était de 81,30% de la valeur théorique (SD 22,09). La valeur médiane de la DLCO corrigée sur l'hémoglobine était de 52,40% [IQ 40,00-66,50]. La distance moyenne parcourue au test de marche de 6 minutes était de 353,94 mètres (SD 133,91) et la saturation minimale moyenne à 86,91% (SD 6,32).

		Données manquantes
Signes fonctionnels		
Dyspnée (mMRC)		15
0	28 (21,37)	
1	28 (21,37)	
2	43 (32,82)	
3	23 (17,56)	
4	9 (6,87)	
Toux	98 (71,01)	8
AEG	34 (25,56)	13
Signes cliniques		
Crépitants	88 (61,97)	4
Sifflements	13 (9,15)	4
Hippocratisme digital	15 (11,54)	16
Signes extra-thoraciques	30 (21,58)	7
EFR		
VEMS (%th)	86,22 (21,79)	15
CVF (%th)	81,30 (22,09)	16
Tiffeneau (VEMS/CVF)	0,84 [0,78-0,90]	24
DLCOcSB (%th)	52,40 [40,00-66,50]	34
VR (%th)	74,00 [54,50-99,00]	63
CPT (%th)	76,05 (18,56)	43
TM6		
Distance (m)	353,94 (133,91)	78
SpO2 minimale (%)	86,91 (6,32)	76

Tableau II : Signes fonctionnels, signes cliniques et EFR au diagnostic (N=146)

Les variables qualitatives sont exprimées en N (%) ; les variables quantitatives sont exprimées en moyenne (écart-type) si distribution normale, ou médiane [interquartile] si distribution non normale. Abréviations : mMRC, modified Medical Research Council ; AEG, altération de l'état général ; VEMS, volume expiratoire maximal par seconde ; CVF, capacité vitale forcée ; DLCO, capacité de diffusion du monoxyde de carbone ; VR, volume résiduel ; CPT, capacité pulmonaire totale ; TM6, test de marche de 6 minutes.

1.3. Dosage des IgG sériques

Lorsque le dosage d'IgG sérique était réalisé, il était positif dans 50,00% des cas pour le panel éleveur d'oiseaux, 34,88% pour le panel poumon de fermier et 30,77% pour le panel domestique. En cas de positivité, le nombre d'arc était détaillé dans le Tableau III.

	Dosage réalisé (N)	Résultat positif, n (%)
Éleveur d'oiseaux	46	23 (50,00)
1 arc		2 (8,69)
2 arcs		5 (21,74)
3 arcs		3 (13,04)
4 arcs		2 (8,69)
Nombre d'arc inconnu		11 (47,83)
Poumon de fermier	43	15 (34,88)
1 arc		3 (20,00)
2 arcs		4 (26,67)
6 arcs		1 (6,67)
Nombre d'arcs inconnus		7 (46,67)
Panel domestique	13	4 (30,77)
1 arc		1 (25,00)
2 arcs		3 (75,00)
Poumon des champignons	1	0 (0,00)
Poumon des jacuzzis	1	0 (0,00)
Poumon des boulangers	1	inconnu

Tableau III : Résultats des IgG sériques.

Le nombre d'arc exposé correspond aux arcs en confirmation.

1.4. Traitements médicamenteux reçus

Quatre-vingt-un patients (57,45%) avaient reçu, au cours du suivi, un traitement par corticoïdes (Tableau IV). L'immunosuppresseur le plus fréquemment délivré était le Mycophénolate Mofétيل chez 11 patients (8,15%). Un traitement anti-fibrosant avait été administré chez 26 patients (18,52%).

Traitements	N (%)	Données manquantes
Corticoïdes	81 (57,45)	5
Immunosuppresseurs*	19 (14,07)	11
Mycophénolate Mofétيل	11 (8,15)	
Rituximab	9 (6,67)	
Azathioprine	1 (0,74)	
Anti-fibrosants	26 (18,52)	11

Tableau IV : Liste des traitements administrés (N=146)

*Certains patients ont reçu plusieurs immunosuppresseurs.

2. Objectif principal : comparaison des niveaux de confiance diagnostique des PHS suivies au CHU d'Angers selon l'exposition retrouvée à l'interrogatoire ou via le CMEI

2.1. Classification des scanners thoraciques en différents patterns de PHS

Parmi les 146 patients, 55 (37,67%) étaient suivis au CHU d'Angers. Chez ces patients, le signe scanographique le plus fréquent était le verre dépoli, retrouvé chez 52 patients (94,55%) (Tableau V).

Les réticulations étaient présentes chez 37 patients (67,27%) et le rayon de miel chez 6 patients (10,91%). Les dilatations des bronches par traction étaient retrouvées chez 31 sujets (56,36%).

Le piégeage était visualisé sur 21 scanners (38,18%) et un pattern en trois densités sur 17 scanners (30,91%). Quinze patients (27,27%) présentaient des micronodules avec une distribution centro-lobulaire prédominante (86,67%).

Dans le plan apico-basal, la distribution était le plus souvent diffuse, chez 37 patients (67,27%). Dans le plan axial, la distribution était diffuse dans 83,64% des cas et sous pleurale dans 16,36% des cas.

Au total, 41 PHS étaient fibrosantes (74,55%).

Signes scanographiques	N (%)
Réticulations	37 (67,27)
Dilatation des bronches par traction	31 (56,36)
Rayon de miel	6 (10,91)
Verre dépoli	52 (94,55)
Piégeage	21 (38,18)
Emphysème	4 (7,27)
Kystes	10 (18,18)
Aspect en 3 densités	17 (30,91)
Micronodules	15 (27,27)
Centro-lobulaires	13 (86,67)
Lymphatiques	2 (13,33)
Distribution apico-basale	
Diffus	37 (67,27)
Gradient crano-caudal	13 (23,64)
Prédominance supérieure ou moyenne	5 (9,09)
Distribution axiale	
Diffus	46 (83,64)
Sous pleural	9 (16,36)
PHS fibrosante	40 (72,73)

Tableau V : Description scanographique au diagnostic des PHS suivies au CHU d'Angers (N=55)
Il n'existe aucune donnée manquante.

Quatorze patients (25,5%) présentaient une PHS fibrosante typique, 11 (20,0%) une PHS fibrosante compatible, 8 (14,5%) une PHS non fibrosante typique, 7 (12,7%) une PHS non fibrosante compatible et 15 (27,3%) un pattern indéterminé pour PHS (Figure 7).

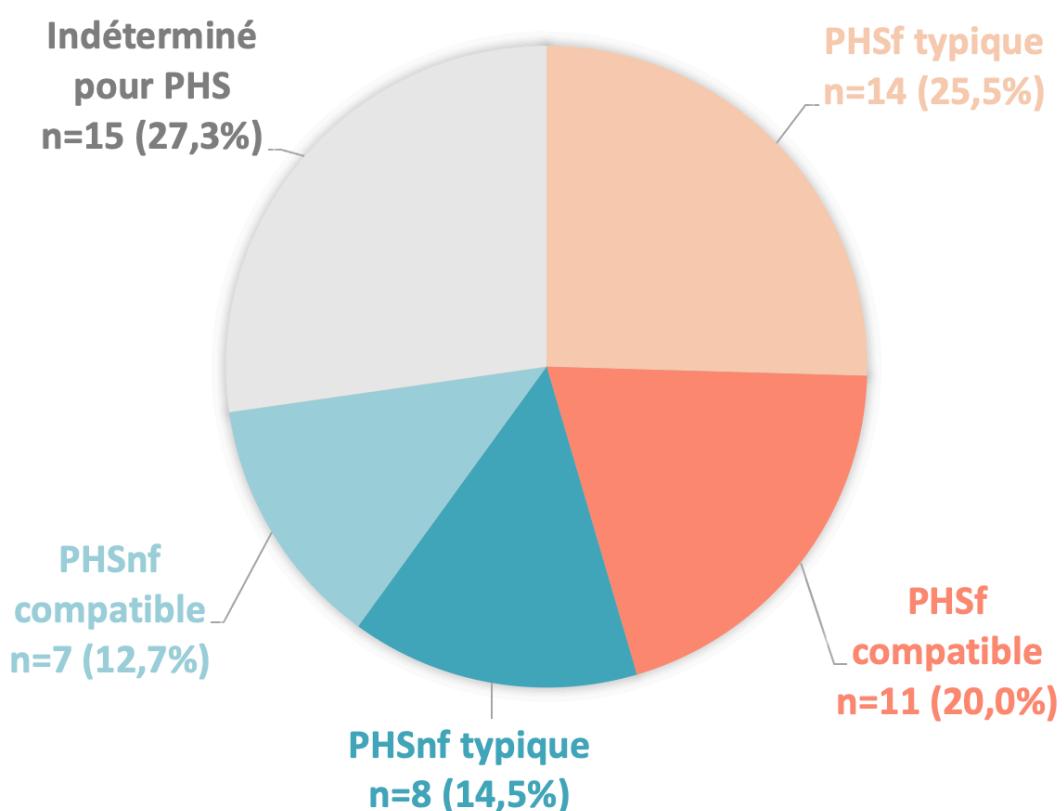


Figure 7 : Classification des PHS suivies au CHU d'Angers (N=55) selon les patterns scanographiques définis dans les recommandations de l'ARS/JRS/ALAT 2020.

Abréviations : PHSf, pneumopathie d'hypersensibilité fibrosante ; PHSnf, pneumopathie d'hypersensibilité non fibrosante.

2.2. Étude de la lymphocytose au LBA

Parmi les 55 patients suivis au CHU d'Angers, quarante-neuf (89,09%) avaient eu un LBA au diagnostic. La cellularité médiane était de 230 cellules/mm³ [IQ 166-430,5] (Tableau VI). Le taux médian de lymphocytes était de 34% [IQ 18-50]. Trente-six patients (73,47%) avaient une lymphocytose supérieure ou égale à 20% et 27 patients (55,10%) avaient une lymphocytose supérieure ou égale à 30%.

Lavage broncho-alvéolaire	Angers (N=55)		Nantes (N=91)	
	Données manquantes	Données manquantes	Données manquantes	Données manquantes
Cellularité (cellules/mm ³)	230 [166-430,5]	11	100 [0-5]	83
Macrophages (%)	46 [31,5-68,5]	8	72,5 [48,5-86,25]	39
Lymphocytes (%)	34 [18-50]	6	10 [5-29,25]	37
≥ 20%	36 (73,47)		18 (19,78)	
≥ 30%	27 (55,10)		14 (15,38)	
PNN (%)	6 [3-13]	8	3 [1-11]	38
PNE (%)	1 [0-4,5]	8	1 [0-5]	39

Tableau VI : Données des analyses cytologiques des lavages broncho-alvéolaires des patients suivis au CHU d'Angers.

Les données des patients suivis au CHU de Nantes sont exposées à titre informatif.

Les variables qualitatives sont exprimées en N (%), les variables quantitatives sont exprimées en médiane [interquartile].

Abréviations : PNN, polynucléaires neutrophiles ; PNE, polynucléaires éosinophiles.

2.3. Classification des biopsies pulmonaires en différents patterns anatomopathologiques de PHS

Huit patients (14,5%) avaient bénéficié d'un prélèvement anatomopathologique. Tous ces prélèvements avaient été obtenus de manière chirurgicale. Sept (87,50%) étaient classés en PHS anatomopathologique probable et 1 (12,50%) en PHS anatomopathologique indéterminée.

2.4. Comparaison des niveaux de confiance diagnostique

Parmi les 55 patients suivis au CHU d'Angers, 42 (73,4%) ont bénéficié d'une visite du CMEI à domicile et ont donc pu être inclus dans cette analyse. Avant l'évaluation du CMEI, 12 patients (28,6%) avaient une exposition significative retrouvée à l'interrogatoire. Après évaluation du CMEI, 35 patients (83,3%) avaient une exposition significative soit 23 patients supplémentaires (Figure 8).

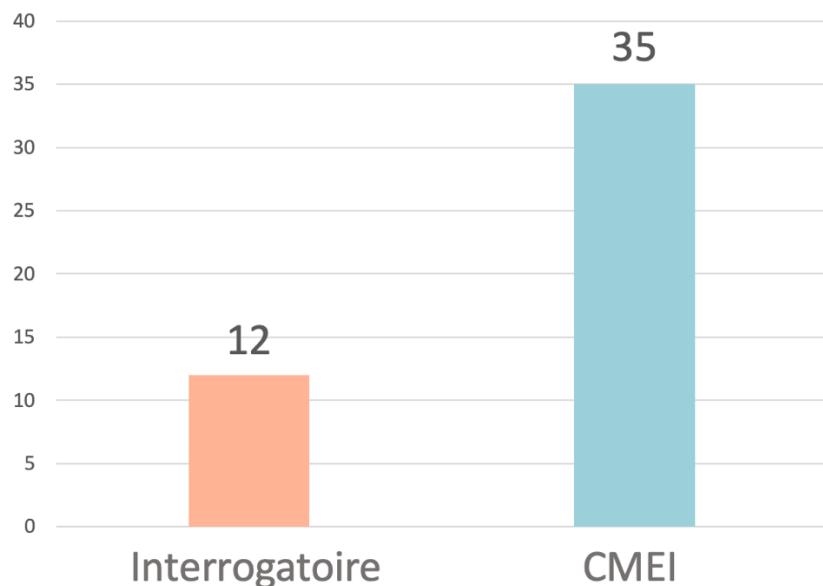


Figure 8 : Nombre de patients du CHU d'Angers ayant une exposition significative retrouvée avant et après l'évaluation du CMEI (N=42)

En reclassant les diagnostics en basant l'exposition sur l'interrogatoire, les niveaux de confiance étaient très bas chez 11 patients (26,2%), bas chez 15 patients (35,7%), modérés chez 12 patients (28,6%) et élevés chez 4 patients (9,5%).

En reclassant les diagnostics en basant l'exposition sur l'audit du CMEI, les niveaux de confiance étaient très bas chez 7 patients (16,7%), bas chez 10 patients (23,8%), modérés chez 16 patients (38,1%) et élevés chez 9 patients (21,4%) (Figure 9). Les niveaux de confiance n'étaient pas significativement modifiés suite à l'évaluation du CMEI, que l'on considère les niveaux de confiance isolément ($p=0,22$) ou que l'on associe les niveaux de confiance « très bas + bas » et « modéré + élevé » ($p=0,08$).

Aucun patient n'avait un niveau de confiance diagnostique « certain ».

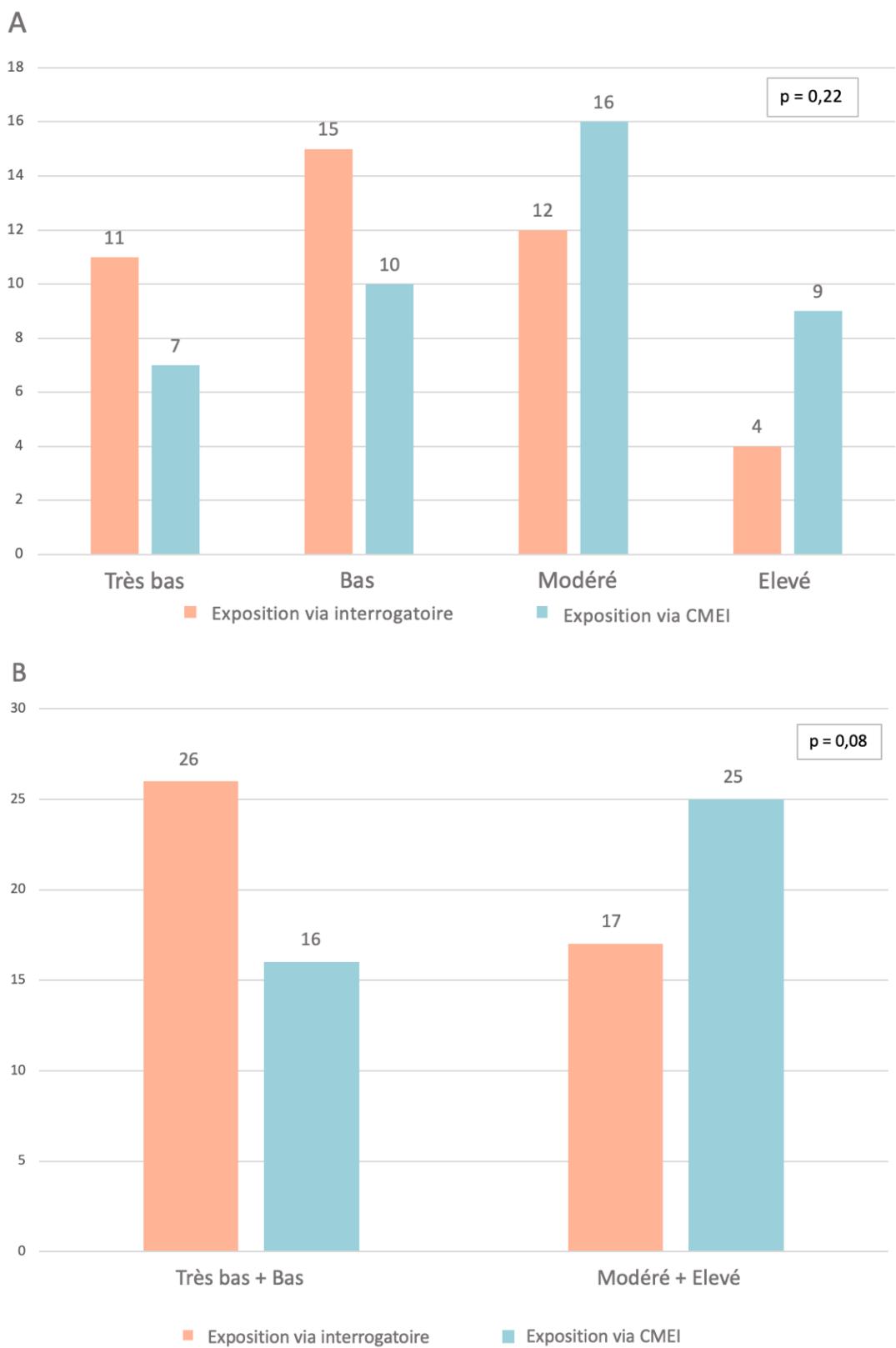


Figure 9 : Comparaison des niveaux de confiance diagnostique des PHS suivies au CHU d'Angers selon l'exposition retrouvée à l'interrogatoire ou via le CMEI, d'après les critères ATS/JRS/ALAT 2020 (N=42).

A : Comparaison des niveaux de confiance très bas, bas, modéré et élevé

B : Comparaison des niveaux de confiance très bas+bas, à modéré+élevé

La lymphocytose était considérée comme significative si $\geq 30\%$.

3. Objectifs secondaires

3.1. Constatations du CMEI au domicile chez les patients suivis au CHU d'Angers et de Nantes

Parmi les 146 patients, 98 (67,12%) ont bénéficié d'une évaluation du domicile par le CMEI (Tableau VII). La principale exposition environnementale mise en évidence était les moisissures, présentes chez 67 patients (68,37%) et toutes confirmées par un prélèvement adressé en mycologie pour identification. Tous ces prélèvements, réalisés à partir d'une source de moisissures visible macroscopiquement, ont permis l'identification d'un élément fongique (Tableau VIII). Les trois genres les plus fréquemment retrouvés étaient *Penicillium sp.* (65,67%), *Cladosporium sp.* (53,73%) et *Aspergillus sp.* (52,24%). Dans 74,63% des cas, le prélèvement retrouvait la présence d'au moins 2 espèces fongiques différentes.

Évaluation du CMEI (N=146)	
Oui	98 (67,12)
Non	18 (12,33)
Donnée manquante	30 (20,55)
Constatations du CMEI (N=98)	
Moisissures	67 (68,37)
Oreillers en plumes	18 (18,37)
Jacuzzi/piscine	10 (10,20)
Oiseaux à l'intérieur	7 (7,14)
Compost	7 (7,14)
Poussières de bois	2 (2,04)
Foin	2 (2,04)
Fuel	1 (1,02)
Patients exposés	74 (75,51)
Exposition multiple	24 (24,49)

Tableau VII : Constatations du Conseiller Médical en Environnement Intérieur (CMEI) après enquête au domicile.

Les valeurs sont exprimées en N (%).

Les deuxième et troisième expositions les plus fréquentes au domicile étaient respectivement les oreillers en plumes (18 patients soit 18,37%) et les jacuzzis/piscines (10 patients soit 10,20%). Les oiseaux à l'intérieur du domicile étaient retrouvés chez 7 patients (7,14%).

Au total, 74 patients (75,51%) avaient une exposition imputable suite à l'évaluation du CMEI. Vingt-quatre patients (24,49%) avaient une exposition multiple définie par la présence d'au moins 2 expositions significatives.

Résultats prélèvements moisissures (N=67)	
<i>Penicillium sp.</i>	44 (65,67)
<i>Cladosporium sphaerospermum</i>	36 (53,73)
<i>Aspergillus spp.</i>	35 (52,23)
<i>Aspergillus versicolor</i>	15 (22,39)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	13 (19,40)
<i>Aspergillus niger</i>	6 (8,96)
<i>Aspergillus chevalieri</i>	1 (1,49)
<i>Alternaria alternata</i>	24 (35,82)
<i>Mucorale sp.</i>	13 (19,40)
<i>Chaetomium sp.</i>	4 (5,97)
<i>Fusarium sp.</i>	4 (5,97)
<i>Acremonium sp.</i>	2 (2,99)
<i>Trichoderma sp.</i>	2 (2,99)
<i>Chrysosporium sp.</i>	1 (1,49)
<i>Curvularia lunata</i>	1 (1,49)
<i>Mycelia sterila</i>	1 (1,49)
<i>Stachybotrys chartarum</i>	1 (1,49)
Moisissures multiples	50 (74,63)

Tableau VIII : Résultats des prélèvements mycologiques réalisés au domicile par le Conseiller Médical en Environnement Intérieur.

Les valeurs sont exprimées en N (%).

Certains prélèvements ont objectivé la présence de plusieurs moisissures.

La présence de moisissures multiples était définie par la présence d'au moins 2 moisissures différentes.

3.2. Évolution fonctionnelle respiratoire selon la mise en évidence d'une exposition par le CMEI

Dans le groupe où était retrouvé une exposition par le CMEI, la CVF médiane en pourcentage de la théorique était de 84 [66,25-94,925] au diagnostic et de 78,5 [63,25-94,925] lors du dernier suivi ($p=0,85$) (Figure 10).

Dans le groupe où aucune exposition n'était retrouvée par le CMEI, la CVF médiane était de 78 [70,175-102,5] au diagnostic, et de 77,5 [71-97,5] lors du dernier suivi ($p=0,92$).

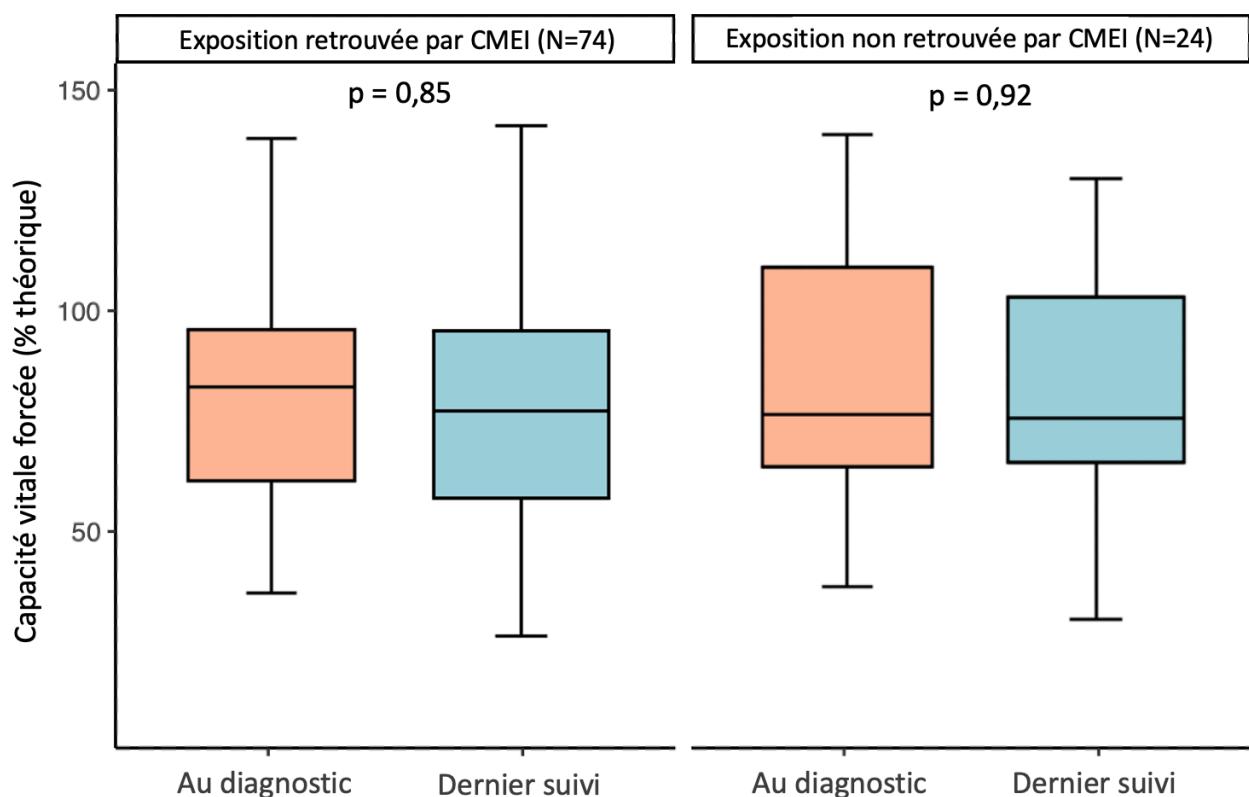


Figure 10 : Évolution de la CVF (% théorique) en fonction de la mise en évidence d'une exposition par le CMEI.

Délai moyen entre les 2 CVF : groupe exposé : 600,9 jours; groupe non exposé : 417,5 jours
Données manquantes : groupe exposé : N=12 ; groupe non exposé : N=6

DISCUSSION ET CONCLUSION

1. Résultats principaux

Cette étude rétrospective multicentrique a montré que le niveau de confiance diagnostique des PHS fibrosantes ou non a tendance à augmenter grâce à l'évaluation du domicile par le CMEI. En effet, après évaluation du CMEI, le taux de niveau de confiance diagnostique haut passait de 9,5% à 21,4% et le taux de niveau de confiance très bas passait de 26,2% à 16,7%. Cela s'explique par la hausse de la mise en évidence d'une exposition, qui était retrouvée dans 28,6% des cas à l'interrogatoire puis dans 83,3% après audit du CMEI. La première source antigénique mise en évidence lors de l'audit était les moisissures chez 68,37% des patients. L'exposition était multiple dans 24,49% des cas. La CVF restait statistiquement stable au cours du suivi que le CMEI mette en évidence une exposition au domicile ou non.

2. Comparaison avec la littérature

Une étude publiée en 2021 par *Buendia-Roldan et al.* (24) a également classé les PHS selon les critères ATS/JRS/ALAT. Parmi les 144 PHS évaluées, 18% avaient un niveau de confiance certain contre seulement 6% avec un niveau bas ou très bas. Cette différence avec notre étude s'explique par l'exclusion, dans leur étude, des patients qui n'avaient pas eu de LBA et par d'avantage de pattern anatomopathologique de « PHS typique », ce qui augmente le niveau de confiance diagnostic. Parmi les patient suivis au CHU d'Angers, seulement 14,5% avaient un prélèvement anatomopathologique et aucun n'avait un pattern anatomopathologique de PHS typique, ce qui contribue à l'absence de diagnostic avec un niveau de confiance « certain ». Nous avons également inclus les patients qui n'avaient pas eu de LBA (10,9% des patients), ce qui a participé à la présence de données manquantes

concernant le taux de lymphocytes et donc à une plus grande proportion de niveaux de confiance diagnostique bas et très bas comparativement à l'étude menée par *Buendia-Roldan et al.*

Le seuil discriminant de lymphocytose au LBA proposé par l'ATS/JRS/ALAT est de 30% mais n'est pas recommandé avec un haut niveau de confiance. Dans notre étude, la lymphocytose médiane chez les patients suivis à Angers était de 34% et 55,10% des patients avaient un taux de lymphocytes $\geq 30\%$. Les données concernant la lymphocytose au LBA dans les PHS sont très variables dans la littérature. Une méta-analyse publiée en 2020 à propos de 42 études disposant des cellularités de LBA (25) retrouvait une lymphocytose moyenne dans les PHS fibrosantes de 42,8%. Dans une autre étude à propos de 139 PHS, menée par *Caillaud et al.* (26), la lymphocytose moyenne était de 53,2%. Ce chiffre, plus élevé que dans notre étude, s'explique par le très grand nombre de formes non fibrosantes où la lymphocytose est en général plus haute, contrairement à notre étude où seulement 25,4% des patients avaient une forme non fibrosante. Une étude plus récente, menée par *Hill et al.* (27) décrivait une lymphocytose médiane de 19,18% dans les PHS fibrosantes et de 29,23% dans les PHS non fibrosantes. La différence de lymphocytose avec notre étude s'explique par le fait que *Hill et al.* ont inclus des patients avec des niveaux de confiance « modéré » ou plus, sans utiliser la lymphocytose en critère diagnostique. Par conséquent, la grande majorité des patients avait bénéficié d'une biopsie afin d'obtenir un niveau de confiance diagnostique au moins modéré. Cette réalisation de biopsies entraînait un biais de sélection car témoignait probablement d'une population avec une lymphocytose plus basse. Ils précisent en effet que les patients qui ont bénéficié d'une biopsie au diagnostic ont probablement un taux de lymphocytes au LBA peu élevé.

En l'absence d'hyperlymphocytose et de biopsie, le niveau de confiance maximal est « modéré » selon les critères diagnostiques utilisés. Ainsi en choisissant un seuil de lymphocytes à 30%, la sensibilité est diminuée au profit de la spécificité et participe à la présence de niveaux de confiance diagnostique bas ou modérés dans notre étude.

Après évaluation du domicile par le CMEI, 24,49% des patients n'avaient toujours aucune exposition identifiée. Ce chiffre est inférieur à ceux disponibles dans la littérature avec une absence d'exposition dans 30 à 50% des cas selon les cohortes (13–15). Dans une étude menée par *Fernández Pérez* et al (13), en basant la recherche d'exposition environnementale de 75 PHS via le dosage des IgG sériques, 53% des patients n'avaient pas d'exposition identifiée. Dans une autre étude portant sur 72 PHS où l'exposition était recherchée par l'interrogatoire, 38% des patients n'avaient pas d'exposition retrouvée (14). Cela laisse supposer que l'audit environnemental du CMEI diminue la proportion de patient sans exposition retrouvée, donnée suggérée dans notre étude (Figure 8).

Les sources antigéniques les plus fréquemment retrouvées par le CMEI étaient différentes des données disponibles dans la littérature. Dans une revue de la littérature se basant sur 967 publications (28), l'exposition la plus fréquente était les oiseaux dans 29% des cas (contre 7% des cas dans notre étude) et les moisissures étaient retrouvées dans seulement 13% des cas (contre 68% des patients dans notre étude, c'est à dire l'exposition la plus fréquente). Ces différences s'expliquent par le fait que nous n'avons pas considéré la présence d'oiseaux à l'extérieur du domicile comme une exposition significative. Quant à la présence de moisissures, elle a été évaluée en grande majorité par l'interrogatoire dans cette revue de la littérature ; cela souligne donc l'importance d'une évaluation par le CMEI particulièrement pour

rechercher les expositions fongiques qui sont probablement plus difficiles à identifier par les patients.

Les 3 genres fongiques les plus fréquemment identifiés suite aux prélèvements du CMEI étaient *Penicillium sp.* (65,67%), *Cladosporium sp.* (53,73%) et *Aspergillus sp.* (52,23%). Une évaluation microbiologique des moisissures retrouvées par un CMEI en 2021 au domicile de 34 patients atteints de mucoviscidose est disponible (29) et mettait également en évidence le plus fréquemment ces 3 champignons et chez la majorité des patients. Cependant, aucune donnée n'est disponible spécifiquement chez les patients atteints de PHS. On peut noter la présence d'un case report pour lequel l'évaluation du domicile a permis la mise en évidence de moisissures dans un camping-car et donc de retenir le diagnostic de PHS domestique (30). L'évolution clinique y est décrite comme favorable suite à l'éviction.

L'ATS/JRS/ALAT recommande de doser les IgG ciblant des antigènes responsables de PHS avec un très faible niveau de preuve. Cependant, la sensibilité et la spécificité des IgG ne sont pas élevées et une sérologie positive ne signifie pas que l'exposition est la cause de la PHS (31). Nous n'avons donc pas considéré qu'une sérologie positive était une exposition significative. Cela n'a eu que peu d'impact sur la classification en différents niveaux de confiance diagnostique, un dosage IgG étant généralement réalisé quand une exposition est retrouvée à l'interrogatoire. D'autres outils tels que les tests d'inhalation spécifique, les tests de prolifération lymphocytaire ou les tests cutanés ont été proposés pour identifier l'antigène causal (32,33). Cependant, aucun n'affirme un lien de causalité entre la sensibilisation immunologique et le développement d'une PHS. De plus, ils ne sont pas disponibles en pratique clinique et leur utilisation relève surtout de la recherche actuellement.

Aucun déclin significatif de CVF n'était observé que l'on mette en évidence une exposition à domicile ou non. *De Sadeleer et al.* ont mis en évidence une diminution significative du déclin de la DLCO et de la CVF après éviction antigénique dans les PHS non fibrosantes; mais cet effet n'était pas retrouvé significativement dans les PHS fibrosantes (34). A noter que dans cette étude, la CVF moyenne au diagnostic était de 72 à 82%, comparable à celle de notre cohorte qui était de 81%. La DLCO au diagnostic était également similaire.

3. Forces de l'étude

Cette étude a permis d'évaluer l'impact de l'intervention du CMEI dans le diagnostic des PHS basé sur le niveau de confiance diagnostique. Elle a également permis de décrire les constatations macroscopiques et mycologiques après son intervention au domicile. A notre connaissance, aucune autre étude n'a évalué ces données actuellement.

Les 98 évaluations du domicile n'ont été réalisées que par trois CMEI différents (un au CHU d'Angers et deux au CHU de Nantes), ce qui limite la variabilité inter-observateurs des audits.

Les scanners thoraciques au diagnostic ont été relus et classés en pattern scanographique par un radiologue spécialisé dans l'imagerie thoracique ce qui augmente la robustesse des classifications en différents niveaux de confiance diagnostique.

Enfin, une exposition significative était basée via une liste définie par un groupe d'experts en PID (23) ce qui a permis d'homogénéiser l'interprétation des comptes-rendus du CMEI et des expositions relevées à l'interrogatoire.

4. Limites de l'étude

La modification des niveaux de confiance diagnostique après l'évaluation du CMEI n'était pas statistiquement significative, ce qui peut s'expliquer par un manque de puissance. Cette analyse n'a en effet porté que sur 42 patients, car 13 n'ont pas rencontré le CMEI. L'absence de demande d'audit environnemental chez ces patients peut s'expliquer pour certain par un niveau de preuve diagnostique d'emblée élevé, par la présence d'une exposition significative dès l'interrogatoire (ex : fermier) et par des demandes d'intervention du CMEI moins systématiquement intégrées dans nos pratiques lors du diagnostic des patients en 2018 et 2019. Une analyse sur une cohorte plus importante pourrait permettre d'augmenter la puissance statistique. Il y a pour projet d'étendre cette analyse en incluant les patients suivis aux CHU de Nantes et de Rennes après l'évaluation standardisée des scanners thoraciques de ces patients.

Une autre limite est qu'il n'y avait pas de questionnaire ou de méthode standardisée pour rechercher une exposition à l'interrogatoire, qui pouvait donc varier en fonction du clinicien. Cela a pu mettre à défaut la mise en évidence d'une exposition significative à l'interrogatoire.

Aucun déclin significatif de CVF n'était observé que l'on mette en évidence une exposition à domicile ou non. Cette analyse souffre d'un manque de puissance en lien avec un manque de données, mais également à cause d'un manque de recul entre les CVF mesurées au diagnostic et les dernières CVF disponibles au cours du suivi. De plus, la mise en évidence d'une exposition n'est pas synonyme de son éviction, cette donnée n'ayant pas été évaluée.

5. Conclusion et perspectives

En conclusion, l'évaluation du CMEI semble importante dans la démarche diagnostique des PHS fibrosantes ou non fibrosantes afin d'augmenter le taux de mise en évidence d'une exposition comparativement à l'interrogatoire. Cela permet par conséquent d'augmenter le niveau de confiance diagnostique, sans que notre étude puisse l'affirmer significativement. Même si une exposition est retrouvée à l'interrogatoire, cet audit environnemental semble justifié devant la présence fréquente d'exposition multiples et de contaminations fongiques qui pourraient être plus difficiles à identifier par le patient. Des études prospectives sont nécessaires pour confirmer ce bénéfice diagnostique. Une étude visant à évaluer cela est en cours de réalisation au CHU de Nantes et d'Angers (PHSaDom) et devrait nous offrir des éléments de réponse.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sesé L, Khamis W, Jeny F, Uzunhan Y, Duchemann B, Valeyre D, et al. Adult interstitial lung diseases and their epidemiology. *La Presse Médicale*. juin 2020;49(2):104023.
2. Johannson KA, Barnes H, Bellanger AP, Dolphin JC, Fernández Pérez ER, Flaherty KR, et al. Exposure Assessment Tools for Hypersensitivity Pneumonitis. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Annals ATS*. déc 2020;17(12):1501-9.
3. Koster MA, Thomson CC, Collins BF, Jenkins AR, Ruminjo JK, Raghu G. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults, 2020 Clinical Practice Guideline: Summary for Clinicians. *Annals ATS*. avr 2021;18(4):559-66.
4. Selman M, Pardo A, King TE. Hypersensitivity Pneumonitis: Insights in Diagnosis and Pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 août 2012;186(4):314-24.
5. Fernández Pérez ER, Kong AM, Raimundo K, Koelsch TL, Kulkarni R, Cole AL. Epidemiology of Hypersensitivity Pneumonitis among an Insured Population in the United States: A Claims-based Cohort Analysis. *Annals ATS*. avr 2018;15(4):460-9.
6. Hanak V, Golbin JM, Ryu JH. Causes and Presenting Features in 85 Consecutive Patients With Hypersensitivity Pneumonitis. *Mayo Clinic Proceedings*. juill 2007;82(7):812-6.
7. Churg A. Hypersensitivity pneumonitis: new concepts and classifications. *Modern Pathology*. janv 2022;35:15-27.
8. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dolphin JC, Ando M, Morell F, et al. Clinical Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 oct 2003;168(8):952-8.
9. Adderley N, Humphreys CJ, Barnes H, Ley B, Premji ZA, Johannson KA. Bronchoalveolar lavage fluid lymphocytosis in chronic hypersensitivity pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. août 2020;56(2):2000206.
10. Petnak T, Thongprayoon C, Baqir M, Ryu JH, Moua T. Antigen identification and avoidance on outcomes in fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. oct 2022;60(4):2101336.
11. De Sadeleer L, Hermans F, De Dycker E, Yserbyt J, Verschakelen J, Verbeken E, et al. Effects of Corticosteroid Treatment and Antigen Avoidance in a Large Hypersensitivity Pneumonitis Cohort: A Single-Centre Cohort Study. *JCM*. 21 déc 2018;8(1):14.

12. Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of Corticosteroid Treatment on the Recovery of Pulmonary Function in Farmer's Lung. *Am Rev Respir Dis.* janv 1992;145(1):3-5.
13. Fernández Pérez ER, Swigris JJ, Forssén AV, Tourin O, Solomon JJ, Huie TJ, et al. Identifying an Inciting Antigen Is Associated With Improved Survival in Patients With Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest.* nov 2013;144(5):1644-51.
14. Vourlekis JS, Schwarz MI, Cherniack RM, Curran-Everett D, Cool CD, Tuder RM, et al. The effect of pulmonary fibrosis on survival in patients with hypersensitivity pneumonitis. *The American Journal of Medicine.* mai 2004;116(10):662-8.
15. De Sadeleer L, Hermans F, De Dycker E, Yserbyt J, Verschakelen J, Verbeken E, et al. Effects of Corticosteroid Treatment and Antigen Avoidance in a Large Hypersensitivity Pneumonitis Cohort: A Single-Centre Cohort Study. *JCM.* 21 déc 2018;8(1):14.
16. Inase N, Ohtani Y, Sumi Y, Umino T, Usui Y, Miyake S, et al. A clinical study of hypersensitivity pneumonitis presumably caused by feather duvets. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* janv 2006;96(1):98-104.
17. Millerick-May ML, Mulks MH, Gerlach J, Flaherty KR, Schmidt SL, Martinez FJ, et al. Hypersensitivity pneumonitis and antigen identification – An alternate approach. *Respiratory Medicine.* mars 2016;112:97-105.
18. Hébert J, Beaudoin J, Laviolette M, Beaudoin R, Bélanger J, Cormier Y. Absence of correlation between the degree of alveolitis and antibody levels to *Micropolysporum faeni*. *Clin Exp Immunol.* juin 1985;60(3):572-8.
19. Fenoglio CM, Reboux G, Sudre B, Mercier M, Roussel S, Cordier JF, et al. Diagnostic value of serum precipitins to mould antigens in active hypersensitivity pneumonitis. *European Respiratory Journal.* 24 janv 2007;29(4):706-12.
20. Boiron P, Drouhet E, Dupont B. Enzyme-linked immunosorbent-assay (ELISA) for IgG in bagasse workers' sera: comparison with counter-immunoelectrophoresis. *Clin Experimental Allergy.* juill 1987;17(4):355-63.
21. Montaudié-Dumas I, Giovannini-Chami L, Debai C, Collomp R, Bailly-Piccini C, Berlioz M, et al. [Impact on the indoor environment of allergic children of the medical counselor on indoor environment, after two successive visits at 6 months interval]. *Arch Pediatr.* déc 2013;20(12):1288-95.
22. de Blay F, Fourgaut G, Hedelin G, Vervloet D, Michel FB, Godard P, et al. Medical Indoor Environment Counselor (MIEC): role in compliance with advice on mite allergen avoidance and on mite allergen exposure. *Allergy.*

janv 2003;58(1):27-33.

23. Barnes H, Morisset J, Molyneaux P, Westall G, Glaspole I, Collard HR, et al. A Systematically Derived Exposure Assessment Instrument for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest*. juin 2020;157(6):1506-12.
24. Buendia-Roldan I, Aguilar-Duran H, Johannson KA, Selman M. Comparing the Performance of Two Recommended Criteria for Establishing a Diagnosis for Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 oct 2021;204(7):865-8.
25. Adderley N, Humphreys CJ, Barnes H, Ley B, Premji ZA, Johannson KA. Bronchoalveolar lavage fluid lymphocytosis in chronic hypersensitivity pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. août 2020;56(2):2000206.
26. M. Caillaud D, M. Vergnon J, Madroszyk A, M. Melloni B, Murris M, C. Dolphin J. Bronchoalveolar Lavage in Hypersensitivity Pneumonitis: A Series of 139 Patients. *IADT*. 1 févr 2012;11(1):15-9.
27. Hill M, Petnak T, Moua T. Bronchoalveolar lavage lymphocytosis in hypersensitivity pneumonitis: a retrospective cohort analysis with elimination of incorporation bias. *BMC Pulm Med*. déc 2022;22(1):49.
28. Barnes H, Lu J, Glaspole I, Collard HR, Johannson KA. Exposures and associations with clinical phenotypes in hypersensitivity pneumonitis: A scoping review. *Respiratory Medicine*. août 2021;184:106444.
29. Pricope D, Deneuville E, Frain S, Chevrier S, Belaz S, Roussey M, et al. Exposition domiciliaire aux moisissures : quel impact sur le statut aspergillaire du patient atteint de mucoviscidose ? *Journal de Mycologie Médicale*. juin 2015;25(2):136-42.
30. Tiotiu A, Metz-Favre C, Reboux G, Kessler R, De Blay F. Pneumopathie d'hypersensibilité à Penicillium chrysogenum et Streptomyces mésophile : intérêt de l'enquête environnementale à domicile. *Revue de Pneumologie Clinique*. oct 2013;69(5):278-82.
31. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults: An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 août 2020;202(3):e36-69.
32. Johannson KA, Barnes H, Bellanger AP, Dolphin JC, Fernández Pérez ER, Flaherty KR, et al. Exposure Assessment Tools for Hypersensitivity Pneumonitis. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Annals ATS*. déc 2020;17(12):1501-9.

33. Hendrick DJ, Marshall R, Faux JA, Krall JM. Positive « alveolar » responses to antigen inhalation provocation tests: their validity and recognition. Thorax. 1 juin 1980;35(6):415-27.
34. De Sadeleer LJ, Hermans F, De Dycker E, Yserbyt J, Verschakelen JA, Verbeken EK, et al. Effects of Corticosteroid Treatment and Antigen Avoidance in a Large Hypersensitivity Pneumonitis Cohort: A Single-Centre Cohort Study. J Clin Med. 21 déc 2018;8(1):14.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Place de la pneumopathie d'hypersensibilité au sein des PID	16
Figure 2 : Étude épidémiologique de l'ensemble des PID (département 93).	17
Figure 3 : Algorithme diagnostique lors d'une suspicion de PHS proposé par l'ATS/JRS/ALAT.	19
Figure 4 : PHS fibrosante typique, associant réticulations intra-lobulaires, kyste, verre dépoli, lobules piégés, avec un aspect en 3 densités.	20
Figure 5 : Liste des expositions et de leur imputabilité après méthode de Delphes.	26
Figure 6 : Classifications de 2 manières distinctes des PHS suivies au CHU d'Angers en niveaux de confiance diagnostique selon les critères ATS/JRS/ALAT 2020.	28
Figure 7 : Classification des PHS suivies au CHU d'Angers (N=55) selon les patterns scanographiques définis dans les recommandations de l'ARS/JRS/ALAT 2020.	36
Figure 8 : Nombre de patients du CHU d'Angers ayant une exposition significative retrouvée avant et après l'évaluation du CMEI (N=42).....	38
Figure 9 : Comparaison des niveaux de confiance diagnostique des PHS suivies au CHU d'Angers selon l'exposition retrouvée à l'interrogatoire ou via le CMEI, d'après les critères ATS/JRS/ALAT 2020 (N=42)..	40
Figure 10 : Évolution de la CVF (% théorique) en fonction de la mise en évidence d'une exposition par le CMEI.	43

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques démographiques des patients (N=146)	29
Tableau II : Signes fonctionnels, signes cliniques et EFR au diagnostic (N=146)	31
Tableau III : Résultats des IgG sériques.....	32
Tableau IV : Liste des traitements administrés (N=146)	33
Tableau V : Description scanographique au diagnostic des PHS suivies au CHU d'Angers (N=55)	35
Tableau VI : Données des analyses cytologiques des lavages broncho-alvéolaires des patients suivis au CHU d'Angers.....	37
Tableau VII : Constatations du Conseiller Médical en Environnement Intérieur (CMEI) après enquête au domicile.	41
Tableau VIII : Résultats des prélèvements mycologiques réalisés au domicile par le Conseiller Médical en Environnement Intérieur.	42

TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE	
INTRODUCTION	16
1. Données générales sur les PHS	16
2. Approche diagnostique des PHS	18
3. Identifier l'exposition : un indispensable.....	21
4. L'identification antigénique : apports du CMEI ?.....	22
MÉTHODES	24
1. Sélection des sujets.....	24
2. Données recueillies	24
3. Interprétation des constatations du CMEI	25
4. Méthodologie de l'analyse principale : niveaux de confiance diagnostique des PHS suivies au CHU d'Angers selon l'exposition retrouvée à l'interrogatoire ou via le CMEI	27
5. Analyses statistiques.....	28
RÉSULTATS	29
1. Caractéristiques de la population	29
1.1. Données anthropologiques	29
1.2. Données cliniques et fonctionnelles respiratoires au diagnostic.....	30
1.3. Dosage des IgG sériques	32
1.4. Traitements médicamenteux reçus	33
2. Objectif principal : comparaison des niveaux de confiance diagnostique des PHS suivies au CHU d'Angers selon l'exposition retrouvée à l'interrogatoire ou via le CMEI	34
2.1. Classification des scanners thoraciques en différents patterns de PHS	34
2.2. Étude de la lymphocytose au LBA.....	37
2.3. Classification des biopsies pulmonaires en différents patterns anatomopathologiques de PHS	37
2.4. Comparaison des niveaux de confiance diagnostique	38
3. Objectifs secondaires	41
3.1. Constatations du CMEI au domicile chez les patients suivis au CHU d'Angers et de Nantes	41
3.2. Évolution fonctionnelle respiratoire selon la mise en évidence d'une exposition par le CMEI	43
DISCUSSION ET CONCLUSION	44
1. Résultats principaux.....	44
2. Comparaison avec la littérature.....	44
3. Forces de l'étude	48
4. Limites de l'étude	49
5. Conclusion et perspectives	50
BIBLIOGRAPHIE	51

LISTE DES FIGURES	55
LISTE DES TABLEAUX.....	56
TABLE DES MATIERES	57
ANNEXES	

ANNEXES

	PHS NON fibrosante typique	COMPATIBLE avec une PHS NON fibrosante
Associations obligatoires	<ul style="list-style-type: none"> Infiltration pulmonaire non fibrosante ET Atteinte des petites voies aériennes Distribution diffuse 	
Signes élémentaires d'infiltration du parenchyme	<ul style="list-style-type: none"> Verre dépoli Atténuation en mosaïque 	<ul style="list-style-type: none"> Verre dépoli uniforme discret Condensation parenchymateuse Lésions kystiques pulmonaires
Signes élémentaires de maladies petites voies aériennes	<ul style="list-style-type: none"> Nodules flous centro-lobulaires Piégeage expiratoire 	<ul style="list-style-type: none"> Piégeage expiratoire
Distribution	<ul style="list-style-type: none"> Cranio-caudale : diffuse Axiale : diffuse 	<ul style="list-style-type: none"> Cranio-caudale : diffuse ou basale prédominante Axiale : diffuse ou péribronchovasculaire
Diagnostic différentiel	Infection parenchymateuse aigue Bronchiolite du tabagique	PINS cellulaire Pneumonie organisée

Annexe I : Critères scanographiques des PHS non fibrosantes selon les recommandations ATS/JRS/ALAT 2020

	PHS FIBROSANTE typique	COMPATIBLE avec une PHS FIBROSANTE
Associations obligatoires	<ul style="list-style-type: none"> Infiltration pulmonaire fibrosante ET Atteinte des petites voies aériennes 	
Signes élémentaires d'infiltration du parenchyme	<ul style="list-style-type: none"> Opacités linéaires irrégulières ou réticulations Bronchectasies de traction Rayon de miel 	<ul style="list-style-type: none"> Aspect de PIC certaine Verre dépoli étendu avec discrète fibrose
Signes élémentaires de maladies petites voies aériennes	<ul style="list-style-type: none"> Nodules flous centro-lobulaires et/ou verre dépoli Atténuation en mosaïque / Aspect de 3 densités / piégeage expiratoire 	<ul style="list-style-type: none"> Nodules flous centro-lobulaires Tableau scanner des 3 densités et/ou piégeage expiratoire
Distribution	<ul style="list-style-type: none"> Aléatoire Région pulmonaires moyennes Épargne les régions inférieures 	<ul style="list-style-type: none"> Cranio-caudale : régions pulmonaires supérieures Axiale : péribroncho-vasculaire ou sous pleurale
Diagnostic différentiel	PINS fibrosante	PIC ; PIC probable; PIC indéterminée PINS fibrosante

Annexe II : Critères scanographiques des PHS fibrosantes selon les recommandations ATS/JRS/ALAT 2020

Caractéristiques histologiques PHS non fibrosantes
1) Inflammation interstitielle chronique centrée sur les bronchioles pattern pseudo-PINS cellulaire lymphocytes prédominants
2) Inflammation bronchiolaire chronique granulomes, prédominance lymphocytaire bourgeon conjonctif (= pneumonie organisée) macrophage spumeux
3) Ébauche de granulome épithélioïde sans nécrose pseudo-granulomes ou vrais granulomes rarement compacts Pas + de plasmocytes que de lymphocytes Pas d'hyperplasie lymphoïde extensive Pas de granulome épithélioïdes gigantocellulaire typique de sarcoïdose Pas de granulome avec nécrose Pas de particules exogènes
PHS certaine 1+2+3 PHS probable 1+2 PHS incertaine

Caractéristiques histologiques PHS fibrosantes
1) Inflammation interstitielle chronique fibrosante distorsion architecturale, foyer fibroblastique, rayon de miel sous pleural pattern PINS fibrosante
2) Lésions centro-lobulaires +/- fibrose en pont +/- métaplasie péribronchiolaire
3) Ébauche de granulome épithélioïde sans nécrose +/- inflammation chronique interstitielle +/- PO +/- inflammation chronique bronchiolaire Pas + de plasmocytes que de lymphocytes Pas d'hyperplasie lymphoïde extensive Pas de granulome épithélioïdes gigantocellulaire Pas de granulome avec nécrose Pas de particules exogènes
PHS certaine 1+2+3 PHS probable 1+2 PHS incertaine

Annexe III : Patterns anatomopathologiques des PHS, basé à partir des recommandations

ATS/JRS/ALAT 2020

ABSTRACT

RÉSUMÉ

Quentin MAUBERT

Apport du conseiller médical en environnement intérieur dans le diagnostic de pneumopathie d'hypersensibilité

Introduction : la pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) est une pneumopathie interstitielle secondaire à l'exposition et à l'inhalation d'un ou plusieurs antigènes environnementaux. Les recommandations ATS/JRS/ALAT de 2020 permettent d'obtenir un niveau de confiance pour le diagnostic de PHS à partir du scanner thoracique, du taux de lymphocytes au LBA, des données anatomo-pathologiques et de la présence ou non d'une exposition environnementale. Aucune étude n'a évalué les constatations et l'impact du conseiller médical en environnement intérieur dans le diagnostic des PHS.

Sujets et Méthodes : nous avons mené une étude rétrospective à partir des PHS fibrosantes ou non suivies au CHU d'Angers et de Nantes et dont les diagnostics ont été confirmés en discussion multidisciplinaire entre janvier 2016 et décembre 2023. L'objectif principal était de classer en différents niveaux de confiance diagnostique ces PHS, via l'exposition retrouvée à l'interrogatoire, puis via l'exposition retrouvée par le CMEI, avec pour hypothèse d'avoir des niveaux de confiance plus élevés via l'évaluation du CMEI. Les objectifs secondaires étaient de décrire les constatations du CMEI et d'évaluer l'évolution fonctionnelle respiratoire lorsqu'une exposition était mise en évidence.

Résultats : le taux de confiance diagnostique élevée était plus haut (21,4%) après évaluation du CMEI comparativement à l'interrogatoire seul (9,5%) sans que cela ne soit statistiquement significatif ($p=0,22$) du fait d'un effectif insuffisant. 75,5% des patients avaient une exposition retrouvée après audit du domicile et l'exposition était multiple dans 24,5% des cas. L'exposition la plus fréquemment retrouvée par le CMEI était les moisissures (68,4%). La CVF n'était pas significativement modifiée au cours du suivi que le CMEI mette en évidence une exposition ou non.

Conclusion : l'évaluation du CMEI semble importante dans la démarche diagnostique des PHS afin d'augmenter le taux de mise en évidence d'une exposition à l'interrogatoire et par conséquent le niveau de confiance diagnostique. Des études prospectives de plus grande ampleur sont nécessaires pour le confirmer.

Mots-clés : pneumopathie d'hypersensibilité, conseiller médical en environnement intérieur, pneumopathie interstitielle diffuse

Impact of the medical indoor environment counsellor in the hypersensitivity pneumonitis diagnosis

Introduction : hypersensitivity pneumonitis (HP) is an interstitial lung disease caused by the exposure and the inhalation of one or several environmental antigens. The ATS/JRS/ALAT 2020 guidelines allow us to classify the diagnosis in different confidence levels based on thoracic imaging, BAL lymphocytosis, histopathological findings and the presence of an exposure. There is no study assessing medical indoor environment counsellor's (MIEC) findings and impact on HP diagnosis.

Methods : we conducted a retrospective study, including fibrotic and non-fibrotic HP, diagnosed in the Angers and Nantes University Hospital Centers. The aim was to classify the HP in different confidence levels, first with the exposition based on simple patient interview and then according to the MIEC's findings. Primary hypothesis was to find more high confidence level diagnoses with the MIEC's evaluation. Secondly, we aimed to describe the MIEC's findings and to evaluate the respiratory function when an exposition was found.

Results : the high confidence levels were more present after the MIEC's evaluation (21,4%) compared to patient interview (9,5%), but without statistical significance ($p=0,22$) due to insufficient sample size. 75,5% had an exposition after the environmental evaluation and multiple exposures were identified in 24,5% of cases. The most common exposition was mold (68,4%). There was no association between exposure identification and FVC change during follow-up.

Conclusion : the MIEC's evaluation seems to be important in the HP diagnosis to increase the highlighting of the exposure and the confidence level. Prospective studies are needed.

Keywords : hypersensitivity pneumonitis, medical indoor environment counsellor, interstitial lung disease