

2024-2025

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Pneumologie

Apport diagnostique et pronostique du Conseiller Médical en Environnement Intérieur dans les pneumopathies d'hypersensibilité chroniques

IVAN Juliette

Née le 27 janvier 1996 à Paris XIV (75)

Sous la direction de M. le Professeur GAGNADOUX Frédéric

Membres du jury

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

Soutenue publiquement le :
7 octobre 2025



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée **Mme Juliette IVAN**
déclare être pleinement consciente 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'étudiante le **10/08/2025**

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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 préserverai 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 déshonorée et méprisée si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Cédric ANNWEILER

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

Pr Sébastien FAURE

Directeur du département de médecine : Pr Vincent DUBEE

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
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
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	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
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
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine

DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HUNAUT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KAZOUR François	PSYCHIATRIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VERERELOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
ORVAIN Corentin	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
PAISANT Anita	RADIOLOGIE	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie

PASSIRANI Catherine	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
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatistique	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
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 VISCERALE 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 VASCULAIRE ET THORACIQUE	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
BERNARD Florian	ANATOMIE	Médecine
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BOUCHER Sophie	ORL	Médecine
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRILLAND Benoit	NEPHROLOGIE	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
BRUGUIERE Antoine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CHAO DE LA BARCA Juan- Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDECINE GENERALE	
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
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
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharma
HAMEL Jean-François	BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HAMON Cédric	MEDECINE GENERALE	Médecine
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
LEFEUVRE Caroline	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	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
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	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

ATER		
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
ATCHADE Constantin	GALENIQUE	Pharmacie
PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST-MAST		
AUBRUCHET Hélène		
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	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 pour votre enseignement pendant mon internat et votre encadrement dans ce travail de thèse.

Au Professeur Thierry Urban, vous me faites l'honneur de présider ce jury. Merci pour votre bienveillance et votre disponibilité depuis le début de mon internat.

Au Professeur Stéphane Jouneau, je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service pour la réalisation de cette thèse et d'en juger le résultat.

Au Docteur Stéphanie Dirou, merci d'avoir favorisé la coopération entre nos centres pour permettre ce travail, et merci pour votre participation à ce jury.

Au Docteur Pascaline Priou, je suis ravie de pouvoir te compter dans mon jury. Je te remercie pour tout ce que tu m'as appris au cours de mon internat, pour ta bienveillance, et pour ta bonne humeur communicative.

Au Docteur Anne-Laurence Gourdier, merci pour votre pédagogie et votre investissement dans ce projet.

A Quentin, mon prédécesseur sur ce projet. Merci pour ton aide dans la direction de ce travail, et pour tout ce que tu m'as apporté pendant mon internat depuis mes débuts.

A Céline, merci pour ton aide et le temps que tu as également passé sur ce projet.

A Alice, mon soutien indéfectible dans ce parcours. De nos mésaventures à Tardieu aux aléas de la thèse, tu m'as toujours accompagnée dans mes meilleurs moments comme dans les pires. Merci pour ta bienveillance, ton amitié lumineuse, et ta présence qui m'a tant portée. A tes côtés j'ai appris à devenir non seulement un meilleur médecin, mais avant tout une meilleure personne.

A Juliette, mon autre rencontre précieuse de l'internat. Merci pour ta présence infaillible sur ces quatre années, pour tes encouragements et pour ta loyauté en toute circonstance. Je n'aurais pas pu rêver meilleure copilote dans ce rallye parfois chaotique qu'est l'internat.

A Séverine, mon acolyte de promo, ma complice de galères et de sorties gastronomiques. Merci d'avoir été à mes côtés pour traverser cette aventure. Aujourd'hui on tourne la page pour en débiter une nouvelle, en tant que Docteurs cette fois, mais toujours ensemble j'en suis sûre.

A Laura, pour tout ce que tu m'as apporté comme cointerne mais également comme chef. Tu as su me guider, me soutenir, mais aussi créer l'espace qu'il me fallait pour grandir. Merci d'avoir façonné une partie du médecin que je suis devenue aujourd'hui.

A mes cointernes de Pneumologie, qui ont égaillé mon parcours de leur bonne humeur et ont supporté mes plaintes régulières :

A Anaé, qui complète notre tripléte de promotion.

A Manu, Théo, Dorsaf, Baptiste et Quentin (encore), pour m'avoir fait vivre un semestre inoubliable et m'avoir tant appris.

A ceux qui depuis sont devenus chefs, Marion, Rose, Alexis, Claire, Jérémie.

A ceux qui seront la relève après nous, Léa, Laurane, Jean, Alexandra, Manon, Romane, Lenny et Paul-Emile.

REMERCIEMENTS

A mes pneumologues en chef, Sirima, Capucine, Youssef, Caroline, Yasmina, Manuel, Benjamin, Wojciech, monsieur Hureaux. J'ai pu grandir comme interne parce que vous étiez là pour me guider, merci pour tout ce que vous m'avez appris pendant ces quatre dernières années.

A l'équipe paramédicale de Pneumologie,

A toute notre équipe infirmière et aide-soignante, c'est un plaisir de travailler avec vous. Merci pour m'avoir guidée dans mes premiers pas d'interne, pour m'avoir épaulée dans les moments difficiles. Et merci pour les petites attentions quand je croulais sous le travail ou que j'étais toujours dans mon bureau à 21h, je n'oublierai jamais ça.

A nos super-secrétaires, Emmanuelle, Dominique, Sylvie et Véronique.

A nos kinés à couper le souffle, Sophie et Clémence.

A l'équipe de Médecine Interne

A Camille, Claire et Emilie, qui ont égaillé mes journées d'HDJ.

A Monsieur Lavigne, Carole, Camille, Anne-Bérangère, et Robin, qui m'ont tant appris pendant mon semestre.

A l'équipe de Réanimation Médicale, merci de m'avoir soutenue pendant ces 6 mois A Madjid, je te suis éternellement reconnaissante pour ta bienveillance, ton empathie, et ta bonne humeur au quotidien.

Aux meilleurs docteurs juniors de la réanimation, Rémi et Hugo.

A mes cointernes qui ont rendu ce semestre mémorable.

A mes cointernes de Cardiologie, qui sont aussi les meilleurs covoitureurs de mon internat, Anicet, Pierre, Margot, Sarah, Juliette, Marion.

A Aude, qui m'a soutenue depuis presque 25ans dans toutes les étapes de ma vie et qui j'en suis sûre continuera pendant longtemps encore.

A Benoît, qui me connaît par cœur et qui malgré la distance a toujours su me remonter le moral et m'encourager depuis mon externat jusqu'à aujourd'hui.

A ma famille

Papa et Maman, merci d'avoir toujours cru en moi, d'avoir célébré mes succès et soutenue dans mes découragements. J'espère pouvoir rendre à mes patients toute l'empathie et la bienveillance avec laquelle vous m'avez élevée. Je vous dois tout ce que je suis, je n'aurais jamais pu rêver avoir de meilleurs parents que vous.

Nicolas, merci d'être toujours là pour moi depuis qu'on est petits, merci de m'avoir embarquée à l'autre bout du monde (ou de l'Europe) pour me faire voir autre chose que les bouquins ou l'hôpital. Tu gères, petit frère.

Mamy, merci d'avoir accompagné chaque étape de ma vie de ton amour inconditionnel. Pour tes encouragements qui m'ont poussée à donner le meilleur de moi-même, pour le réconfort que m'apporte ta présence depuis mon enfance. Merci pour tout.

A tous les membres de ma famille, à mes amis, qui m'ont accompagnée tout au long de ce chemin.

A Papy, à ceux qui ne sont malheureusement plus là mais qui auraient tant voulu être présents jusqu'à la fin de mon parcours, j'espère que je vous aurais rendus fiers.

Liste des abréviations

AEG	Altération de l'état général
ALAT	Asociación Latinoamericana de Tórax
ARS	Agence Régionale de Santé
ATS	American Thoracic Society
BAL	Bronchoalveolar lavage
BPCO	Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CMEI	Conseiller Médical en Environnement Intérieur
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CVF	Capacité Vitale Forcée
DLCO	Diffusing Capacity of the Lungs for carbon monoxide
EFR	Epreuves Fonctionnelles Respiratoires
FEVG	Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
FPI	Fibrose Pulmonaire Idiopathique
HP	Hypersensitivity pneumonitis
HRCT	High Resolution Computed Tomography
HTA	Hypertension Artérielle
LBA	Lavage Broncho-Alvéolaire
IgG	Immunoglobuline de type G
mMRC	Modified Medical Research Council
OLD	Oxygénothérapie Longue Durée
PID	Pneumopathie Interstitielle Diffuse
PINS	Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique
RGO	Reflux gastro-œsophagien
SAOS	Syndrome d'apnée obstructive du sommeil
SD	Standard Deviation ; écart-type
TDM	Tomodensitométrie
VEMS	Volume Expiré Maximal par Seconde

Plan

SERMENT D'HIPPOCRATE

INTRODUCTION

1. Généralités
2. Clinique
3. Diagnostic
 - 3.1. Tomodensitométrie thoracique (TDM)
 - 3.2. Fibroscopie bronchique et lavage broncho-alvéolaire
 - 3.3. Anatomopathologie
 - 3.4. Exposition et recherche de l'antigène impliqué
 - 3.5. Le Conseiller Médical en Environnement Intérieur

MÉTHODES

1. Design de l'étude
2. Données recueillies
3. Méthodologie de l'analyse principale
4. Analyses statistiques

RÉSULTATS

1. Résultats
 - 1.1. Descriptif de la population
 - 1.1.1. Diagramme de flux
 - 1.1.2. Données démographiques et cliniques
 - 1.1.3. Données des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)
 - 1.1.4. Dosage des IgG sériques
 - 1.1.5. Données anatomopathologiques
 - 1.1.6. Données tomodensitométriques
 - 1.1.7. Données de morbidité
 - 1.1.8. Expositions
 2. Constatations du CMEI
 3. Objectif principal : niveaux de confiance diagnostiques
 4. Apport pronostique de l'intervention du CMEI
 - 4.1. Comparatif des groupes
 - 4.2. Evolution de la fonction respiratoire
 - 4.3. Morbi-mortalité et charge thérapeutique

DISCUSSION ET CONCLUSION

1. Choix de classification
2. Augmentation du niveau de confiance diagnostique par le CMEI
3. Enjeux diagnostiques de l'identification antigénique
4. Enjeux pronostiques de l'identification antigénique
5. Forces et limites de l'étude
6. Perspectives

7. Conclusion

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

INTRODUCTION

1. Généralités

La pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) est une affection pulmonaire inflammatoire résultant d'une réaction immunitaire excessive à l'inhalation répétée de certains antigènes. Il s'agit d'une entité complexe au sein des pneumopathies interstitielles diffuses (PID), dont le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques, et parfois histologiques.

L'exposition à cet antigène provoque l'activation du système immunitaire, majoritairement par l'intermédiaire des lymphocytes T et d'immunoglobulines G dirigées contre l'antigène impliqué (1,2). L'accumulation des lymphocytes favorise la formation de granulomes, puis l'activation et la prolifération anormale des fibroblastes, menant à terme à des processus fibrosants. L'apparition et l'évolution de cette fibrose pulmonaire est le facteur pronostic primordial de cette pathologie, ayant mené à une reclassification récente des cas de PHS selon leur caractère fibrosant ou non, là où les classifications précédentes soulignaient la temporalité de l'évolution des lésions (aiguë, subaiguë, et chronique) (3,4).

Les pneumopathies d'hypersensibilité constituent la 3^e cause la plus fréquente de pneumopathie interstitielle après la fibrose pulmonaire idiopathique et les atteintes des connectivites (5,6). Parmi l'ensemble des pneumopathies interstitielles diffuses, la proportion des PHS varie selon les zones géographiques. Si dans certains pays d'Asie leur proportion parmi les autres PID peut atteindre 12%, les données disponibles en Europe orientent vers une prévalence moindre (7). En France, deux études rétrospectives réalisées en région parisienne et en Haute-Garonne retrouvaient une prévalence de 3,3% sur l'ensemble des PID et 7% sur l'ensemble des PID fibrosantes respectivement (8,9) (**Figure 1**). Les données estimées en population générale sont variables, l'étude de 2017 en Région Parisienne estimait une prévalence de 2,3 cas/100000 habitants dans la population générale pour une incidence de 0,9 cas pour 100000 habitants par an (8). Des données similaires peuvent être retrouvées aux Etats-Unis, avec une prévalence discrètement moindre entre 0,9 et 1,7 pour 100 000 habitants (10).

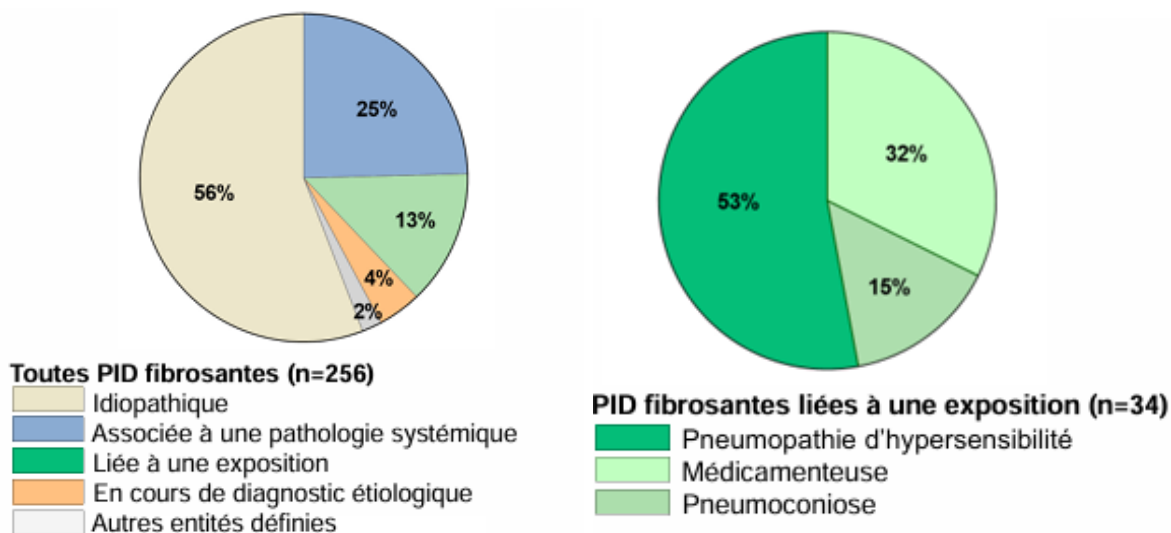


Figure 1 : Prévalence des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes en Haute-Garonne.
Source : Villeneuve, T et al. "EPIDemio : épidémiologie des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes en Haute-Garonne" [Epidemiology of fibrosing interstitial lung diseases in the department of Haute-Garonne]. Revue des maladies respiratoires vol. 38,10 (2021)

2. Clinique

La pneumopathie d'hypersensibilité a une présentation clinique hétérogène, et peu spécifique. Les principaux signes cliniques sont la dyspnée et la toux. Les symptômes peuvent apparaître de façon brutale, sur quelques jours, ou de façon insidieuse sur plusieurs mois ou années (3).

L'évolution de la pathologie est variable, allant de la quasi-disparition des lésions et symptômes à une progression entraînant une défaillance respiratoire voire le décès. La présence de lésions de fibrose, et leur extension, constitue le facteur pronostic principal avec un impact négatif sur la fonction respiratoire et la morbi-mortalité (11-13). Certaines études ont suggéré que le profil évolutif des PHS sous forme fibrosante est similaire à celui des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique, avec une dégradation progressive respiratoire pouvant être émaillée de phases d'exacerbations aiguës (14).

Les autres facteurs de mauvais pronostic évoqués sont l'absence de lymphocytose au lavage broncho-alvéolaire (LBA), les antécédents de tabagisme, une capacité vitale forcée (CVF) basse au diagnostic, et l'absence d'identification antigénique (15-18).

3. Diagnostic

Le diagnostic de pneumopathie d'hypersensibilité requiert une discussion multidisciplinaire basée sur plusieurs éléments de l'interrogatoire et sur les explorations paracliniques.

Les dernières recommandations de l'ATS/JRS/ALAT en 2020 retiennent comme éléments clés l'exposition à un antigène, un aspect scanographique compatible et un aspect histologique favorable sur lavage broncho-alvéolaire ou biopsie. Ces éléments ne se suffisent pas individuellement et aucun n'est obligatoire, mais leur association permet de déterminer des niveaux de confiance diagnostique : PHS certaine (niveau de confiance > 90%), de confiance élevée (80-89%), de confiance modérée (70-79%), de confiance basse (51-69%) ou de confiance très basse (<50%) (3) (**Figure 2**).

	HRCT					
	Typical for HP		Compatible with HP		Indeterminate for HP	
	Exposure +	Exposure -	Exposure +	Exposure -	Exposure +	Exposure -
History of exposure and/or serum IgG testing						
No BAL or BAL without lymphocytosis and either no histopathology or indeterminate histopathology	Moderate confidence	Low confidence	Low confidence	Not excluded	Not excluded	Not Excluded
BAL lymphocytosis without histopathology sampling	High confidence	Moderate confidence	Moderate confidence	Low confidence	Low confidence	Not excluded
BAL lymphocytosis with indeterminate histopathology	Definite	High confidence	Moderate confidence	Moderate confidence	Low confidence	Not excluded
Probable HP histopathology	Definite	High confidence	High confidence	Moderate confidence	Moderate confidence	Low confidence
Typical HP histopathology	Definite	Definite	Definite	Definite	Definite	High confidence*

Figure 2 : Classification diagnostique des pneumopathies d'hypersensibilité selon les critères ATS/JRS/ALAT 2020.

Abréviations : HRCT : High-resolution computed tomography ; HP : Hypersensitivity pneumonitis ; BAL : Bronchoalveolar lavage.

Source : Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. "Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline". Am J Respir Crit Care Med. 2020;202

3.1. Tomodensitométrie thoracique (TDM)

L'imagerie thoracique permet d'aider à la prise en charge diagnostique par la mise en évidence de patterns radiologiques orientant vers une cause d'hypersensibilité, mais permet aussi d'identifier la survenue de fibrose pulmonaire constituant un facteur pronostic important. Comme pour le diagnostic des pneumopathies interstitielles dans leur ensemble, il est recommandé de réaliser une TDM thoracique avec acquisition sous-millimétrique, non injectée, avec des coupes inspiratoires mais aussi expiratoires pour évaluer l'atteinte bronchiolaire (19). L'évaluation scanographique permet alors de classer l'atteinte parenchymateuse en trois catégories : « typique de PHS », « compatible avec une PHS » et « indéterminé pour une PHS ».

Pour les PHS non fibrosantes, on retrouve une atteinte inflammatoire bronchiolocentrique mais également diffuse du parenchyme. Cela se traduit par la mise en évidence d'opacités en verre dépoli, d'une atténuation mosaïque et au moins un autre élément orientant vers une atteinte des petites voies aériennes (nodules centro-lobulaires < 5 mm ou lobules clairs sur les coupes expiratoires). Ces lésions affectent le poumon de façon bilatérale et symétrique, de distribution diffuse à la fois dans le plan axial et cranio-caudal, ou prédominant dans les champs moyens et supérieurs. Elles constituent les atteintes « typiques » des PHS. D'autres lésions comme les kystes pulmonaires ou les renforcements des espaces aériques peuvent être présents mais sont non spécifiques, classant le pattern comme « compatible » avec le diagnostic (20,21) (**Annexe I**).

Pour les PHS fibrosantes, la coexistence de l'atteinte bronchiolaire obstructive et de la fibrose suggère fortement un pattern de pneumopathie d'hypersensibilité. Les signes de fibrose prédominent dans les zones basales ou sont uniformément répartis dans toutes les zones pulmonaires. Ils se manifestent sous la forme d'une distorsion architecturale avec réticulations fines, parfois accompagnées d'épaississements septaux, seules ou en association avec des bronchectasies et/ou du verre dépoli. Le rayon de miel peut être présent, mais souvent minime (22,23). Les signes d'obstruction bronchiolaire sont les mêmes que pour la PHS non fibrosante, avec la possibilité de se manifester par un aspect typique à 3 densités (coexistence de zones de verre dépoli, de zones d'atténuation via les lobules clairs,

et de zones de parenchyme normal) (24). Les zones d'atténuation en mosaïque peuvent être retrouvées dans d'autres pathologies interstitielles, et sont décrites dans le cas des PHS comme typiquement extensives avec plusieurs lobules identifiables dans plusieurs lobes pulmonaires bilatéralement (25,26) (**Figure 3**) (**Annexe II**).

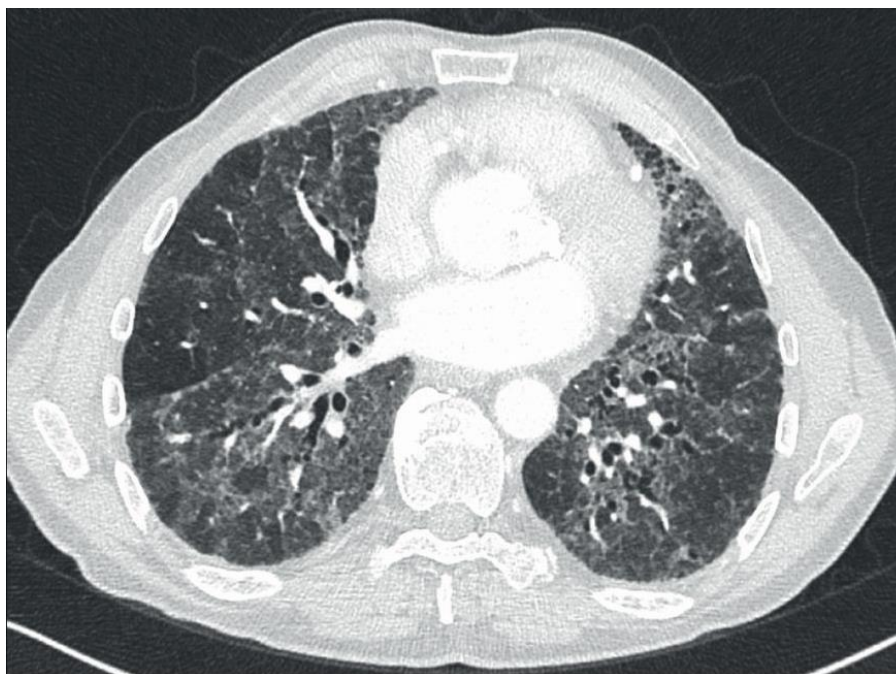


Figure 3 : Scanner thoracique en coupe axiale d'une pneumopathie d'hypersensibilité fibrosante typique.

Présence de verre dépoli et lobules clairs, signes de fibrose avec bronchectasies de traction et réticulations.

Source : Hamblin M, Prosch H, Vašáková M. Diagnosis, course and management of hypersensitivity pneumonitis. Eur Respir Rev. 2022;31(163)

3.2. Fibroscopie bronchique et lavage broncho-alvéolaire

La réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire (LBA) participe à la démarche diagnostique initiale recommandée lorsqu'elle est réalisable. On retrouve alors classiquement une alvéolite lymphocytaire, même si celle-ci n'est pas spécifique puisqu'elle peut survenir dans d'autres pathologies interstitielles. Le seuil diagnostique de lymphocytose est sujet à discussion, puisque ce taux varie dans les études, avec des extrêmes allant de > 50% dans les formes non fibrosantes à un taux normal dans les formes fibrosantes (27,28).

Plusieurs seuils ont été évalués sans pouvoir obtenir de franc consensus, les recommandations de 2020 retiennent un seuil de lymphocytose à 30% pour permettre une orientation diagnostique forte. Néanmoins, son absence est courante et ne permet donc pas l'exclusion du diagnostic.

3.3. Anatomopathologie

La biopsie pulmonaire peut conforter le diagnostic dans les cas complexes, mais doit être évitée quand le diagnostic peut être d'emblée posé en discussion multidisciplinaire avec un niveau de confiance suffisant. Le prélèvement peut être obtenu de plusieurs façons : biopsie transbronchique par méthode standard ou par cryobiopsie, ou encore biopsie chirurgicale. Les dernières recommandations ne concluent pas à une supériorité d'une méthode plutôt qu'une autre, mais une méta-analyse suggère que les biopsies transbronchiques via cryobiopsies diminueraient le risque de morbi-mortalité (29).

La lecture anatomopathologique des prélèvements peut être complexe et nécessite une expertise propre aux pneumopathies interstitielles. Les principales caractéristiques retrouvées dans les PHS non fibrosantes sont : une atteinte cellulaire interstitielle parenchymateuse (bronchiolocentrique, plutôt de type pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS), et à prédominance lymphocytaire), une atteinte de bronchiolite cellulaire (prédominance lymphocytaire, possiblement associé à des foyers de pneumopathie organisée ou des macrophages spumeux) et des granulomes non-nécrotiques malformés (15,30).

Pour les PHS fibrosantes, on retrouve les caractéristiques citées précédemment auxquelles s'ajoutent des lésions de fibrose interstitielle (distorsion architecturale, avec des foyers de fibroblastes voire du rayon de miel), des lésions de fibrose péribronchiolaire (avec ou sans métaplasies), toujours associées à des granulomes non nécrotiques. L'analyse de ces différents critères permet de classer la biopsie comme « typique », « compatible » ou « indéterminée » pour une PHS (3). Il n'est pas rare de trouver des discordances diagnostiques selon les sites biopsiés puisque l'atteinte histologique de la pathologie est hétérogène sur le parenchyme pulmonaire, suggérant l'intérêt de réaliser des biopsies sur différents sites.

3.4. Exposition et recherche de l'antigène impliqué

La pierre angulaire de la démarche diagnostique, mais également thérapeutique, est l'identification de l'antigène en cause. Plusieurs études ont mis en évidence une diminution de la mortalité ou une diminution du recours à la transplantation pulmonaire après éviction de l'antigène impliqué (18,31,32). Ces résultats sont néanmoins contrastés par l'observation de progression de la fibrose malgré éviction, pouvant résulter d'une exposition occulte ou d'un processus inflammatoire indépendant ne nécessitant plus l'activation antigénique (33,34).

Une grande variété d'antigène a été mise en évidence, certains ubiquitaires, d'autres liés au milieu professionnel ou domestique propre au patient. Différentes catégories permettent de les classifier : dérivé animal, dérivé de plante, bioaérosols et composants chimiques ou métallique.

Cependant, l'identification de l'antigène n'est obtenue que dans 50 à 60% des patients diagnostiqués (18,31).

La première étape de cette identification passe par l'interrogatoire du clinicien. Plusieurs questionnaires diagnostiques ont été publiés afin de guider la pratique, mais sans validation d'un unique questionnaire standardisé devant les variabilités géographiques et l'absence de consensus (35-37). Le dosage des précipitines spécifiques à certains antigènes peut également étayer cette recherche, et consiste en la recherche d'immunoglobulines de type G (IgG) spécifiques dans le sérum. Les panels d'antigènes proposés sont multiples, mais nécessitent le plus souvent d'être analysés dans des centres spécialisés. Cette analyse présente cependant une spécificité et une sensibilité sous-optimale, avec un manque de standardisation entre les différents tests, ne permettant pas un niveau de confiance suffisant pour le diagnostic. Ainsi, leur utilisation peut conforter un diagnostic déjà suspecté mais ne permet ni de confirmer ni d'infirmer une pathologie d'hypersensibilité sous-jacente (3).

3.5. Le Conseiller Médical en Environnement Intérieur

Dans les cas où l'interrogatoire ne permet pas d'identifier un antigène évident, l'évaluation de l'environnement du patient paraît ainsi primordiale. Pour ce faire, les praticiens peuvent avoir recours à des conseillers médicaux en environnement intérieur (CMEI). En France, ce sont des professionnels financés par l'Agence Régionale de Santé (ARS) formés à la réalisation d'audits environnementaux dans l'habitat des patients. Ils réalisent un questionnaire approfondi du mode de vie et du domicile, puis évaluent en détail les potentiels contaminants lors d'une visite sur les lieux. Ils y réalisent également des prélèvements microbiologiques des zones suspectes et diverses mesures de la qualité de l'air (taux de CO₂, mesure des composés organiques volatiles...). A l'issue de cette évaluation, le CMEI formule des conseils dirigés pour favoriser l'éviction de l'antigène suspecté.

Le CMEI est déjà amplement sollicité dans la prise en charge de l'asthme, en particulier sévère, comme recommandé dans les bonnes pratiques cliniques françaises depuis 2004. Des études ont pu montrer que cette évaluation environnementale permettait de réduire les concentrations d'allergène, améliorant donc la qualité de vie des patients (38–40). Le recours à ces professionnels s'est naturellement élargi à la prise en charge d'autres pathologies respiratoires en lien avec l'environnement, comme les pathologies aspergillaires ou les pneumopathies d'hypersensibilité. Néanmoins, peu de publications à ce jour ont étudié l'impact de cette pratique sur la prise en charge étiologique et thérapeutique des PHS (41).

Nous avons cherché à explorer l'apport de l'évaluation par le conseiller médical en environnement intérieur sur la prise en charge diagnostique des PHS. Pour cela, nous avons conduit une étude rétrospective observationnelle sur une cohorte de patients suivis pour une PHS dans les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) d'Angers, Nantes et Rennes. Nous avons fait l'hypothèse que l'évaluation du domicile par le CMEI permettrait une identification plus précise de l'antigène en cause en comparaison de l'interrogatoire, et ce faisant, augmenterait le niveau de confiance diagnostique pour PHS à la phase initiale. Nous avons également souhaité évaluer si l'intervention du CMEI, par

l'identification précise de l'antigène causal et les conseils prodigués au patient, pouvait modifier le pronostic évolutif de la PHS.

MÉTHODES

1. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle analytique, multicentrique (sur 3 centres français). Elle est réalisée sur une cohorte de patients suivis pour une pneumopathie d'hypersensibilité selon les critères d'inclusion suivants :

- Patients adultes > 18 ans.
- Pour lesquels un diagnostic de pneumopathie d'hypersensibilité chronique fibrosante ou non fibrosante a été évoqué comme hypothèse principale lors d'une discussion multidisciplinaire.
- Sur les CHU d'Angers, Nantes et Rennes.
- Dates d'inclusion : de 2015 à 2023 pour les patients d'Angers, de 2016 à 2023 pour les patients de Rennes, et de 2016 à 2023 pour les patients de Nantes.

La sélection des patients s'est faite sur Nantes et Angers via recherche informatique des fiches de réunion pluridisciplinaire (Colibri) et via la liste des patients ayant bénéficié d'une visite par le CMEI local.

Pour les patients de Rennes, la sélection s'est faite sur triage des dossiers médicaux du CHU de Pontchaillou via les codages (« Pneumopathie d'hypersensibilité », « CMEI », « environnement intérieur »). Parmi les 1004 patients sélectionnés, 71 patients avec un diagnostic de PHS sont retenus après revue manuelle des dossiers médicaux.

Le critère de jugement principal repose sur l'évolution du niveau de confiance diagnostique à la prise en charge initiale, avant et après évaluation environnementale par le CMEI pour les patients concernés. Secondairement, nous nous sommes intéressés aux expositions antigéniques déclarées à l'interrogatoire par les patients en comparaison de l'audit environnemental du CMEI. Nous avons également comparé l'évolution des patients selon plusieurs modalités, qu'ils aient ou non rencontré le CMEI : évolution des paramètres fonctionnels respiratoires, évolution de la dyspnée, mise en place d'une oxygénothérapie, survenue d'exacerbations, survie sans événement.

2. Données recueillies

Les données complémentaires recueillies correspondent aux caractéristiques démographiques des patients (incluant âge, sexe, comorbidités, statut tabagique, signes fonctionnels au diagnostic). Les comorbidités d'intérêt relevées sont l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, la présence d'une cardiopathie à fraction d'éjection ventriculaire (FEVG) préservée ou non, l'asthme, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), les connectivites et la présence d'un syndrome d'apnée du sommeil appareillé ou non.

Les données fonctionnelles respiratoires correspondent aux données de spirométrie, pléthysmographie et transfert du monoxyde de carbone (DLCO), à M0 M6 M12 et M24 du diagnostic. Nous avons également relevé les données du test de marche initial et le plus à distance possible dans le suivi. Les autres données paracliniques sont : la cytologie du LBA, l'anatomopathologie si biopsie réalisée, le dosage des précipitines (considérées positives si > 1 arc), le bilan auto-immun.

Les événements recueillis sont la survenue des exacerbations, la mise en place de thérapeutiques (corticothérapie et/ou immunosuppresseurs, anti-fibrosants), l'introduction d'une oxygénothérapie de longue durée (OLD) et le décès toutes causes.

Les données relatives à l'évaluation du CMEI, pour les patients concernés, sont recueillies via les comptes-rendus des audits environnementaux et les résultats des prélèvements bactériologiques.

Cette étude a été approuvée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) avant inclusion et recueil de données.

3. Méthodologie de l'analyse principale

Le critère de jugement principal repose sur la classification du niveau de confiance diagnostique initial, selon les recommandations de 2020 de l'ATS/JRS/ALAT (3) (**Figure 3**).

Comme précédemment énoncé, le niveau de confiance repose sur l'association de paramètres scanographiques, anatomopathologiques, la présence d'une lymphocytose au LBA et la mise en évidence d'un antigène incriminant (par l'interrogatoire, la présence d'IgG spécifiques sériques, ou l'identification par le CMEI).

Une exposition était considérée comme significative si elle appartenait à la liste des antigènes imputables aux PHS publiée par Barnes et al. en 2020 (36). Cette liste est issue d'une revue systématique de la littérature réévaluée par un panel d'experts internationaux en PID via une méthode de Delphes. L'exposition était retenue comme imputable si elle obtenait la validation de plus de 80% du panel d'experts (**Figure 4**). Dans notre étude, si une exposition décrite à l'interrogatoire ou à l'évaluation environnementale n'obtenait pas ce seuil de consensus $\geq 80\%$, nous retenons une absence d'exposition significative.

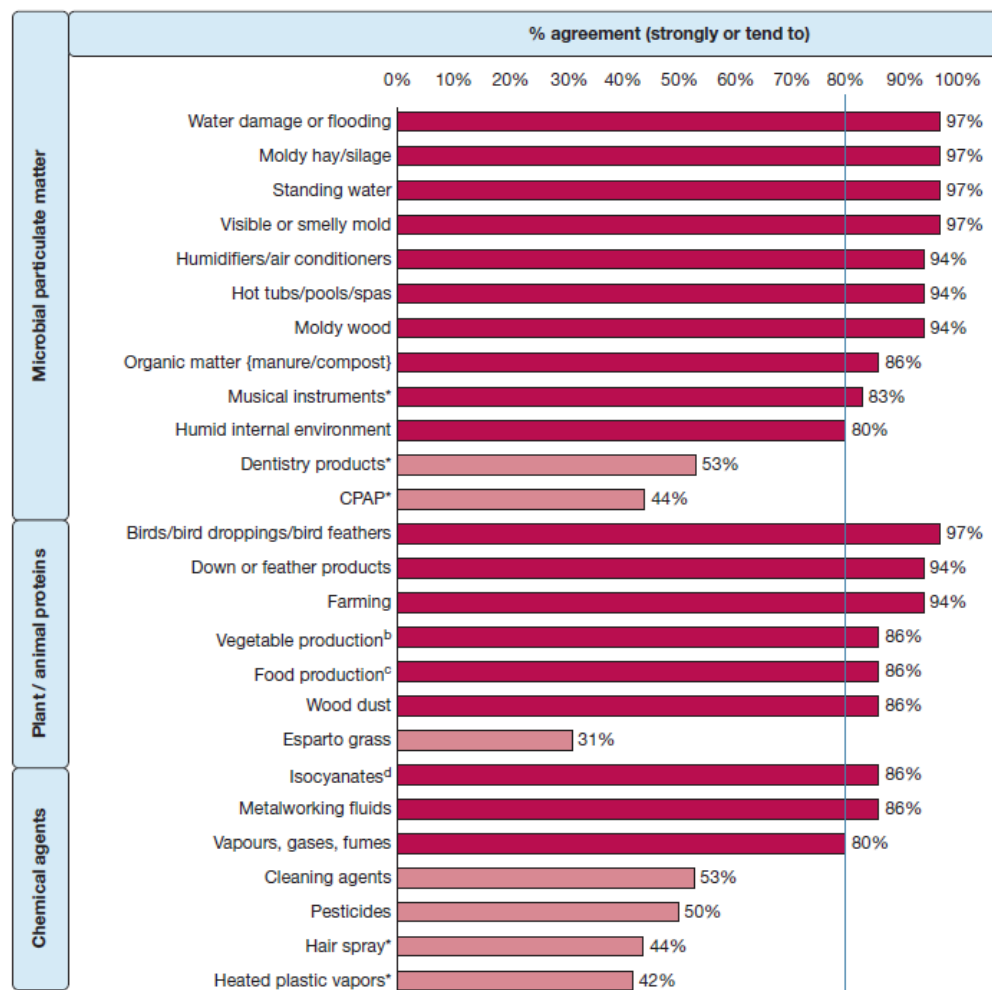


Figure 4 : Diagramme de Delphes des expositions et leurs seuils de consensus selon l'étude de Barnes et al.

Expositions considérées significativement imputables si seuils $\geq 80\%$.

^ainclus trombone, saxophone et cornemuse.

^binclus travail des champignons, oignons, pommes de terre, et autres.

^cinclus travail des salamis, blés, fromages, malt, cannes à sucres, et autres.

^dinclus peintures en spray, vapeurs de polyuréthanes, et adhésifs.

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

Les scanners thoraciques des patients de l'étude ont été relus par deux radiologues indépendants (un radiologue nantais et un radiologue angevin) pour description des lésions élémentaires et classification en patterns de probabilité pour PHS selon les modalités expliquées en introduction.

La lymphocytose au LBA était considérée significative si $\geq 30\%$ et l'anatomopathologie des biopsies, si disponibles, était classifiée selon les recommandations de 2020.

L'ensemble de ces paramètres permettaient de classifier chaque patient par niveau de probabilité diagnostique : « Certain », « Haut », « Modéré », « Bas », « Très bas ». Les patients étaient classifiés une première fois selon les expositions retrouvées à l'interrogatoire, puis une seconde fois selon les expositions retrouvées par l'audit environnemental.

4. Analyses statistiques

L'analyse principale est réalisée via comparaison des niveaux de confiance avant et après évaluation par le CMEI, par un test de Kruskal-Wallis pour valeurs ordinales. Cette analyse est conduite sur les patients de la cohorte ayant bénéficié d'une évaluation par le CMEI et chez lesquelles nous disposions des données de l'interrogatoire pour comparaison (n=137).

Le comparatif entre les expositions par patient retrouvées à l'interrogatoire et celles retrouvées par l'audit environnemental est réalisé via un test de McNemar pour données appariées.

L'évolution des paramètres fonctionnels respiratoires en fonction de l'évaluation ou non par le CMEI s'est faite via un test de Wilcoxon. Les données de survie sont analysées par courbes de survie de Kaplan-Meier et test du log-rank.

Les données descriptives quantitatives après test de normalité (test de Shapiro-Wilk si $n < 50$, 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. Les variables qualitatives sont présentées en effectifs et pourcentages.

Pour l'ensemble des analyses de cette étude, les résultats étaient considérés significatifs pour une p-value $< 0,05$.

RÉSULTATS

1. Résultats

1.1. Descriptif de la population

1.1.1. Diagramme de flux

La population de l'étude est constituée de 214 patients suivis pour une PHS (55 sur Angers, 71 sur Rennes, et 88 sur Nantes). 143 patients ont bénéficié d'une évaluation par le CMEI, mais 137 ont été retenus pour l'analyse principale après exclusion des patients dont on ne disposait pas des données adéquates pour la classification des niveaux de confiance diagnostiques (**Figure 5**).

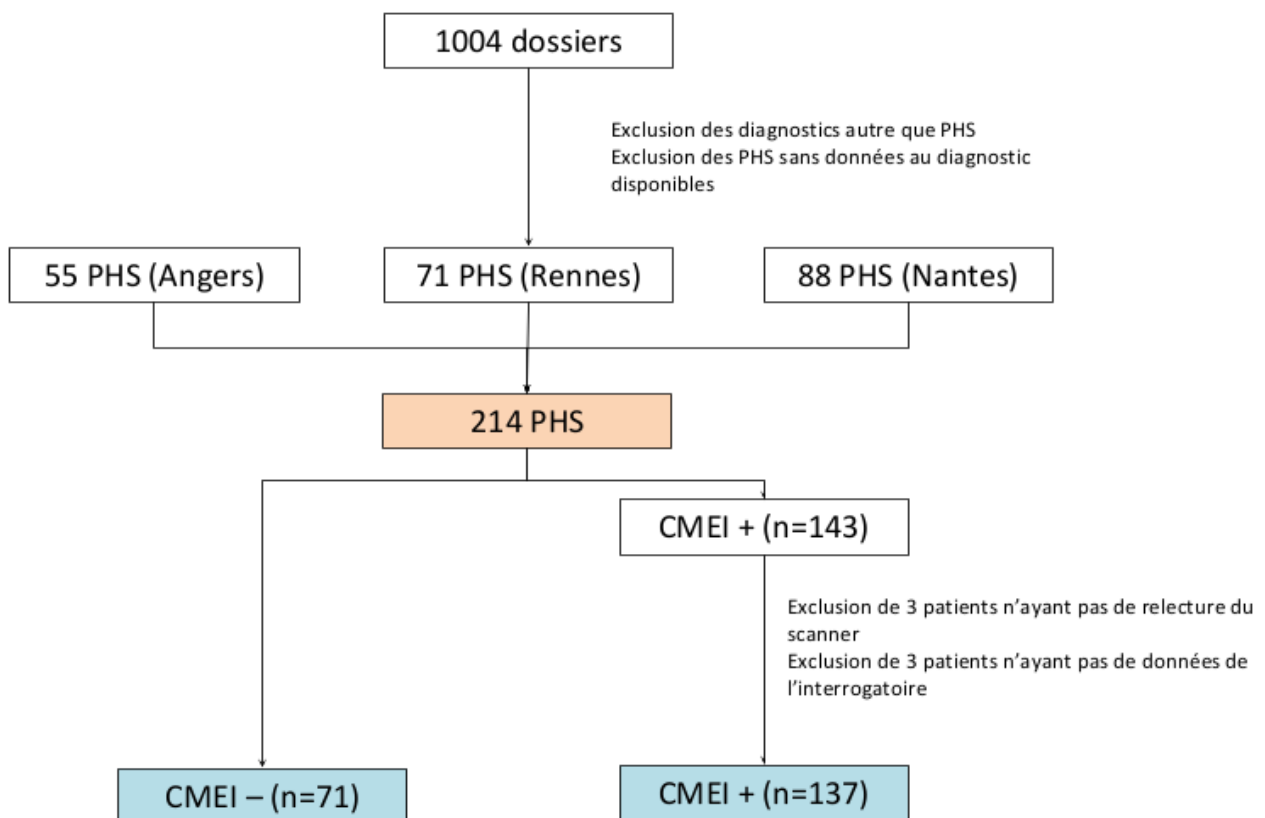


Figure 5 : Diagramme de flux de l'étude

PHS : pneumopathie d'hypersensibilité ; CMEI : Conseiller médical en environnement intérieur.

1.1.2. Données démographiques et cliniques

Sur les 214 patients de l'étude 106 étaient des femmes (49,53%), avec une discrète prédominance de patients non-fumeurs (125 patients soit 59,24%). L'âge moyen au diagnostic était de 68,6 ans. Les comorbidités principales étaient cardiovasculaires : hypertension artérielle chez 46,89% des patients, cardiopathie chez 25,47%, et diabète chez 20,66% (**Tableau I**).

Les signes cliniques les plus fréquents au diagnostic sont la toux (71,08%) et les crépitations auscultatoires (66,35%). Les signes extra-thoraciques concernaient les éléments pouvant orienter vers une connectivite sous-jacente (ulcération digitale, phénomène de Raynaud, syndrome sec subjectif, télangiectasies, purpura) et ont été retrouvés chez 31 patients soit 15,66% de la population. Concernant la dyspnée, la classification modified Medical Research Council (mMRC, **Annexe 3**) moyenne au diagnostic est de 1,91 (SD 1,16) avec une répartition prédominant dans les groupes mMRC 2 et 3. Nous notons une proportion plus importante de patients non dyspnéiques (mMRC 0) dans la sous-population nantaise (20 patients soit 22,7%).

Tableau I : Caractéristiques démographiques et cliniques de la population d'étude. Les données sont exprimées en effectifs et pourcentages. La dyspnée selon mMRC est exprimée en moyenne et écart-type (SD : Standard Deviation)

AEG : altération de l'état général ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; HTA : hypertension artérielle ; RGO : reflux gastro-œsophagien ; SAOS : syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

Caractéristiques population	Population (n=214)	Données manquantes
Femmes	106 (49.53%)	0
Age moyen au diagnostic	68.6 (SD 11.88)	0
Statut tabagique		3
Non-fumeur	125 (59.24%)	
Ex-fumeur	69 (32.70%)	
Fumeur	17 (8.06%)	
Comorbidités		
HTA	98 (46.89%)	5
Diabète	44 (20.66%)	1
Cardiopathie	54 (25.47%)	2
Asthme	16 (7.51%)	1
BPCO	5 (2.36%)	2
RGO	45 (23.32%)	21
Connectivite	5 (2.36%)	2
SAOS	34 (16.50%)	8
mMRC au diagnostic	1.91 (SD 1.16)	15
0	29 (13.5%)	
1	39 (18.2%)	
2	71 (33.2%)	
3	44 (20.6%)	
4	16 (7.5%)	
NA	15 (7.0%)	
Signes cliniques		
Toux	145 (71.08%)	10
Sibilants	29 (20.70%)	74
Crépitants	138 (66.35%)	6
Hippocratisme digital	24 (12.24%)	18
AEG	60 (30.00%)	14
Signes extra-thoraciques	31 (15.66%)	16

1.1.3. Données des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)

La CVF médiane au diagnostic était de 64% [39-77]. La DLCO moyenne corrigée à l'hémoglobine était de 54% [64-87]. Au test de marche la distance moyenne initiale était de 361,28 m (SD 125,32) soit 75,88% de la théorique, avec un nadir moyen de la saturation pulsée en oxygène (SpO₂) à 87,87% (SD 6,26) (**Tableau II**).

Tableau II : Explorations fonctionnelles respiratoires de la population d'étude et des sous-populations géographiques.

Les données quantitatives sont exprimées en moyennes et écart-type pour les valeurs de distribution normale, ou en médiane et quartiles à défaut. Les données qualitatives sont exprimées en effectifs et pourcentages. Tests statistiques par ANOVA pour comparaison des différents centres entre eux.

EFR : explorations fonctionnelles respiratoires ; VEMS : volume expiré maximal par seconde ; CVF : capacité vitale fonctionnelle ; DLCO : capacité de transfert du CO ; TM6 : test de marche de 6 minutes ; SpO₂ : saturation pulsée en oxygène.

Données	Population (n=214)	Angers (n=55)	Rennes (n=71)	Nantes (n=88)	p
EFR :					
VEMS (L)	1.94 [1.52-2.57]	2.08 [0.79-2.94]	1.7 [1.4-2.36]	1.95 [1.64-2.66]	0.106
VEMS (%)	82 [67.75-97]	82 [66-98]	77 [67-92]	86 [74-99]	0.052
CVF (L)	2.39 [1.80-3.26]	2.59 [1.75-3.79]	2.28 [1.61-3.11]	2.38 [1.90-3.23]	0.275
CVF (%)	64 [39-77]	63 [39-76]	75 [63.5-89.5]	82 [67-95]	0.306
DLCO (%)	54 [64-87]	47 [39.25-68.25]	54.5 [45.25-68.5]	55 [41.5-67]	0.454
TM6 :					
Distance (m)	361.28 (SD 125.3)	421.5 [314-507]	375 [299.5-447]	330 [242-390]	0.001
Distance (%)	75.88 (SD 24.96)	91 [71.1-105.1]	76.5 [56.75-89.25]	71 [56-79]	0.004
SpO ₂ min	87.87 (SD 6.26)	86.5 [81.75-92.25]	89 [85.5-95]	88 [84-91]	0.108

1.1.4. Dosage des IgG sériques

Concernant le dosage des précipitines, les panels les plus couramment réalisés sont ceux du poumon éleveur d'oiseaux et du poumon de fermier (respectivement chez 121 et 104 patients). Lorsqu'ils sont réalisés, les tests sont positifs à 43,80% pour le poumon éleveur d'oiseaux et 23,08% pour le poumon de fermier (**Tableau III**).

Tableau III : Résultats des dosages des précipitines sériques pour la population d'étude et les sous-populations géographiques.

Les données sont exprimées en effectifs et pourcentages.

Données	Population (n=214)		Angers (n=55)		Rennes (n=71)		Nantes (n=88)	
	Réalisé	Positif	Réalisé	Positif	Réalisé	Positif	Réalisé	Positif
Poumon de fermier	104	24 (23.08%)	24	9 (37.5%)	62	8 (12.90%)	18	7 (38.8%)
Eleveur d'oiseaux	121	53 (43.80%)	33	14 (42.42%)	63	29 (46.03%)	25	10 (40.0%)
Panel domestique	16	4 (25.0%)	12	4 (33.33%)	1	0	3	0
Poumon jacuzzi	2	1 (50%)	2	1 (50%)	0	0	0	0
Poumon boulanger	1	1 (100%)	1	1 (100%)	0	0	0	0

1.1.5. Données anatomopathologiques

Sur les 214 patients, 158 ont bénéficié de la réalisation d'une fibroscopie bronchique avec lavage bronchoalvéolaire. La lymphocytose médiane était de 22% [8-48] avec des disparités de répartition dans les sous-populations géographiques : la lymphocytose médiane retrouvée à Angers et Rennes est supérieure à celle des patients Nantais ($p < 0,01$). Au total, 65 patients remplissaient le critère de lymphocytose $\geq 30\%$ conformément aux recommandations de 2020 pour les pneumopathies d'hypersensibilité, soit 41,14% (**Tableau IV**).

Des biopsies pulmonaires ont été réalisées chez 52 patients, en majorité par méthode chirurgicale (31 patients soit 59,62%). Les autres méthodes utilisées étaient les cryobiopsies utilisées en majorité sur la sous population nantaise (79,17% des 24 patients ayant bénéficié d'une biopsie sur ce centre), ou de façon moins fréquente des biopsies transbronchiques.

La répartition des patterns anatomopathologiques obtenus est décrite dans le **tableau IV**. Près de la moitié des prélèvements ont mis en évidence des arguments histologiques en faveur d'une PHS probable, et pour 8 patients (soit 17,39% des biopsies) un diagnostic histologique de certitude a pu être obtenu.

Tableau IV : Caractéristiques cytologiques et anatomopathologiques des biopsies selon les recommandations ATS/JRS/ALAT 2020.

Les données sont exprimées en effectifs et pourcentages, à l'exception de la lymphocytose exprimée en médiane et écart-type. Tests statistiques par ANOVA pour comparaison entre les centres.

Données	Population (n=214)	Angers (n=55)	Rennes (n=71)	Nantes (n=88)	p
LBA :					
Lymphocytose	22 [8-48]	34 [18-50]	25 [9-50]	10 [4.75-27.75]	<0.001
Lymphocytose > 30%	65 (41.14%)	26 (53.06%)	26 (45.61%)	13 (25.00%)	0.01
Biopsie réalisée	52 (24.76%)	11 (21.15%)	17 (23.94%)	24 (27.59%)	0.683
Type de biopsie					
* Chirurgicale	31 (59.62%)	10 (90.91%)	17 (100%)	4 (16.67%)	
* Cryobiopsie	19 (36.53%)	0	0	19 (79.17%)	
* Transbronchique	2 (3.85%)	1 (9.09%)	0	1 (4.17%)	
Pattern histologique					
* PHS certaine	8 (15.38%)	0	4 (23.53%)	4 (16.67%)	
* PHS probable	23 (44.23%)	6 (54.55%)	10 (58.82%)	7 (29.16%)	
* Indéterminée pour PHS	6 (11.54%)	0	2 (11.76%)	4 (16.67%)	
* Autre	9 (17.31%)	2 (18.18%)	1 (5.88%)	6 (25.0%)	
* Résultat manquant	6 (11.54%)	3 (27.27%)	0	3 (12.5%)	

1.1.6. Données tomодensitométriques

77,07% des patients présentaient une fibrose pulmonaire dès le scanner initial. La lésion élémentaire la plus courante était le verre dépoli chez 91,35% des patients. Les signes de fibrose tels que les réticulations et les bronchectasies de traction sont retrouvées chez 76,33% et 68,93% des cas. Les atteintes des petites voies aériennes sont traduites par un piégeage aérique chez 93 patients (45,37%), par des micronodules (27,94%), ou des kystes (9,41%). Le pattern typique en trois densités décrit dans les recommandations n'est retrouvé que chez 74 patients soit 36,82%.

La répartition des lésions est principalement diffuse sur le plan apico-basal (67,33%), avec seulement 12,38% des patients présentant une répartition moyenne ou aux sommets, et majoritairement anarchique en répartition axiale (74,50%). Les micronodules lorsqu'ils sont présents sont de localisation bronchogène (92,73% des cas).

Après relecture des scanners initiaux, 37,25% des patients ont pu être classifiés en PHS fibrosante typique. Un quart des imageries ont été classifiées comme indéterminées pour PHS à l'issue de cette relecture. La répartition précise des patterns scanographiques est retrouvée dans le **tableau V**.

Tableau V : Répartition des patterns scanographiques selon les recommandations ATS/JRS/ALAT 2020 pour la population d'étude et les sous-populations géographiques. Les résultats sont présentés en effectifs et pourcentages.

Caractéristiques TDM	Population (n=214)		Angers (n=55)		Rennes (n=71)		Nantes (n=88)	
Fibrose	158	(77.07%)	41	(74.55%)	40	(56.3%)	77	(97.47%)
Classification PHS								
PHSf typique	76	(37.25%)	14	(25.45%)	26	(37.14%)	36	(45.57%)
PHSf compatible	40	(19.61%)	11	(20.0%)	1	(1.43%)	28	(35.44%)
PHSnf typique	26	(12.75%)	8	(14.55%)	16	(22.86%)	2	(2.53%)
PHSnf compatible	11	(5.39%)	7	(12.73%)	4	(5.71%)	0	(0%)
Indéterminé pour PHS	51	(25.0%)	15	(27.27%)	23	(32.86%)	13	(16.46%)

1.1.7. Données de morbidité

À l'exception de l'éviction de l'antigène, la thérapeutique médicamenteuse la plus fréquemment mise en place est la corticothérapie (115 patients, soit 55,83%). Des traitements anti-fibrosants ont été utilisés chez 32 patients. L'immunosuppresseur le plus fréquemment utilisé est le Mycophénolate mofétil chez 16 patients (**Tableau VI**).

Des exacerbations sont survenues chez 21,84% de la cohorte, et 24,51% des patients ont nécessité au cours de leur suivi la mise en place d'une oxygénothérapie longue durée (OLD). Au total, nous avons relevé 63 décès (29,58%) parmi les patients de cette étude.

Tableau VI : Descriptif des traitements initiés et des données de morbidité de la population globale et des sous-populations géographiques.

Les résultats sont présentés en effectifs et pourcentages. NC : non connu.

Traitements initiés et morbidité	Population (n=214)	Angers (n=55)	Rennes (n=71)	Nantes (n=88)	p
Corticothérapie	115 (55.83%)	33 (61.11%)	34 (51.52%)	48 (55.81%)	0.537
Anti-fibrosant	32 (15.76%)	4 (7.41%)	7 (10.77%)	21 (25.0%)	0.013
Immunosuppresseur	30 (14.93%)	11 (20.75%)	10 (15.15%)	9 (10.98%)	0.124
*Rituximab	11 (5.14%)	6 (10.91%)	5 (7.04%)	NC	
*Mycophénolate mofétil	16 (7.48%)	8 (14.54%)	8 (11.27%)	NC	
*Azathioprine	1 (0.47%)	0 (0%)	1 (1.41%)	NC	
Exacerbations	45 (21.84%)	8 (14.55%)	17 (25.37%)	20 (23.81%)	0.170
OLD	50 (24.51%)	9 (16.36%)	14 (21.54%)	27 (32.14%)	0.040
Décès	45 (22.50%)	15 (27.27%)	17 (23.94%)	13 (17.57%)	0.301

1.1.8. Expositions

Les données issues de l'interrogatoire seul ont permis d'identifier un antigène dans 55,61% des cas (114 patients sur les 205 pour lesquels nous disposons de données d'interrogatoire). L'antigène concerné était majoritairement aviaire (36,59%).

143 patients (66,82%) ont bénéficié d'une évaluation par le CMEI à la phase initiale du diagnostic, et une exposition significative a été retrouvée chez 91,61% d'entre eux. Les expositions les plus fréquemment mises en évidence sont les moisissures (76,92%), et les antigènes aviaires (28,67%).

Les prélèvements mycologiques réalisés au domicile des patients, sur une source visible, sont positifs chez 76,92% des patients. Près de 50% de ces prélèvements mettent en évidence ≥ 2 germes, les espèces les plus fréquentes sont les *Penicillium* (44,05%), les *Cladosporium sphaerospermum* (38,46%), et la famille des *Aspergillus spp.* (34,96%) (**Tableau VII**).

Tableau VII : Résultats des prélèvements mycologiques au domicile des patients par le CMEI. Les résultats sont présentés en effectifs et pourcentages.

Microbiologie	Population (n=143)	Angers (n=42)	Rennes (n=42)	Nantes (n=59)
<i>Penicillium sp.</i>	63 (44.05%)	14 (33.33%)	22 (52.38%)	27 (45.76%)
<i>Cladosporium sphaerospermum</i>	55 (38.46%)	14 (33.33%)	23 (54.76%)	18 (30.5%)
<i>Aspergillus spp.</i>	50 (34.96%)	9 (21.42%)	18 (42.85%)	23 (39.0%)
<i>A. versicolor</i>	19	5	5	9
<i>A. fumigatus</i>	21	3	9	9
<i>A. niger</i>	9	1	4	4
<i>A. chevalieri</i>	1	0	0	1
<i>Alternaria alternata</i>	22 (15.38%)	6 (22.22%)	1 (2.38%)	15 (44.12%)
<i>Mucorae sp.</i>	22 (15.38%)	4 (9.52%)	9 (21.42%)	9 (15.3%)
<i>Trichoderma sp.</i>	5 (3.49%)	2 (4.76%)	3 (7.14%)	0
<i>Chaetomium sp.</i>	4 (2.79%)	1 (2.38%)	0	3 (5.08%)
<i>Fusarium sp.</i>	4 (2.79%)	3 (7.14%)	0	1 (1.7%)
<i>Phaeohyphomycetes</i>	4 (2.79%)	0	4	0
<i>Rhodotorula spp.</i>	3 (2.10%)	0	3	0
<i>Acremonium sp.</i>	2 (1.39%)	2 (4.76%)	0	0
<i>Chrysosporium sp.</i>	2 (1.39%)	0	1 (2.38%)	1 (1.7%)
<i>Curvularia lunata</i>	1 (0.7%)	0	0	1 (1.7%)
<i>Mycelia sterilla</i>	1 (0.7%)	0	0	1 (1.7%)
<i>Stachybotrys chartarum</i>	1 (0.7%)	0	0	1 (1.7%)
Moisissures multiples	71 (48.95%)	17 (40.5%)	24 (57.14%)	30 (50.8%)

2. Constatations du CMEI

Sur les 137 patients pour lesquels nous disposons à la fois des données de l'interrogatoire et de l'évaluation du CMEI, l'interrogatoire retrouvait une exposition significative chez 65 patients (47,44%) contre 124 patients via l'évaluation par le CMEI (90,51%) ($p < 0,001$).

L'audit environnemental du CMEI a permis de mettre en évidence au moins une nouvelle exposition non évoquée à l'interrogatoire chez 78,83% des patients concernés. L'exposition aux moisissures était retrouvée chez 21 patients à l'interrogatoire contre 104 avec le CMEI ($p < 0,001$), et constitue l'antigène le plus fréquemment mis en évidence par l'audit environnemental (**Tableau VIII**).

Tableau VIII : Descriptif des expositions à l'interrogatoire et lors de l'audit environnemental par le CMEI.

Résultats exprimés en effectif et pourcentage.

Comparaison via test de McNemar pour données appariées. Significativité statistique si $p < 0,05$.

Antigène	Interrogatoire	CMEI	p
Oiseaux	38 (27.94%)	41 (28.67%)	n.s
Moisissures	21 (15.44%)	104 (76.92%)	<0.001
Foin	5 (3.68%)	9 (6.29%)	n.s
Piscine	2 (1.47%)	3 (2.10%)	n.s
Compost	6 (4.41%)	13 (9.09%)	n.s
Plumes oreillers	2 (1.47%)	23 (16.08%)	<0.001
Poussières de bois	2 (1.47%)	9 (6.29%)	0.07
Jacuzzi	1 (0.74%)	8 (5.59%)	<0.05
Fuel	0	1 (0.70%)	n.s

3. Objectif principal : niveaux de confiance diagnostiques

Cette analyse inclut les 137 patients permettant la comparaison des expositions avant et après l'évaluation du CMEI. Sur cette sous-population, 65 patients (47,79%) avaient une exposition significative retrouvée à l'interrogatoire. Après évaluation par le CMEI, un antigène est découvert chez 68 patients supplémentaires alors même que leur interrogatoire était non contributif.

Le niveau de confiance diagnostique avec l'interrogatoire était « très bas » chez 25 patients (18,25%), « bas » chez 50 patients (36,50%), « modéré » chez 37 patients (27,01%), « haut » chez 20 patients (14,60%), et « certain » chez 5 patients (3,64%).

Après reclassement par le CMEI, dix diagnostics « très bas » ont été reclassés en « bas », 32 diagnostics « bas » ont été reclassés en « modéré », 7 diagnostics « modéré » ont été reclassés en « haut », et 7 diagnostics « haut » ont été modifiés pour « certain ». Ces niveaux de confiance sont significativement améliorés après la visite du CMEI ($p < 0,0001$) (**Figure 6**).

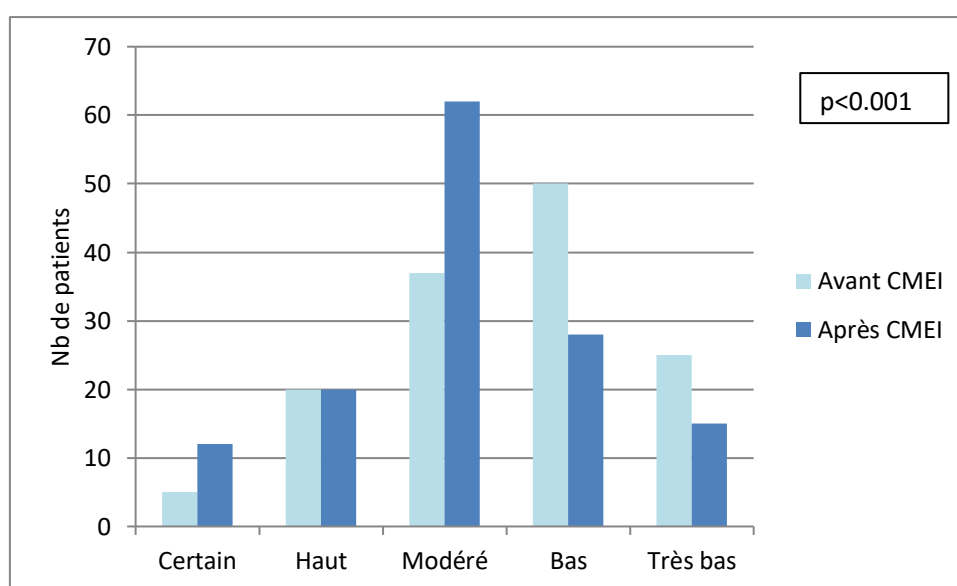


Figure 6 : Comparatif des niveaux de confiance diagnostique pour PHS avant et après évaluation par le CMEI.

Comparaison via test de Kruskal-Wallis pour données ordinales. Significativité statistique si $p < 0,05$.

En réorganisant les niveaux diagnostiques en « Elevé » (comprenant les niveaux « certains », « hauts » et « modérés ») et « Bas » (comprenant « bas » et « très bas »), la confiance diagnostique reste améliorée par la visite du CMEI ($p < 0,001$) (**Figure 7**). Avec cette organisation, 21,89% des patients sont passés à un niveau de confiance élevé après l'audit environnemental.

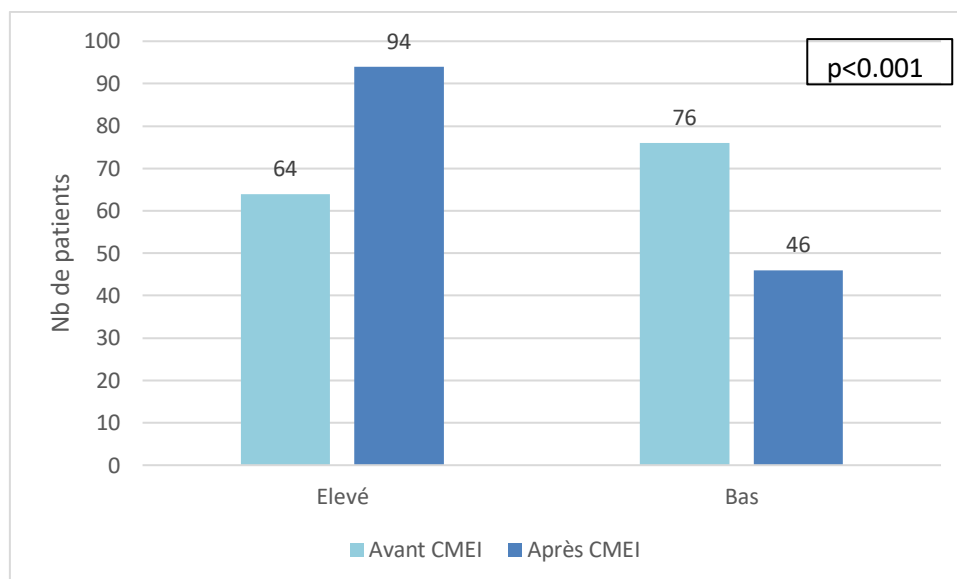


Figure 7 : Comparatif des niveaux de confiance diagnostique pour PHS avant et après évaluation par le CMEI, avec regroupement des niveaux élevés et bas.

Les niveaux « bas » correspondent à l'ensemble des niveaux « bas » et « très bas ». Les niveaux « élevés » correspondent à l'ensemble des niveaux « modéré », « hauts » et « certains ».

4. Apport pronostique de l'intervention du CMEI

4.1. Comparatif des groupes

Pour le besoin de l'analyse pronostique, les patients ont été séparés en deux groupes qu'ils aient rencontré ou non le CMEI. Les caractéristiques des deux groupes sont énoncées dans le **tableau IX**.

Tableau IX : Caractéristiques démographiques, cliniques, et paracliniques, des groupes ayant rencontré ou non le CMEI.

Les données qualitatives sont exprimées en effectifs et pourcentages. Les données quantitatives sont exprimées en moyenne et écart-type si de distribution normale, ou en médiane et interquartiles dans le cas contraire.

AEG : altération de l'état général ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; EFR : explorations fonctionnelles respiratoires ; LBA : lavage broncho-alvéolaire ; HTA : hypertension artérielle ; RGO : reflux gastro-œsophagien ; SAOS : syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

Caractéristiques	Population CMEI (n=143)	Données manquantes	Population non vue par CMEI (n=71)	Données manquantes
Femmes	64 (44.76%)	0	42 (59.15%)	0
Age moyen au diagnostic	67.63 (SD 11.35)	0	70.56 (SD 12.75)	0
Statut tabagique		2		1
Non-fumeur	75 (53.19%)		50 (71.43%)	
Ex-fumeur	51 (36.17%)		18 (25.71%)	
Fumeur	15 (10.64%)		15 (10.64%)	
Comorbidités				
HTA	67 (47.18%)	1	31 (46.27%)	4
Diabète	32 (22.38%)	0	12 (17.14%)	1
Cardiopathie	29 (20.42%)	1	25 (35.71%)	1
Asthme	15 (10.49%)	0	1 (1.43%)	1
BPCO	3 (2.10%)	0	2 (2.90%)	2
RGO	29 (22.83%)	16	16 (24.24%)	5
Connectivite	3 (2.11%)	1	3 (2.11%)	1
SAOS	28 (20.44%)	6	6 (8.70%)	2
mMRC au diagnostic	1.86 (SD 1.19)	4	2.03 (SD 1.09)	9
EFR au diagnostic				
CVF (L)	2.40 [1.83-3.41]	11	2.23 [1.53-3.15]	11
CVF (%)	74 [63-90]	6	80 [67-95.25]	7
DLCO (%)	53.5 [41-68]	29	54 [42-67]	22
Test de marche au diagnostic				
Distance (m)	370 [267.5-445]	64	358 [300-444]	46
Distance (%th)	77 [60-90]	72	79 [61-97]	49
SpO2 Minimale (%)	88 [84-92.75]	65	87.5 [85-91]	45
Lymphocytose au LBA (%)	22 [8-48]	32	27 [8.5-47.5]	24
Lymphocytose > 30%	44 (39.54%)	32	21 (44.68%)	24
Pattern tomodensitométrique		4		6
PHSf typique	53 (38.13%)		23 (35.38%)	
PHSf compatible	29 (20.86%)		11 (16.92%)	
PHSnf typique	14 (10.07%)		12 (18.46%)	
PHSnf compatible	6 (4.32%)		5 (7.69%)	
Indéterminé pour PHS	37 (26.62%)		14 (21.54%)	

4.2. Evolution de la fonction respiratoire

Parmi les patients ayant été évalués par le CMEI, l'évolution de la CVF en pourcentage était de -0.03% [-0,13-0,07] à M+24 chez les patients n'ayant pas vu le CMEI, contre -0,03% [-0,16-0,10] pour les patients ayant rencontré le CMEI ($p=0,63$). La variation de DLCO est non significative à M+24, de même pour les données du test de marche de 6 minutes, bien qu'on puisse observer une discrète tendance en faveur du groupe CMEI (**Figure 8**).

Concernant l'évolution de la dyspnée, 40 patients (40,00%) dans le groupe CMEI ont présenté une amélioration de plus d'un point selon la classification mMRC contre 14 (32,56%) dans le groupe interrogatoire seul ($p=0,51$).

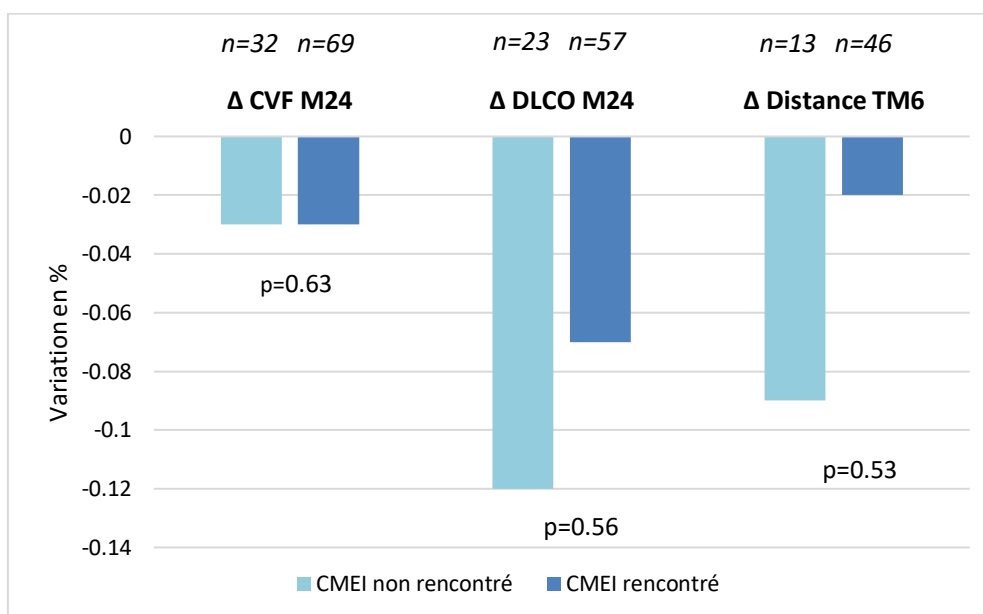


Figure 8 : Déclin relatif des paramètres des EFR en pourcentage à M+24 selon évaluation ou non par le CMEI.

Différentiel calculé par différence des paramètres à baseline et M+24, rapporté sur la valeur de baseline.

Les p-value sont obtenues via test de Wilcoxon pour les distributions non normales, significativité si $p < 0,05$.

4.3. Morbi-mortalité et charge thérapeutique

Le nombre de décès dans le groupe CMEI était de 40 patients contre 22 dans le groupe n'ayant pas rencontré le CMEI. Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes en termes de survie ($p=0,62$), le Hazard Ratio (HR) était de 1,14 (IC95% [0,66-1,97]) (**Figure 9A**). Il en est de même pour la survie sans évènement, que nous avons défini par critère composite comprenant la survenue d'une exacerbation ou d'un décès ou l'introduction d'une OLD ($p=0,8$; HR 0,94 IC95% [0,606-1,448] (**Figure 9B**).

Le recours à une corticothérapie ou la mise en place d'une oxygénothérapie longue durée, bien que non statistiquement significatif, semble en faveur des patients ayant rencontré le CMEI ($p=0,08$ HR 0,677 IC95% [0,43-1,07] pour la corticothérapie ; et $p=0,06$ HR 0,54 IC95% [0,29-1,02] pour l'OLD) (**Figures 9C et 9D**).

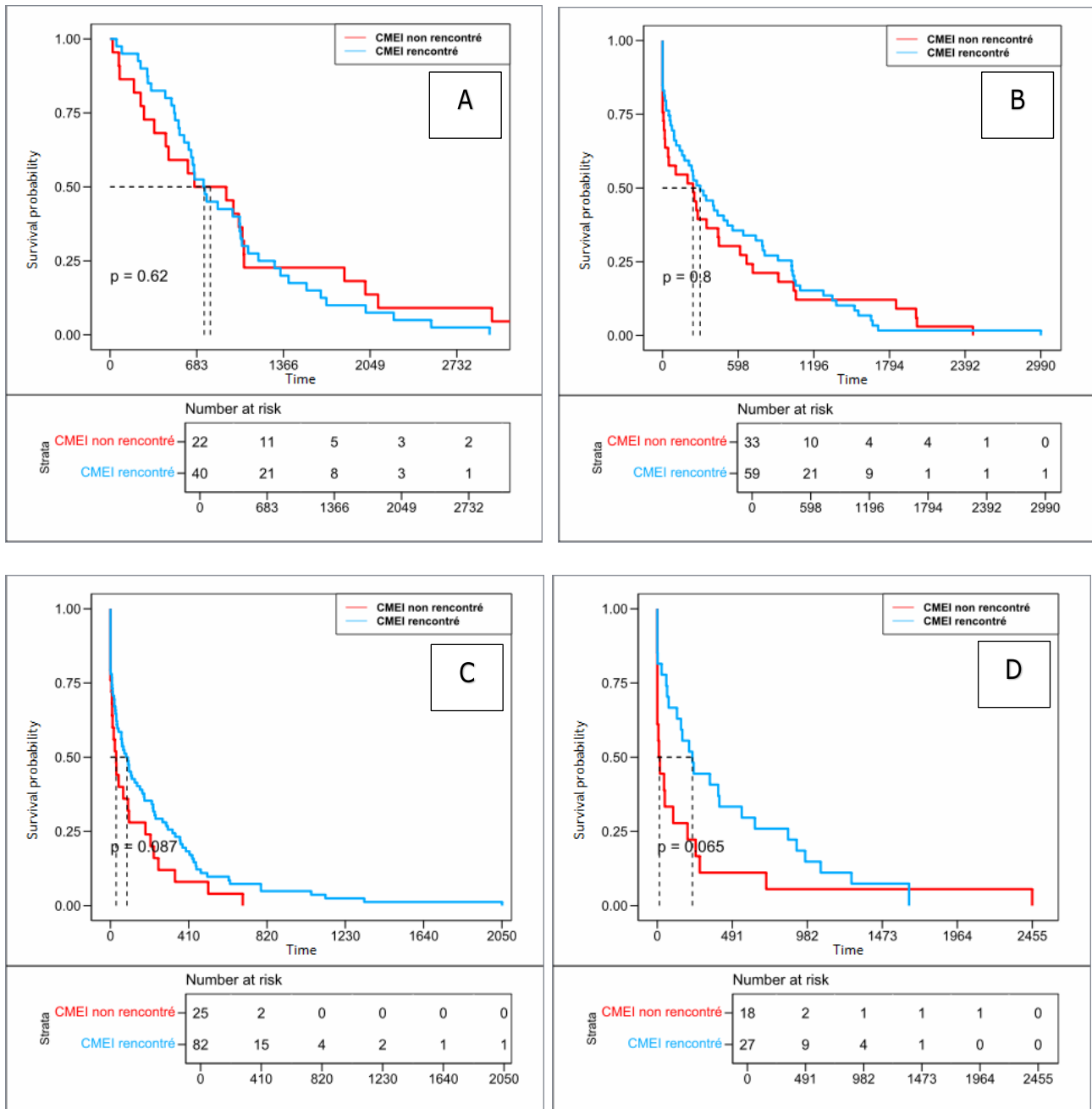


Figure 9 : Courbes de survie que les patients aient rencontré ou non le CMEI.

9A : Décès toutes causes.

9B : Survie sans évènement.

9C : Recours à la corticothérapie

9D : Recours à l'oxygénothérapie longue durée.

En définissant un critère composite d'aggravation clinique, comprenant l'initiation d'une corticothérapie ou la mise en place d'une OLD, les patients ayant vu le CMEI ont une évolution plus favorable que le groupe interrogatoire seul ($p=0,015$ et HR 0,59 IC95% [0,39-0,90]) (**Figure 10**).

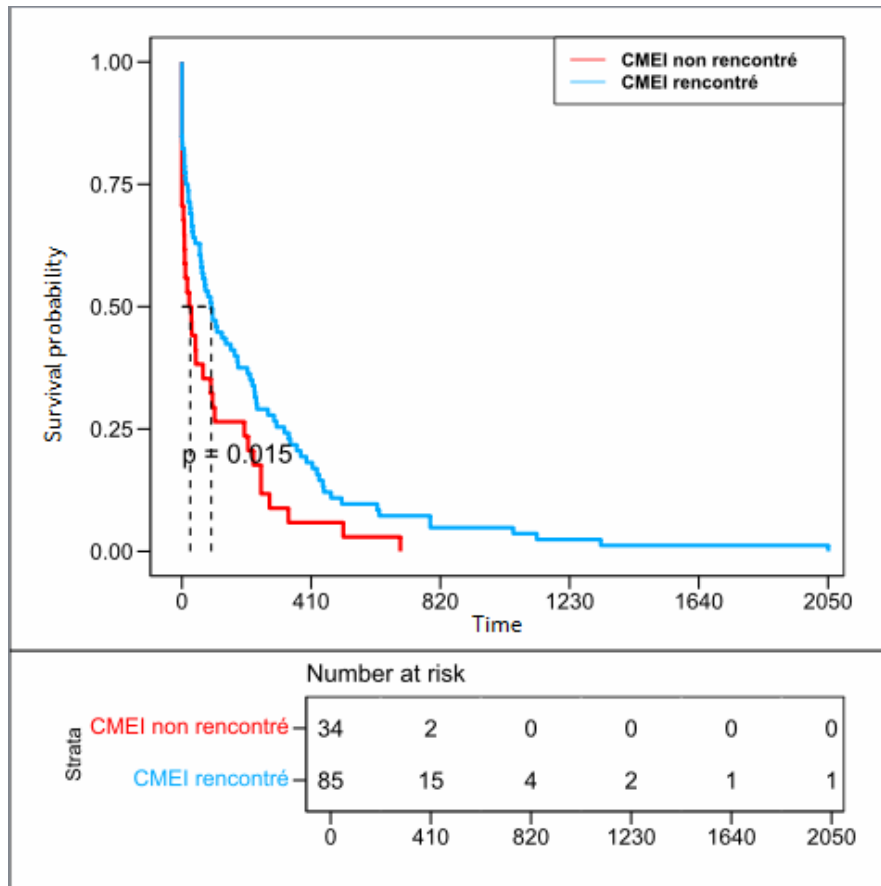


Figure 10 : Courbe de survie jusqu'à aggravation clinique que les patients aient ou non rencontré le CMEI.

L'aggravation clinique est définie par l'initiation d'une OLD ou la mise en place d'une corticothérapie.

DISCUSSION ET CONCLUSION

1. Choix de classification

Les pneumopathies d'hypersensibilité ont une présentation radio-clinique très hétérogène, les rendant difficiles à distinguer d'autres types de pneumopathies interstitielles en particulier dans leur forme fibrosante où de nombreuses similarités peuvent être retrouvées avec la fibrose pulmonaire idiopathique. Cette distinction est rendue plus difficile du fait de l'absence d'antigène imputable retrouvé chez un grand nombre des patients (18,31). C'est pour cela que de nouveaux outils diagnostiques sont proposés afin d'améliorer le bilan étiologique des PID. Dans le cas des pneumopathies d'hypersensibilité, deux propositions de classification par niveaux de confiance diagnostiques ont vu le jour en 2020 et 2021 par l'association ATS/JRS/ALAT et la CHEST respectivement (3,4). Les algorithmes proposés suivent des trajectoires similaires, à la différence que les recommandations CHEST mettent au second plan les données cytologiques au LBA et anatomopathologiques par biopsies, permettant ainsi de conserver un niveau de confiance diagnostique certain chez des patients avec un tableau radio-clinique typique malgré l'absence de ces examens (**Annexe IV**).

Une étude récente de Buendia-Roldan et al. a comparé les deux algorithmes de classification sur une même cohorte de 144 PHS (42). Alors que seulement 18% des patients remplissaient les critères de diagnostic « certain » selon la classification de l'ATS/JRS/ALAT, la CHEST les classait dans la catégorie équivalente pour 65% d'entre eux ($p < 0,0001$) ; en revanche, les recommandations ATS/JRS/ALAT attribuaient davantage de patients à des niveaux de confiance « modéré-élevé » (76% vs 27% pour CHEST). Cela s'explique par des critères plus stricts pour l'ATS/JRS/ALAT, aboutissant à un nombre bien plus faible de diagnostics posés avec un haut niveau de confiance. Cette rigueur vient notamment de l'imposition par l'algorithme de preuves histopathologiques, même chez des patients exposés à un antigène avec des signes typiques au scanner, contrairement à la CHEST. On peut se poser la question d'une possibilité de sur-diagnostic avec l'algorithme de la CHEST ou à contrario de sous-diagnostic

avec celui de l'ATS/JRS/ALAT. Pour les besoins de cette étude nous avons choisi de classer nos patients via les recommandations de l'ATS/JRS/ALAT afin de diminuer le risque de surdiagnostic.

2. Augmentation du niveau de confiance diagnostique par le CMEI

Dans cette étude multicentrique, l'audit environnemental réalisé par le CMEI a permis d'augmenter significativement le niveau de confiance dans le diagnostic des PHS. L'effet est plus bénéfique pour les catégories « certain » et « modéré », avec diminution de la proportion de « bas » et « très bas » sans franche modification du niveau « haut ». L'absence d'impact sur cette dernière catégorie peut s'expliquer en partie par l'absence de résultat cytologique ou anatomopathologique chez certains patients, résultats nécessaires à la catégorisation des niveaux plus élevés. En effet, seuls 41 des patients concernés (30,65%) ont bénéficié d'une biopsie, et 76,64% d'une fibroscopie bronchique.

Le seuil de lymphocytose est également sujet à débat, si les recommandations de l'ATS/JRS/ALAT retiennent un seuil $\geq 30\%$, ce chiffre est pourtant très variable dans la littérature. Si des méta-analyses valident une lymphocytose plus élevée dans les PHS que dans d'autres PID lymphocytaires comme la sarcoïdose ou la FPI (27), elle n'est pas systématiquement élevée pour tous les patients. Parmi les PHS, le taux de lymphocytes dans le LBA serait plus bas dans les formes fibrosantes en comparaison des non-fibrosantes, d'autant plus si le pattern scanographique s'approche de celui d'une pneumopathie interstitielle commune (43,44). Cette constatation est également décrite dans d'autres formes de PID (45). La lymphocytose peut également être diminuée par des facteurs intrinsèques comme l'âge avancé et le statut tabagique (27). Le seuil de 30% des recommandations de 2020 a été retenu comme suffisant suite à une méta-analyse comparant différents seuils et leurs spécificités, bien que le dernier consensus préalable en 2018 retenait plutôt un seuil de 40% sur avis d'un panel d'experts (46). Dans notre cohorte, sur les 137 patients concernés par l'analyse principale, 32 patients n'ont pas bénéficié d'une fibroscopie bronchique, le plus souvent par impossibilité de réaliser l'examen du fait de défaillances respiratoires ou refus du patient. Quand elle était disponible, la lymphocytose

médiane était de 22% [8-48] avec une disparité entre les centres : Angers et Rennes retrouvaient un taux médian de 34% [18-50] et 25% [9-50] respectivement, alors qu'à Nantes le taux était plus bas à 10% [4,75-27,75] ($p < 0,01$). Cette diminution peut en partie s'expliquer par la grande proportion de formes fibrosantes dans notre cohorte (77,07% des patients) qui sont décrites dans la littérature comme de lymphocytose moindre, a fortiori pour la sous-population Nantaise constituée en quasi-totalité de formes fibrosantes (97,57% contre 74,55% et 56,3% pour Angers et Rennes). Malgré cela, 44 patients (39,64%) dépassaient tout de même le seuil $\geq 30\%$ sur notre population.

Le niveau de confiance diagnostique maximal que ces patients sans cytologie ou anatomopathologie peuvent obtenir est « Modéré », ne participant donc pas ou peu à une augmentation de la proportion des niveaux de confiance les plus élevés. Mais malgré cette limitation due à la rigidité de l'algorithme, la mise en évidence seule d'une exposition par le CMEI permet d'améliorer significativement la confiance diagnostique. Cette différence se retrouve à la fois lors de la comparaison de l'ensemble des niveaux diagnostiques, mais aussi sur l'augmentation isolée des niveaux les plus élevés (« Hauts » et « Certains ») qui ne sont pas impactés par la catégorie « Modéré ». Notre étude souligne donc un apport non négligeable de cette évaluation environnementale dans la stratégie diagnostique.

3. Enjeux diagnostiques de l'identification antigénique

Les études publiées jusqu'ici dans la littérature font part d'une identification antigénique chez près de la moitié des patients atteints de PHS (18,31). Un échec d'identification peut mener non seulement à un retard diagnostique, mais aussi à un retard thérapeutique puisque le traitement de première intention repose sur l'éviction de l'exposition en cause. L'interrogatoire permet de mettre en évidence certains antigènes (avec utilisation si nécessaire de questionnaires) mais ne suffit pas toujours.

Dans notre étude, des expositions significatives sont retrouvées à l'interrogatoire pour 114 patients (53,27%). Les plus fréquents étant les antigènes aviaires (35,06%) et les moisissures (14,02%), des données similaires à celles retrouvées dans la littérature. En effet, dans une méta-analyse de 2021

concernant un total de 13785 cas de PHS, l'antigène le plus fréquemment retrouvé était aviaire dans 31% des cas avec en 2^e position les moisissures pour 13% des patients (35).

L'évaluation par le CMEI permet une amélioration nette avec une identification antigénique significative chez 131 patients parmi les 143 concernés, pour 31,47% d'entre eux il s'agissait d'une exposition complémentaire à celle déclarée à l'interrogatoire mais pour 47,55% un antigène était retrouvé alors même que leur interrogatoire était non contributif. Concernant les antigènes aviaires, il n'y avait pas de différence entre l'interrogatoire et l'évaluation du CMEI. Nous remarquons dans notre population d'étude l'absence de recours au CMEI en pratique chez les patients ayant une exposition aussi classique retrouvée dès l'interrogatoire, puisque cela concerne 36 patients sur les 71 n'ayant pas vu le CMEI (50,70%). Huit patients avec une exposition aviaire à l'interrogatoire (21,05%) n'ont plus cette exposition lors du passage du CMEI, possiblement relatif au délai avant réalisation de l'audit ayant permis aux patients de procéder à l'éviction des oiseaux.

A contrario, les expositions aux moisissures, aux plumes d'oreillers et aux jacuzzis, sont retrouvées plus fréquemment par le CMEI ($p < 0,05$). Les autres expositions sont retrouvées également plus fréquemment par l'audit environnemental, sans pour autant atteindre la significativité statistique, particulièrement pour l'exposition aux poussières de bois ($p = 0,07$). L'absence de significativité sur les autres antigènes pourrait s'expliquer par un manque de puissance, ces expositions étant moins fréquentes.

Peu de données sont actuellement disponibles concernant l'impact des co-expositions et si celles-ci peuvent provoquer une hypersensibilisation dans le cadre des PHS. Dans ces études, les expositions multiples sont retrouvées chez 8% des patients (47,48). Grâce à l'intervention du CMEI, ce chiffre a nettement augmenté dans notre étude puisque cela concerne 49 des 143 patients (34,27%) ayant bénéficié de l'audit environnemental.

4. Enjeux pronostiques de l'identification antigénique

Au-delà de l'impact dans la stratégie diagnostique, l'identification antigénique semble améliorer le pronostic des patients.

Dans la littérature, il est rapporté un déclin plus important de la fonction respiratoire chez les patients dont l'exposition se poursuit, menant également à une augmentation de la mortalité (32). Dans l'étude de De Sadeleer et al. (49) l'éviction de l'antigène causal a entraîné une amélioration de la CVF (déclin pour les non exposés de 0,24% par mois vs augmentation de 0,92% par mois pour les exposés, $p=0,02$) et de la DLCO (déclin de 0,23% par mois vs augmentation de 0,37% par mois, $p=0,04$) chez les patients atteints d'une PHS non fibrosante. La même tendance est retrouvée pour les PHS fibrosantes, sans être statistiquement significative ($p=0,15$). Une autre étude observationnelle de Tsutsui et al. a mis en évidence une amélioration des paramètres cliniques (CVF, gradient alvéolo-artériel en oxygène, et marqueurs biologiques d'inflammation) lorsque les patients étaient hospitalisés deux semaines à visée de test d'éviction (50).

Dans notre étude, la rencontre avec le CMEI n'influence pas l'évolution de la fonction respiratoire avec un déclin discret de la CVF similaire à celui du groupe n'ayant pas vu le CMEI, de même pour les paramètres du test de marche de 6 minutes ou le ressenti de la dyspnée. Nous ne retrouvons pas plus d'impact sur la mortalité ou la survie sans évènement. Bien que nos données suggèrent une diminution du recours à l'oxygénothérapie longue durée et à la corticothérapie dans ce groupe, avec une significativité statistique si ces deux critères sont considérés ensemble.

L'absence de significativité de nos résultats sur la fonction respiratoire peut partiellement s'expliquer par le nombre de données manquantes au cours du suivi. Un manque de puissance pourrait également être responsable de l'absence de significativité de nos données sur la survie. Une autre explication serait l'incertitude quant à l'éviction effective de l'antigène chez nos patients, cette donnée n'ayant pas été relevée. Ce d'autant plus qu'il n'existe à ce jour pas de recommandations claires concernant les modalités d'éviction, certains case reports soulignent qu'une exposition antigénique reste possible

malgré éviction de la source si celle-ci n'est pas complétée d'un nettoyage approfondi de l'environnement (51,52).

5. Forces et limites de l'étude

Notre étude est une des premières s'intéressant à l'apport du CMEI dans le cadre des PHS. Nous avons pu montrer que le CMEI permet de retrouver au moins une exposition imputable chez la quasi-totalité des patients de notre cohorte, alors même que l'interrogatoire faisait défaut pour la moitié d'entre eux. De plus, nous avons pu évaluer précisément les expositions retrouvées pour mettre en évidence celles qui sont le plus négligées lors de l'interrogatoire.

Les 143 audits environnementaux ont été réalisés par 4 professionnels agréés (un à Angers, un à Rennes, et deux à Nantes). De la même façon, les scanners ont été relus et classifiés par deux radiologues indépendants. L'ensemble permettant une diminution de la variabilité inter-observateur. Néanmoins, l'aspect rétrospectif de cette étude implique un manque de données notamment sur le suivi à distance du diagnostic. Cela a surtout impacté nos analyses secondaires concernant l'évolution de la fonction respiratoire et celles sur la morbi-mortalité. Ces dernières ne sont pas statistiquement significatives, d'autant plus que la comparaison est rendue sous-optimale en l'absence de données concernant l'éviction effective de l'antigène imputable chez nos patients. Ainsi certains patients avec expositions significatives ont pu rester exposés au cours du suivi, dans les deux groupes, ce qui rend nos analyses difficilement interprétables.

Les expositions à l'interrogatoire étaient recherchées avec une méthode praticien-dépendant, sans standardisation par un questionnaire, pouvant entraîner une évaluation parfois incomplète.

6. Perspectives

Comme discuté précédemment, la détection d'un antigène causal est centrale à la prise en charge thérapeutique puisque l'éviction de celui-ci constitue le traitement de première intention. Les thérapeutiques médicamenteuses peuvent être secondairement discutées, mais ne font pas l'objet d'un consensus. Dans l'étude de Sadeleer et al., sur 202 patients atteints de PHS traités par corticothérapie,

il était retrouvé une amélioration de la CVF chez les formes non fibrosantes et une absence d'effet sur les formes fibrosantes que ce soit sur l'évolution de la fonction respiratoire ou la mortalité (49). L'utilisation des immunosuppresseurs peut se discuter en dernier recours mais les données quant à leur efficacité sont rares. Deux études ont souligné une amélioration de la DLCO par l'utilisation d'Azathioprine ou de Mycophénolate mofétil (53,54). Plus récemment, le Rituximab peut également être proposé (55).

Néanmoins, aucune de ces thérapeutiques médicamenteuses ne peut se substituer à l'éviction antigénique.

Le CMEI a pour mission, au-delà de l'identification antigénique, de formuler des conseils afin de faciliter l'éviction et de limiter l'exposition à d'autres antigènes. Une étude plus approfondie de l'impact de ces conseils sur l'évolution respiratoire ou la mortalité pourrait être intéressante et pourrait se discuter dans un nouveau projet.

7. Conclusion

Notre étude est à notre connaissance la première étude française de cette envergure permettant d'évaluer l'apport de l'audit environnemental du CMEI dans la prise en charge diagnostique des PHS. Nous avons retrouvé un impact significatif avec une augmentation du niveau de confiance pour le diagnostic des PHS à la phase initiale. Le CMEI permet également de retrouver des expositions souvent sous-estimées lors de l'interrogatoire, et formule des conseils pour réaliser l'éviction de celles-ci. Nous pouvons supposer qu'à terme cette identification antigénique via le CMEI pourrait également améliorer le pronostic des patients au cours du suivi, en cas d'éviction efficace de ces antigènes restés initialement occultes à l'interrogatoire.

Déjà approuvé dans la prise en charge de l'asthme sévère, notre étude encourage fortement la réalisation d'audits environnementaux dans la pratique courante en cas de suspicion de PHS.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. Vasakova M, Selman M, Morell F, Sterclova M, Molina-Molina M, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Current Concepts of Pathogenesis and Potential Targets for Treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 août 2019;200(3):301-8.
3. 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*. août 2020;202(3):e36-69.
4. Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA, Brown KK, Johansson KA, Selman M, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. août 2021;160(2):e97-156.
5. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 31 déc 2018;27(150):180076.
6. Hyldgaard C, Hilberg O, Muller A, Bendstrup E. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med*. mai 2014;108(5):793-9.
7. Kaul B, Cottin V, Collard HR, Valenzuela C. Variability in Global Prevalence of Interstitial Lung Disease. *Front Med*. 2021;8:751181.
8. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, Sanyal S, Brillet PY, Brauner M, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J*. août 2017;50(2):1602419.
9. Villeneuve T, Prévot G, Lintz F, Mourin G, Ferry G, Bousquet E, et al. [Epidemiology of fibrosing interstitial lung diseases in the department of Haute Garonne]. *Rev Mal Respir*. déc 2021;38(10):972-9.
10. 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. *Ann Am Thorac Soc*. avr 2018;15(4):460-9.
11. Salisbury ML, Gu T, Murray S, Gross BH, Chughtai A, Sayyuh M, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Radiologic Phenotypes Are Associated With Distinct Survival Time and Pulmonary Function Trajectory. *Chest*. avr 2019;155(4):699-711.
12. Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res*. 14 mars 2019;20(1):57.
13. Choe J, Chae EJ, Kim YJ, Do KH, Song JS, Song JW. Serial changes of CT findings in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: imaging trajectories and predictors of fibrotic progression and acute exacerbation. *Eur Radiol*. juin 2021;31(6):3993-4003.

14. Alberti ML, Malet Ruiz JM, Fernández ME, Fassola L, Caro F, Roldán IB, et al. Comparative survival analysis between idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Pulmonology*. 2020;26(1):3-9.
15. Takemura T, Akashi T, Kamiya H, Ikushima S, Ando T, Oritsu M, et al. Pathological differentiation of chronic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Histopathology*. déc 2012;61(6):1026-35.
16. Ohtsuka Y, Munakata M, Tanimura K, Ukita H, Kusaka H, Masaki Y, et al. Smoking promotes insidious and chronic farmer's lung disease, and deteriorates the clinical outcome. *Intern Med Tokyo Jpn*. oct 1995;34(10):966-71.
17. Ojanguren I, Morell F, Ramón MA, Villar A, Romero C, Cruz MJ, et al. Long-term outcomes in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Allergy*. mai 2019;74(5):944-52.
18. 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.
19. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 sept 2018;198(5):e44-68.
20. Franquet T, Müller NL. Disorders of the small airways: high-resolution computed tomographic features. *Semin Respir Crit Care Med*. août 2003;24(4):437-44.
21. Franquet T, Hansell DM, Senbanjo T, Remy-Jardin M, Müller NL. Lung cysts in subacute hypersensitivity pneumonitis. *J Comput Assist Tomogr*. 2003;27(4):475-8.
22. Chung JH, Montner SM, Adegunsoye A, Oldham JM, Husain AN, Vij R, et al. CT findings associated with survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Radiol*. déc 2017;27(12):5127-35.
23. Silva CIS, Müller NL, Lynch DA, Curran-Everett D, Brown KK, Lee KS, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology*. janv 2008;246(1):288-97.
24. Barnett J, Molyneaux PL, Rawal B, Abdullah R, Hare SS, Vancheeswaran R, et al. Variable utility of mosaic attenuation to distinguish fibrotic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. juill 2019;54(1):1900531.
25. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. févr 2018;6(2):138-53.
26. Miller WT, Chatzkel J, Hewitt MG. Expiratory air trapping on thoracic computed tomography. A diagnostic subclassification. *Ann Am Thorac Soc*. juill 2014;11(6):874-81.
27. Patolia S, Tamae Kakazu M, Chami HA, Chua A, Diaz-Mendoza J, Duggal A, et al. Bronchoalveolar Lavage Lymphocytes in the Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis

among Patients with Interstitial Lung Disease. *Ann Am Thorac Soc.* nov 2020;17(11):1455-67.

28. 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.
29. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, Tomassetti S, Gurioli C, Piciocchi S, et al. Safety and Diagnostic Yield of Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Diseases: A Comparative Study versus Video-Assisted Thoracoscopic Lung Biopsy and a Systematic Review of the Literature. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2016;91(3):215-27.
30. Fukuoka J, Franks TJ, Colby TV, Flaherty KR, Galvin JR, Hayden D, et al. Peribronchiolar metaplasia: a common histologic lesion in diffuse lung disease and a rare cause of interstitial lung disease: clinicopathologic features of 15 cases. *Am J Surg Pathol.* juill 2005;29(7):948-54.
31. 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.
32. Gimenez A, Storrer K, Kuranishi L, Soares MR, Ferreira RG, Pereira CAC. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax.* avr 2018;73(4):391-2.
33. Woda BA. Hypersensitivity Pneumonitis: An Immunopathology Review. *Arch Pathol Lab Med.* 1 févr 2008;132(2):204-5.
34. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 sept 2017;196(6):680-9.
35. Barnes H, Lu J, Glaspole I, Collard HR, Johannson KA. Exposures and associations with clinical phenotypes in hypersensitivity pneumonitis: A scoping review. *Respir Med.* août 2021;184:106444.
36. 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.
37. Polke M, Kirsten D, Teucher B, Kahn N, Geissler K, Costabel U, et al. A Comparison of Existing Questionnaires for Identifying the Causes of Interstitial and Rare Lung Diseases. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2020;99(2):119-24.
38. 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 Organe Off Soc Francaise Pediatr.* déc 2013;20(12):1288-95.

39. 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.
40. Le Cann P, Paulus H, Glorennec P, Le Bot B, Frain S, Gangneux JP. Home Environmental Interventions for the Prevention or Control of Allergic and Respiratory Diseases: What Really Works. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(1):66-79.
41. Tiotiu A, Metz-Favre C, Reboux G, Kessler R, de Blay F. [Hypersensitivity pneumonitis related to *Penicillium chrysogenum* and mesophilic *Streptomyces*: the usefulness of the Medical Indoor Environment Counselor (MIEC)]. *Rev Pneumol Clin*. oct 2013;69(5):278-82.
42. 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.
43. Morell F, Roger À, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Muñoz X. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine (Baltimore)*. mars 2008;87(2):110-30.
44. Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M, Usui Y, Inase N, Costabel U, et al. Chronic bird fancier's lung: histopathological and clinical correlation. An application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax*. août 2005;60(8):665-71.
45. Espoladore LMW, Gregório BB, Lima MS, de Pereira CAC, Soares MR, Coletta ENAM. Cytological analysis of bronchoalveolar lavage in patients with interstitial lung diseases and the relation of cytological analysis to fibrosis in high-resolution computed tomography. *Anal Quant Cytopathol Histopathol*. août 2014;36(4):206-12.
46. Morisset J, Johannson KA, Jones KD, Wolters PJ, Collard HR, Walsh SLF, et al. Identification of Diagnostic Criteria for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: An International Modified Delphi Survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 avr 2018;197(8):1036-44.
47. Barnes H, Troy L, Lee CT, Sperling A, Streck M, Glaspole I. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Allergy*. févr 2022;77(2):442-53.
48. Barnes H, Olin AC, Torén K, McSharry C, Donnelly I, Lärstad M, et al. Occupation versus environmental factors in hypersensitivity pneumonitis: population attributable fraction. *ERJ Open Res*. oct 2020;6(4):00374-2020.
49. 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.
50. Tsutsui T, Miyazaki Y, Okamoto T, Tateishi T, Furusawa H, Tsuchiya K, et al. Antigen avoidance tests for diagnosis of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respir Investig*. sept 2015;53(5):217-24.
51. Craig TJ, Hershey J, Engler RJ, Davis W, Carpenter GB, Salata K. Bird antigen persistence in the home environment after removal of the bird. *Ann Allergy*. déc 1992;69(6):510-2.

52. Greinert U, Lepp U, Becker W. Bird Keeper's lung without bird keeping. *Eur J Med Res.* 27 mars 2000;5(3):124.
53. Fiddler CA, Simler N, Thillai M, Parfrey H. Use of mycophenolate mofetil and azathioprine for the treatment of chronic hypersensitivity pneumonitis-A single-centre experience. *Clin Respir J.* déc 2019;13(12):791-4.
54. Morisset J, Johansson KA, Vittinghoff E, Aravena C, Elicker BM, Jones KD, et al. Use of Mycophenolate Mofetil or Azathioprine for the Management of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest.* mars 2017;151(3):619-25.
55. Ferreira M, Borie R, Crestani B, Rigaud P, Wemeau L, Israel-Biet D, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis (cHP): A retrospective, multicentric, observational study. *Respir Med.* oct 2020;172:106146.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Prévalence des pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes en Haute-Garonne	2
Figure 2 : Classification diagnostique des pneumopathies d'hypersensibilité selon les critères ATS/JRS/ALAT 2020	3
Figure 3 : Scanner thoracique en coupe axiale d'une pneumopathie d'hypersensibilité fibrosante typique	5
Figure 4 : Diagramme de Delphes des expositions et leurs seuils de consensus selon l'étude de Barnes et al.	12
Figure 5 : Diagramme de flux de l'étude	14
Figure 6 : Comparatif des niveaux de confiance diagnostique pour PHS avant et après évaluation par le CMEI	25
Figure 7 : Comparatif des niveaux de confiance diagnostique pour PHS avant et après évaluation par le CMEI, avec regroupement des niveaux élevés et bas	26
Figure 8 : Déclin relatif des paramètres des EFR en pourcentage à M+24 selon évaluation ou non par le CMEI	28
Figure 9 : Courbes de survie que les patients aient rencontré ou non le CMEI	30
Figure 10 : Courbe de survie jusqu'à aggravation clinique que les patients aient ou non rencontré le CMEI	31

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques démographiques et cliniques de la population d'étude.....	16
Tableau II : Explorations fonctionnelles respiratoires de la population d'étude et des sous-populations géographiques.....	17
Tableau III : Résultats des dosages des précipitines sériques pour la population d'étude et les sous-populations géographiques.....	18
Tableau IV : Caractéristiques cytologiques et anatomopathologiques des biopsies selon les recommandations ATS/JRS/ALAT 2020	19
Tableau V : Répartition des patterns scanographiques selon les recommandations ATS/JRS/ALAT 2020 pour la population d'étude et les sous-populations géographiques.....	20
Tableau VI : Descriptif des traitements initiés et des données de morbidité de la population globale et des sous-populations géographiques.....	21
Tableau VII : Résultats des prélèvements mycologiques au domicile des patients par le CMEI. Les résultats sont présentés en effectifs et pourcentages	23
Tableau VIII : Descriptif des expositions à l'interrogatoire et lors de l'audit environnemental par le CMEI	24
Tableau IX : Caractéristiques démographiques, cliniques, et paracliniques, des groupes ayant rencontré ou non le CMEI.....	27

TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE.....	
INTRODUCTION	1
1. Généralités	1
2. Clinique	2
3. Diagnostic	3
3.1. Tomodensitométrie thoracique (TDM).....	4
3.2. Fibroscopie bronchique et lavage broncho-alvéolaire.....	5
3.3. Anatomopathologie	6
3.4. Exposition et recherche de l'antigène impliqué	7
3.5. Le Conseiller Médical en Environnement Intérieur.....	8
MÉTHODES	10
1. Design de l'étude	10
2. Données recueillies	11
3. Méthodologie de l'analyse principale	11
4. Analyses statistiques	13
RÉSULTATS	14
1. Résultats	14
1.1. Descriptif de la population.....	14
1.1.1. Diagramme de flux.....	14
1.1.2. Données démographiques et cliniques	15
1.1.3. Données des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)	17
1.1.4. Dosage des IgG sériques.....	18
1.1.5. Données anatomopathologiques	18
1.1.6. Données tomodensitométriques.....	20
1.1.7. Données de morbidité.....	21
1.1.8. Expositions.....	22
2. Constatations du CMEI	24
3. Objectif principal : niveaux de confiance diagnostiques	25
4. Apport pronostique de l'intervention du CMEI	26
4.1. Comparatif des groupes	26
4.2. Evolution de la fonction respiratoire	28
4.3. Morbi-mortalité et charge thérapeutique.....	29
DISCUSSION ET CONCLUSION	32
1. Choix de classification.....	32
2. Augmentation du niveau de confiance diagnostique par le CMEI	33
3. Enjeux diagnostiques de l'identification antigénique	34
4. Enjeux pronostiques de l'identification antigénique	36
5. Forces et limites de l'étude	37
6. Perspectives.....	37
7. Conclusion.....	38

BIBLIOGRAPHIE.....	39
LISTE DES FIGURES	44
LISTE DES TABLEAUX.....	45
TABLE DES MATIERES	46
ANNEXES.....	I

ANNEXES

HRCT Pattern	Typical HP	Compatible with HP	Indeterminate for HP
Description	The "typical HP" pattern is suggestive of a diagnosis of HP. It requires <i>a</i>) at least one HRCT abnormality indicative of parenchymal infiltration and <i>b</i>) at least one HRCT abnormality indicative of small airway disease, both in a diffuse distribution	"Compatible-with-HP" patterns are nonspecific patterns that have been described in HP	N/A
Relevant radiological findings	<p>HRCT abnormalities indicative of parenchymal infiltration:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GGOs • Mosaic attenuation* <p>HRCT abnormalities indicative of small airway disease:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ill-defined, centrilobular nodules • Air trapping <p>Distribution of parenchymal abnormalities:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Craniocaudal: diffuse (with or without some basal sparing) • Axial: diffuse 	<p>Parenchymal abnormalities:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uniform and subtle GGOs • Airspace consolidation • Lung cysts <p>Distribution of parenchymal abnormalities:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Craniocaudal: diffuse (variant: lower lobe predominance) • Axial: diffuse (variant: peribronchovascular) 	N/A

Annexe I : Critères tomodensitométriques des Pneumopathies d’hypersensibilité chroniques non fibrosantes. (Source (3))

Abréviations : GGOs : Ground glass opacities ; HRCT : High-resolution computed tomography ; HP : Hypersensitivity pneumonitis ; N/A : not applicable.

Source : Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS./ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2020;202

HRCT Pattern	Typical HP	Compatible with HP	Indeterminate for HP
Description	The "typical HP" pattern is suggestive of a diagnosis of HP. It requires <i>a</i>) an HRCT pattern of lung fibrosis (as listed below) in one of the distributions and <i>b</i>) at least one abnormality that is indicative of small airway disease	"Compatible-with-HP" patterns exist when the HRCT pattern and/or distribution of lung fibrosis varies from that of the typical HP pattern; the variant fibrosis should be accompanied by signs of small airway disease	The "indeterminate-for-HP" pattern exists when the HRCT is neither suggestive nor compatible with a typical and probable HP pattern
Relevant radiological findings	<p>HRCT abnormalities indicative of lung fibrosis are most commonly composed of irregular linear opacities/coarse reticulation with lung distortion; traction bronchiectasis and honeycombing may be present but do not predominate</p> <p>The distribution of fibrosis may be:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Random both axially and craniocaudally or • Mid lung zone–predominant or • Relatively spared in the lower lung zones <p>HRCT abnormalities indicative of small airway disease:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ill-defined, centrilobular nodules and/or GGOs • Mosaic attenuation, three-density pattern,* and/or air trapping (often in a lobular distribution) 	<p>Variant patterns of lung fibrosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UIP pattern: basal and subpleural distribution of honeycombing with/without traction bronchiectasis (per 2018 diagnosis of IPF guidelines [20]) • Extensive GGOs with superimposed subtle features of lung fibrosis <p>Variant (predominant) distributions of lung fibrosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Axial: peribronchovascular, subpleural areas • Craniocaudal: upper lung zones <p>HRCT abnormalities indicative of small airway disease:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ill-defined centrilobular nodules, or • Three-density pattern* and/or air trapping 	<p>Lone patterns (i.e., not accompanied by other findings suggestive of HP) of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UIP pattern (as per 2018 IPF diagnosis guidelines [20]) • Probable UIP pattern (as per 2018 IPF diagnosis guidelines [20]) • Indeterminate pattern for UIP (as per 2018 IPF diagnosis guidelines [20]) • Fibrotic NSIP pattern • Organizing pneumonia–like pattern • Truly indeterminate HRCT pattern

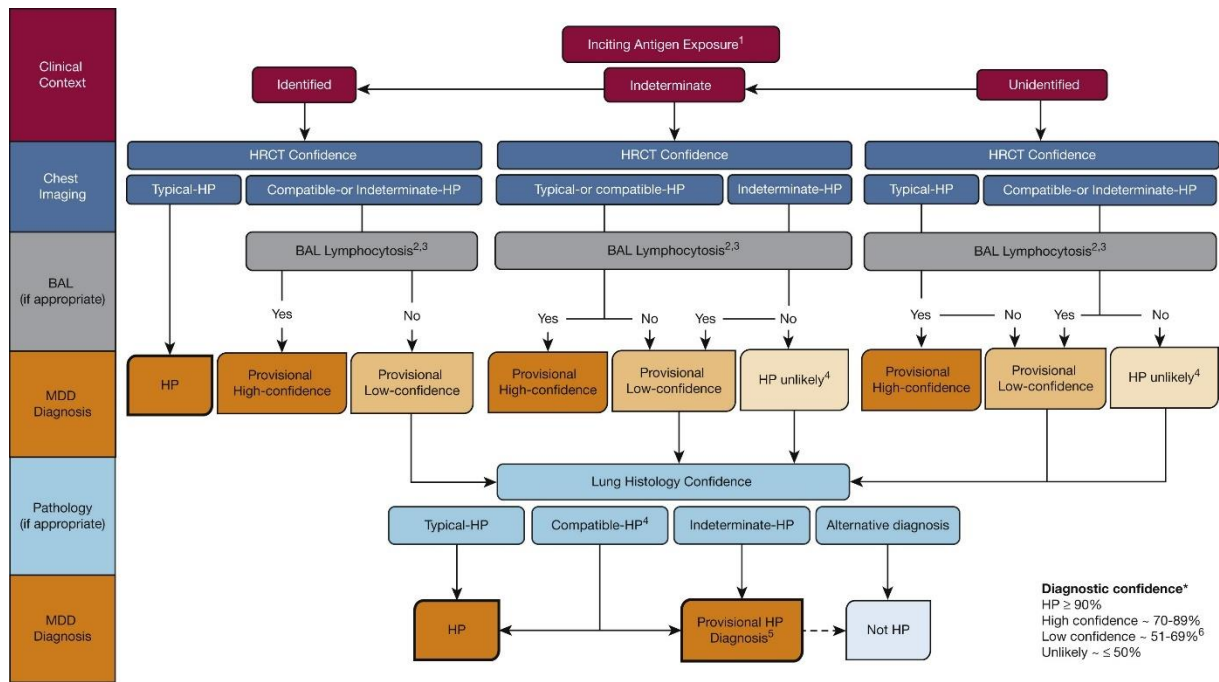
Annexe II : Critères tomodensitométriques des pneumopathies d'hypersensibilité chroniques fibrosantes.

Abréviations : GGOs : Ground glass opacities ; HRCT : High-resolution computed tomography ; HP : Hypersensitivity pneumonitis ; IPF : Idiopathic pulmonary fibrosis ; NSIP : Nonspecific interstitial pneumonia ; UIP : Usual interstitial pneumonia

Source : Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2020;202

<p>Grade 0 : Absence de gêne liée au souffle, sauf pour des exercices physiques intenses</p> <p>Grade 1 : Gêné par l'essoufflement à la marche rapide ou en gravissant une légère colline</p> <p>Grade 2 : Sur terrain plat, marche plus lentement que les personnes du même âge en raison de l'essoufflement, ou doit s'arrêter pour respirer en marchant à son propre rythme</p> <p>Grade 3 : Arrête pour respirer après 100 mètres ou quelques minutes de marche sur terrain plat</p> <p>Grade 4 : Trop essoufflé pour quitter la maison, ou essoufflement en s'habillant ou se déshabillant</p>
--

Annexe III : Classification mMRC de la dyspnée, adaptation en français.



Annexe IV : Algorithme de classification diagnostique pour les pneumopathies d’hypersensibilité proposé par la CHEST en 2021.

Abréviations : HRCT : High-resolution computed tomography ; HP : Hypersensitivity pneumonitis ; MDD : Multidisciplinary discussion

Source : Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2021;160(2)

Apport diagnostique et pronostique du Conseiller Médical en Environnement Intérieur dans les pneumopathies d'hypersensibilité chroniques

RÉSUMÉ

Introduction : La pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) est une pathologie interstitielle secondaire à une exposition à un ou plusieurs antigènes. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques, et histologiques. Selon l'algorithme des recommandations ATS/JRS/ALAT de 2020, l'identification d'un antigène imputable influence la probabilité diagnostique et apparaît donc comme un facteur clé. Cette identification peut passer par l'interrogatoire, mais le recours à un audit environnemental du domicile des patients via un conseiller médical en environnement intérieur (CMEI) est courant dans les pratiques françaises sans que leur impact n'ait été étudié. Nous avons donc cherché à évaluer l'apport du CMEI dans la prise en charge des PHS.

Méthode : Dans cette cohorte rétrospective multicentrique française nous avons étudié 214 PHS, dont le diagnostic était validé en discussion multidisciplinaire entre 2015 et 2023. Parmi eux, 137 patients ont bénéficié d'un audit environnemental par le CMEI. L'objectif principal était de comparer le niveau de confiance diagnostique selon les recommandations ATS/JRS/ALAT pour chaque patient avant et après la visite du CMEI. Additionnellement nous avons comparé l'évolution des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) et de la survie que les patients aient vu ou non le CMEI.

Résultats : Le niveau de confiance diagnostique après visite par le CMEI est reclassé dans une catégorie plus élevée pour 40,87% des patients ($p < 0,001$). La proportion de diagnostics "certains" et "hauts" est plus importante après visite du CMEI ($p < 0,001$). L'évaluation environnementale identifie un antigène chez 90,51% des patients contre 47,44% à l'interrogatoire ($p < 0,001$). On retrouve une plus grande proportion d'exposition aux moisissures après visite du CMEI (76,92% des patients) ($p < 0,001$). La visite par le CMEI n'a pas d'impact sur l'évolution des EFR.

Conclusion : L'évaluation du domicile des patients par le CMEI permet une évaluation plus efficace des antigènes imputables en comparaison de l'interrogatoire, et ainsi augmente le niveau de confiance diagnostique des PHS.

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

Diagnostic and prognostic contribution of the Medical Indoor Environment Counselor in hypersensitivity pneumonitis

ABSTRACT

Introduction: Hypersensitivity pneumonitis (HP) is an interstitial lung disease resulting from exposure to one or more antigens. Diagnosis relies on a combination of clinical, radiological, and histological findings. According to the 2020 ATS/JRS/ALAT guidelines, the identification of a causative antigen significantly influences diagnostic probability and is therefore considered a key component. While patient interviews can aid in this identification, environmental home assessments conducted by Medical Indoor Environment Counselors (MIECs) are commonly used in clinical practice in France, although their actual impact has not been systematically evaluated. We aimed to assess the contribution of MIECs to the management of HP.

Methods: In this retrospective multicenter French cohort study, we analyzed 214 cases of HP diagnosed between 2015 and 2023, all validated through multidisciplinary discussion. Among these, 137 patients underwent a home environmental assessment conducted by a MIEC. The primary objective was to compare the diagnostic confidence level, based on ATS/JRS/ALAT criteria, before and after the MIEC visit. Additionally, we compared pulmonary function test (PFT) progression and survival between patients who received an MIEC visit and those who did not.

Results: Following the MIEC visit, diagnostic confidence was upgraded to a higher category in 40.87% of cases ($p < 0.001$). The proportion of "definite" and "high confidence" diagnoses significantly increased after the assessment ($p < 0.001$). Environmental evaluations identified a causative antigen in 90.51% of cases, compared to 47.44% through patient interviews alone ($p < 0.001$). A significantly higher rate of mold exposure was identified following the visits (76.92%; $p < 0.001$). No significant impact on PFT progression was observed between groups.

Conclusion: Home environmental assessments conducted by MIECs significantly improve the identification of causative antigens compared to patient interviews alone, thereby enhancing diagnostic confidence in HP.

Keywords : hypersensitivity pneumonitis; medical indoor environment counselor (MIEC); interstitial lung disease; mold