

Le poumon hypersensible

Jean-Marc Naccache

Service de Pneumologie

Hôpital Tenon



Définition

- « Maladie pulmonaire se manifestant par une dyspnée et une toux, due à l'inhalation d'un antigène auquel le patient a été précédemment sensibilisé »

Lacasse, Chest 2012

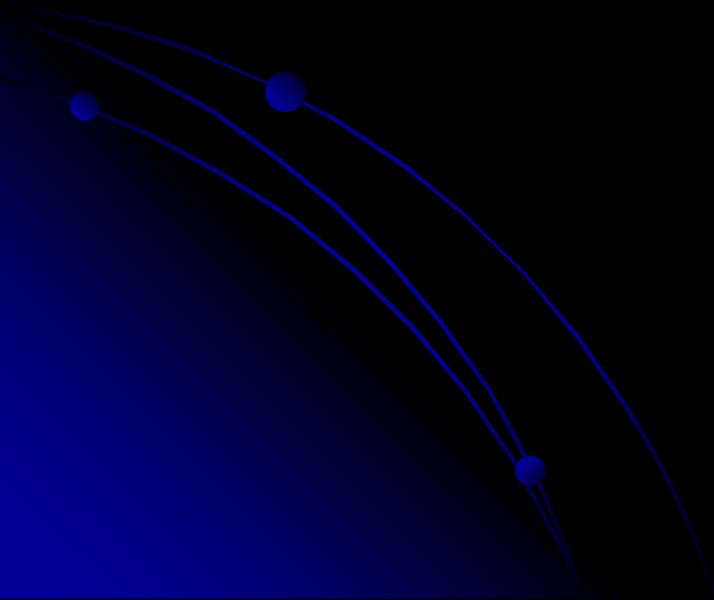
Epidémiologie

- **Poumon de fermier**
 - 0,2 à 1,5%
- **Poumon d'éleveur d'oiseaux**
 - 5-10 % chez les sujets très exposés (éleveurs)
- **En Europe**
 - 4-15% de toutes les PID
 - 3^{ème} cause de PID (après la sarcoïdose et la FPI)

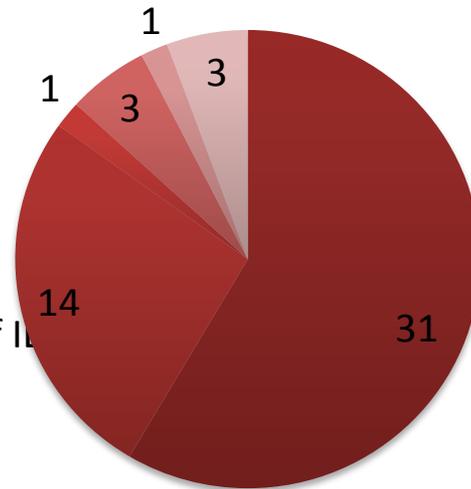
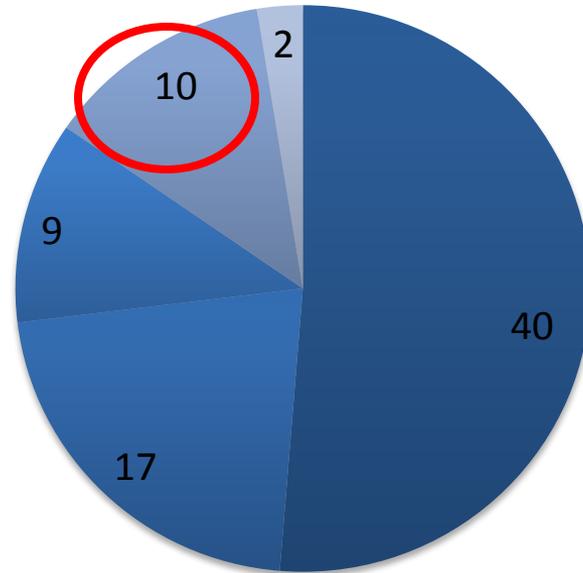
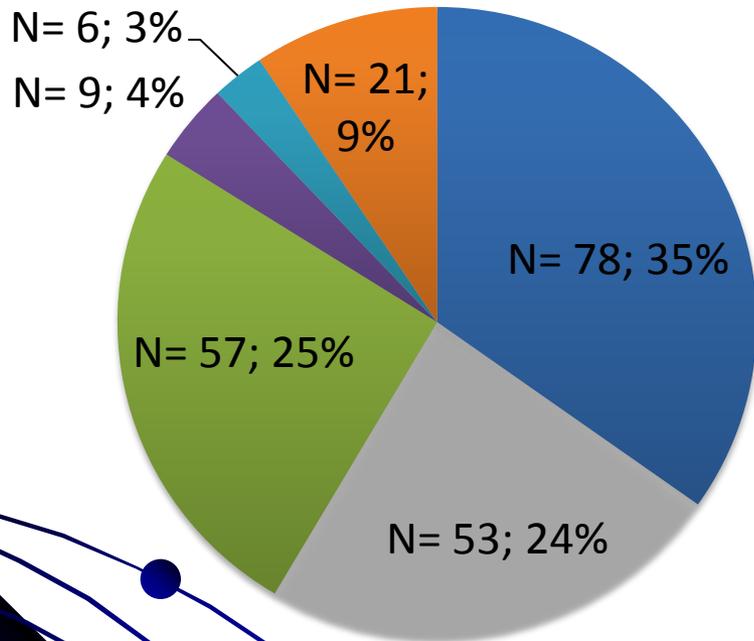
Demedts, Eur Respir J 2001; Thomeer Eur Respi J 2011

Epidémiologie des PID en Ile de France

D'après B. Duchemann et H. Nunes



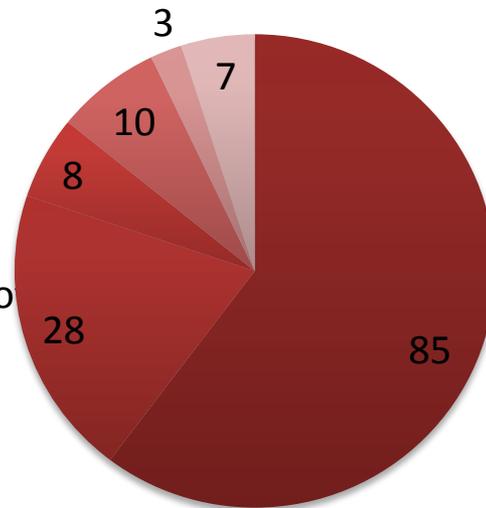
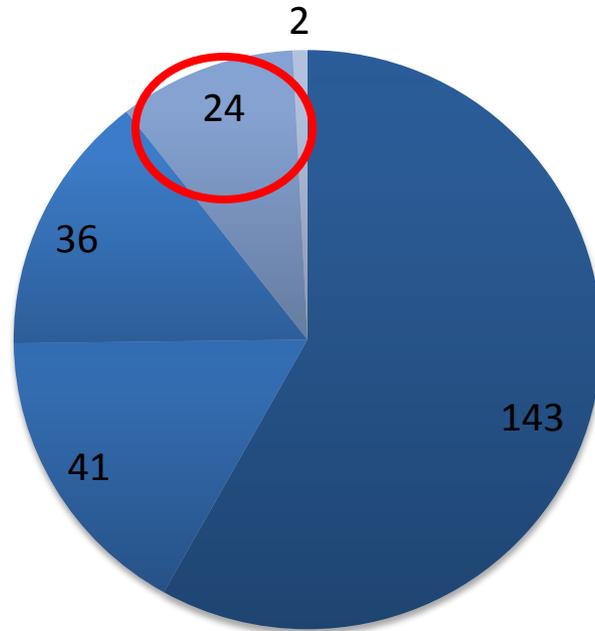
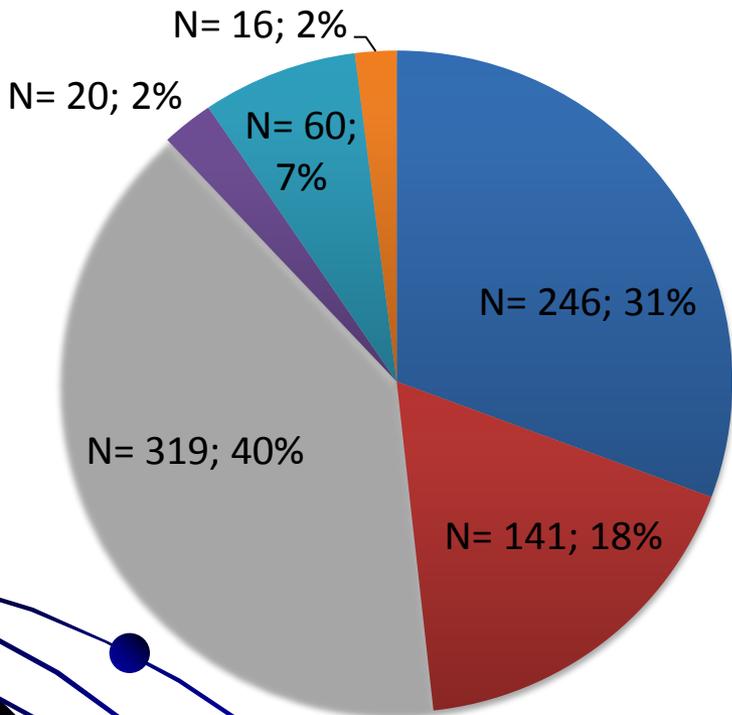
Cas incident en Seine Saint Denis en 2012: n=224



- CTDs
- Drug-induced
- Occupational
- Hypersensitivity pneumonia
- Genetic
- IPF
- NSIP
- COP
- DIP
- RBILD
- Unclassifiable IIPs

- Group1: ILD of known cause
- Group2: IIPs
- Group3: Sarcoidosis
- Group4: Others forms of ILD
- Pending diagnosis
- Undetermined

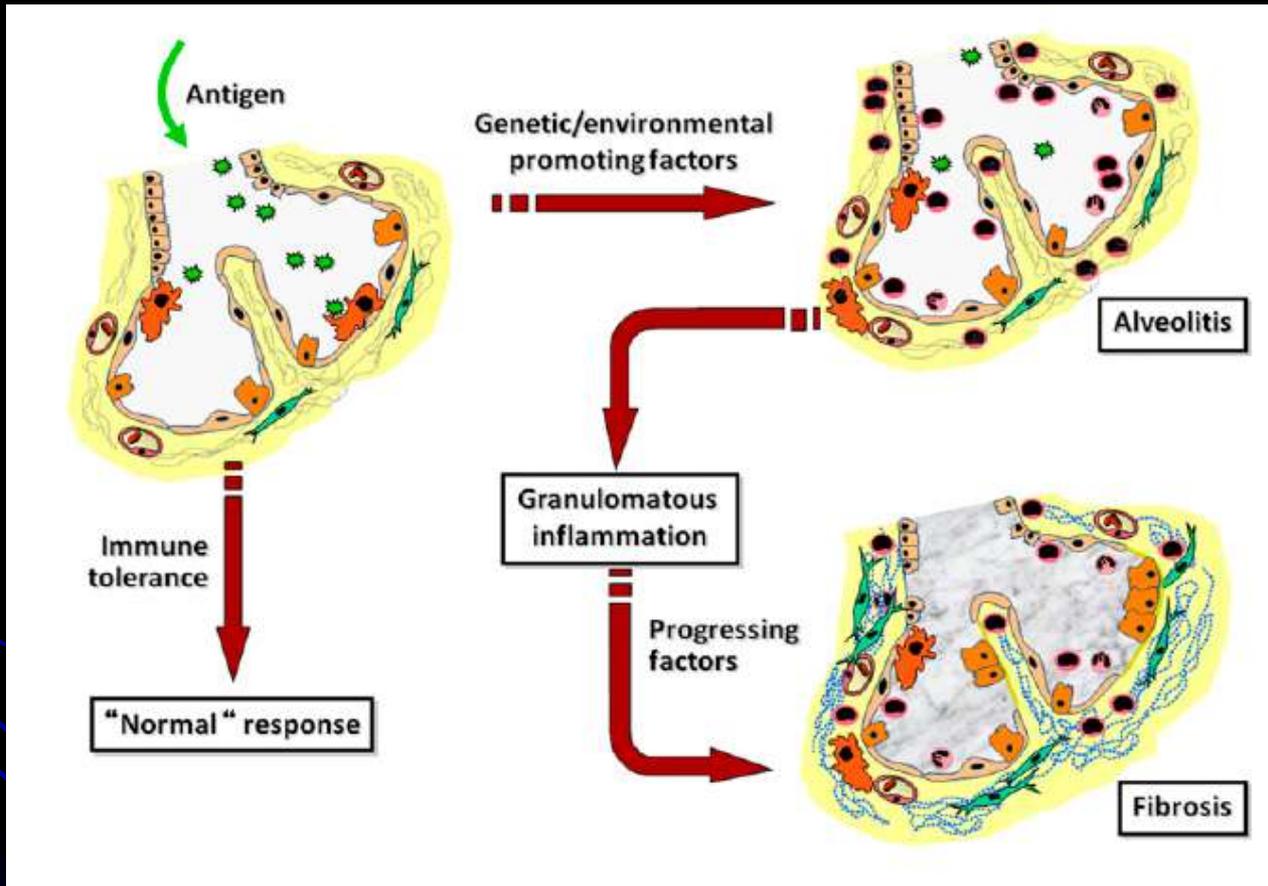
Cas prévalent en Seine Saint Denis en 2012: n=802

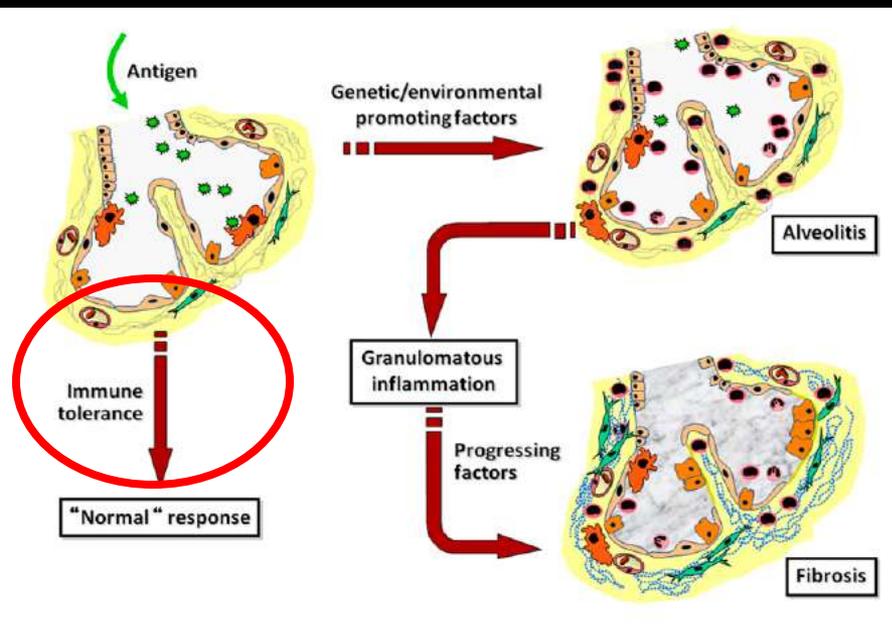


- CTDs
- Drug-induced
- Occupational
- Hypersensitivity pneumonia
- Genetic
- IPF
- NSIP
- COP
- DIP
- RBILD
- Unclassifiable IIPs

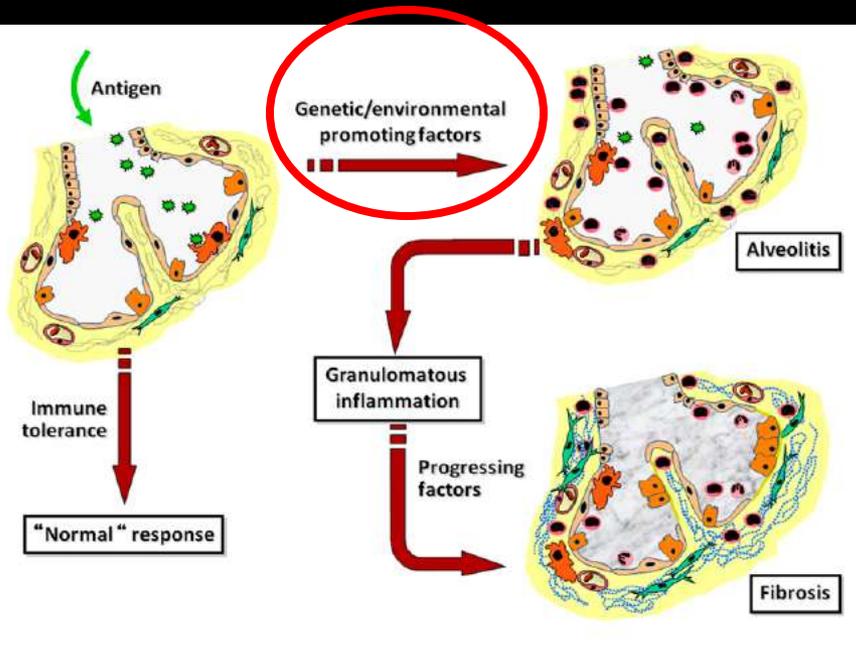
- Group1: ILD of known cause
- Group2: IIPs
- Group3: Sarcoidosis
- Group4: Others forms of ILD
- undetermined
- Pending diagnosis

Physiopathologie

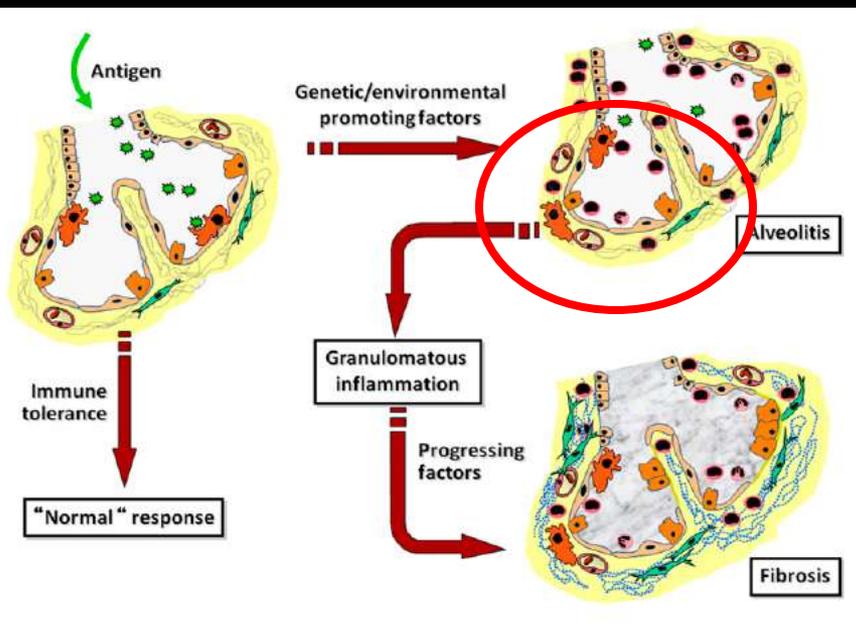




- **Rôle protecteur du tabac**
 - **Nicotine:**
 - diminution de la prolifération lymphocytaire, et de la fonction des lymphocytes T
 - Diminution de la stimulation des macrophages
- **Tolérance immunologique**
 - Effet des Treg qui inhibent la prolifération lymphocytaire



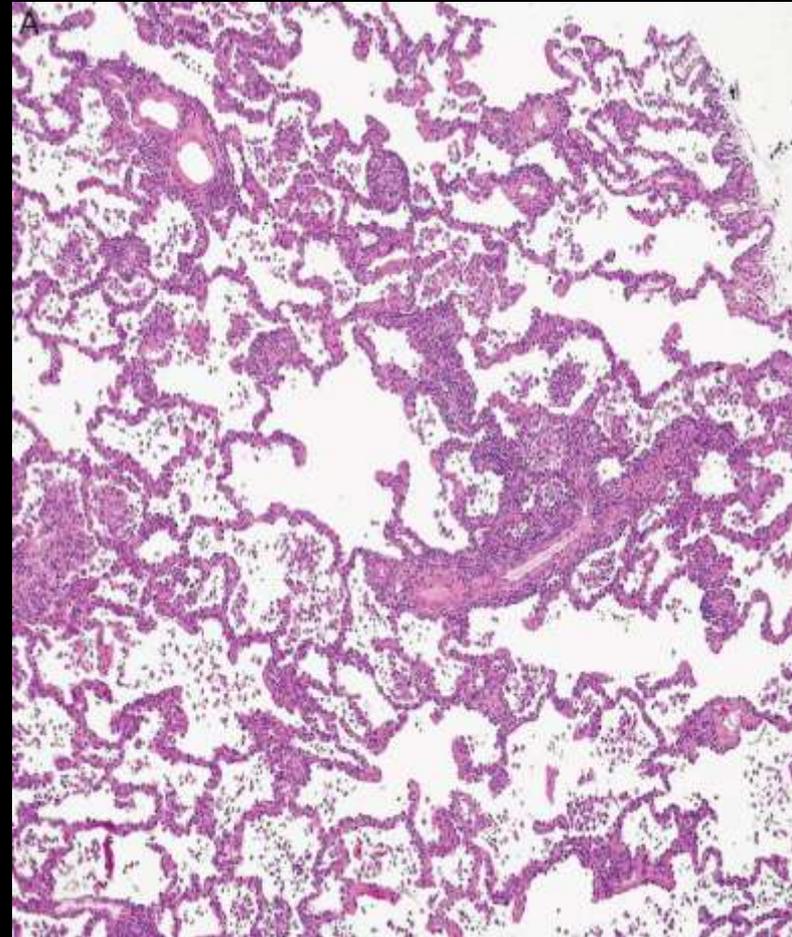
- **Prédisposition génétique**
 - HLA classe 2: polymorphisme
- **Infection virale**
 - Diminution de la clairance mucociliaire
 - Altération de la fonction macrophagique
- **Exposition aux pesticides**
- **Importance de l'exposition**



- Réaction de type III: complexe immun
- Réaction cellulaire de type IV
 - Th1
 - Th17
 - Th2 dans les formes fibrosantes

Triade histologique

- Bronchiolite cellulaire
- Infiltrat interstitiel modéré le plus souvent péribronchiolaire
- Granulomes mal formés



Churg , Am J Surg Pathol 2009

Agents étiologiques

- Bactéries
 - Actinomycetes, ...
- Champignons
 - Aspergillus,
- Protéines animales
 - Protéines aviaires...
- Agents chimiques
 - Isocyanates

Disease	Exposure	Causal agent
Microbes		
Farmer's lung	Mouldy hay	Thermophilic actinomycetes: <i>Micropolyspora faeni</i> , <i>Thermoactinomyces vulgaris</i> , <i>Thermoactinomyces</i> <i>sacchari</i> , <i>Thermoactinomyces viridis</i> , <i>Thermoactinomyces candidus</i> <i>Penicillium glabrum</i>
Suberosis	Mouldy cork	<i>Aureobasidium pullulans</i>
Sequelosis	Mouldy sequoia dust	<i>Bacillus subtilis</i> proteins
Woodworker's lung	Contaminated wood dust	<i>Rhizopus</i> spp.
Wood trimmer's lung	Contaminated wood	<i>Cryptosporium corticale</i>
Maple bark-stripper's disease	Mouldy maple bark	
Domestic allergic alveolitis	Decayed wood	Fungi
Sauna-taker's disease	Contaminated water	<i>Aureobasidium</i> spp.
Basement lung	Contaminated basement	<i>Cephalosporium</i> spp.
Hot tub lung	Contaminated water	<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>
Thatched roof lung	Dried grasses and leaves	<i>Saccharomonospora viridis</i>
Bagassosis	Mouldy pressed sugarcane (bagasse)	<i>T. sacchari</i> , <i>T. vulgaris</i>
Mushroom worker's lung	Mouldy compost and mushrooms	<i>Sarcrospora vestigialis</i> , <i>T. vulgaris</i> , <i>Aspergillus</i> spp.
Malt worker's lung	Mouldy grains	<i>Aspergillus clavatus</i>
Cheese washer's lung	Cheese mould	<i>Penicillium casei</i>
Paprika sicker's lung	Mouldy paprika pods	<i>Mucor stolonifer</i>
Compost lung	Compost	<i>Aspergillus</i> spp., <i>T. vulgaris</i>
Wine maker's lung	Mould on grapes	<i>Botrytis cinerea</i>
Tobacco grower's lung	Mould on tobacco	<i>Aspergillus</i> spp.
Potato riddler's lung	Mouldy hay around potatoes	Thermophilic actinomycetes, <i>Aspergillus</i> spp.
Machine operator's lung	Contaminated metal-working fluid	<i>Pseudomonas</i> spp.
Summer-type HP	Mould in Japanese homes	<i>Trichosporon cutaneum</i>
Detergent worker's lung	Detergent enzymes	<i>Bacillus subtilis</i> enzymes
Wind instruments lung	Contaminated wind instruments	Fungi and mycobacteria
Animal proteins		
Bird fender's lung	Bird droppings/feathers/serum	Avian proteins
Pituitary snuff taker's lung	Bovine and porcine pituitary powder	Pituitary proteins
Furter's lung	Animal pelts	Animal fur dust
Animal handler's lung	Rats, gerbils	Proteins from urine, serum, pelts
Laboratory worker's HP	Rats, gerbils	Proteins from urine, serum, pelts
Insect proteins		
Miller's lung	Contaminated grain	<i>Stylinus granarius</i> (wheat weevil)
Chemicals		
Chemical worker's lung	Polyurethane foams, spray paints, elastomers, glues	Diisocyanates, trimellitic anhydride
Epoxy worker's lung	Plastics	Anhydrides
Unknown		
Mummy handler's lung	Cloth wrappings of mummies	
Coffee worker's lung	Coffee-bean dust	
Tap water lung	Contaminated tap water	
Tea grower's lung	Tea plants	
Swimming pool worker's lung	Endotoxin from pool water sprays and fountains	

Robalo Cordeiro, Eur Respir Mon 2011

Agents Etiologiques

- De nouveaux antigènes chaque année
- PHS Mycobacterium Avium
 - Poumon du Jacuzzi
 - 21% série de la Mayo Clinic entre 1997 et 2002
- PHS domestique
 - Moisissures de l'habitat du patient
 - Difficultés diagnostiques

Hanak, Mayo Clin Proc 2007

Clinique

Classification (1989)	Description
Aiguë	Exposition antigénique forte Symptôme précoce: quelques heures après l'exposition Syndrome grippal Toux, dyspnée, au 2 ^{ème} plan Résolution en quelques heures ou jours
Subaiguë	Exposition antigénique modérée, répétée Evolution progressive sur quelques jours ou semaines Toux (souvent productive), dyspnée au 1 ^{er} plan Asthénie, fébricule, perte de poids
Chronique	Exposition antigénique faible, répétée Installation insidieuse sur plusieurs mois Fatigue et perte de poids au 1 ^{er} plan Toux (souvent productive), dyspnée progressive sévère

Classification of Hypersensitivity Pneumonitis

A Hypothesis

Yves Lacasse^a Moises Selman^c Ulrich Costabel^d Jean-Charles Dalphin^e
Ferran Morell^f Riitta Erkinjuntti-Pekkanen^g Nestor L. Mueller^b Thomas V. Colby^h
Mark Schuylerⁱ Valérie Jomphe^a Yvon Cormier^a for the HP Study Group

^aHôpital Laval, Université Laval, Québec, Qué., ^bUniversity of British Columbia, Vancouver, B.C., Canada;

^cInstituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México, México; ^dRuhrlandklinik, Essen, Germany;

^eCentre Hospitalier Universitaire de Besançon, Besançon, France; ^fHospital Universitari Vall d'Hebron UAB, Barcelona, Spain; ^gKuopio University Hospital, Kuopio, Finland; ^hMayo Clinic Scottsdale, Scottsdale, Ariz.,

ⁱUniversity of New Mexico School of Medicine, Albuquerque, N. Mex., USA

2 catégories

	Type 1 (n=41)	Type 2 (n=127)
Sexe, % homme	68	12
Tabagisme actif, %	12	1
Frisson, %	71	10
Oppression thoracique, %	61	17
Courbature, %	54	8
Symptômes récurrents, %	98	17
Crépitants, %	68	94
HD, %	2	36
RP normale, %	29	3
TDM, fibrose, %	5	37
EFR		
Restriction/hypoxémie	+/-	+++

Cluster	Richerson's classification			Total
	acute HP	subacute HP	chronic HP	
1	21	7	13	41
2	7	18	102	127
Total	28	25	115	168

- Rare passage d'un type 1 avec épisodes aigus répétés vers type 2
- Littérature: classification de Richerson mais forme chronique = forme fibrosante

Explorations fonctionnelles respiratoires

- Anomalies non spécifiques
- Trouble ventilatoire restrictif
- Diminution de la DLCO
- Atteinte des VA distale commune
- TVO (VEMS/CV<70%): 10 à 17 % au diagnostic des PHS aviaires et Poumons de fermiers

LBA

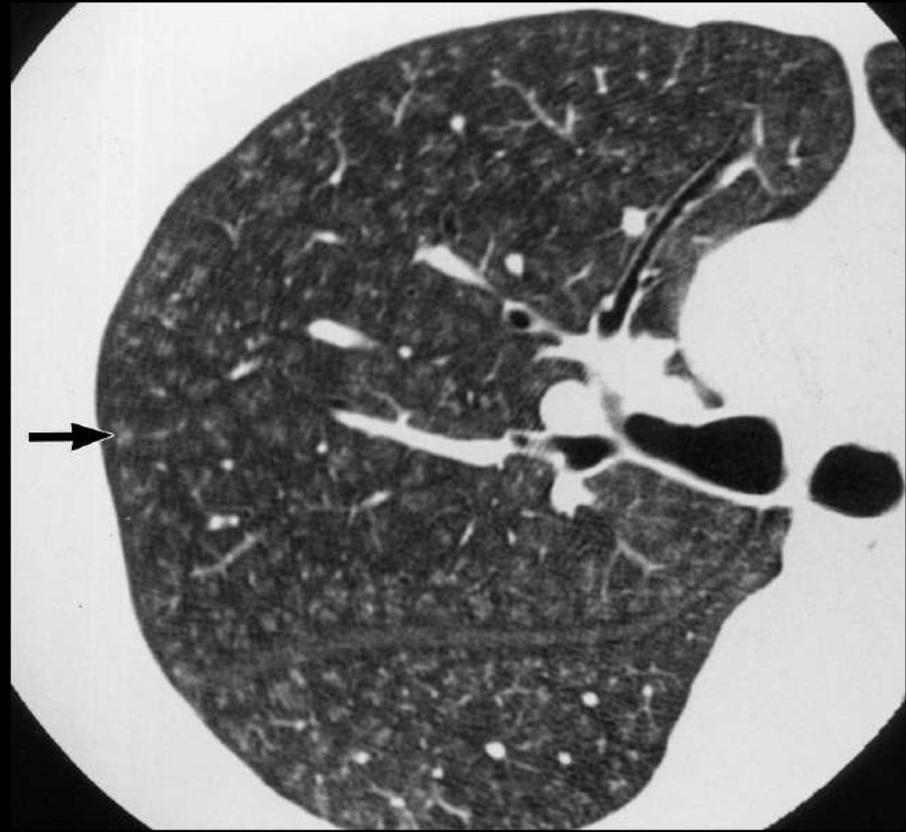
- **Hypercellularité**
- **Lymphocytose > 30 % (20% chez les fumeurs)**
- **Lymphocytose plus faible dans les formes chroniques fibrosante**
- **CD4/CD8: peu de valeur**
- **Mastocytes?**

Sérologie PHS

- **Sérologie positive: témoigne d'une sensibilité**
- **Faux négatif: possible dans les formes aiguës et les formes chroniques**
- **PHS aviaire:**
 - **Aiguë: sensibilité 75 à 100%**
 - **Chronique: sensibilité 30 à 70%**
- **Diminue en cas d'éviction**

Particularités de la forme aiguë

- Radiographie pulmonaire normale ou peut montrer un aspect de miliaire
- Scanner
 - Anomalies les plus fréquentes: VD, nodules centrolobulaires diffus
 - Rare: condensations associées



Particularités des formes aiguës

- LBA: présence initiale de polynucléaires neutrophiles

Avant exposition			J1			J5-8		
Cellularité	Lympho.	PN	Cellularité	Lympho.	PN	Cellularité	Lympho.	PN
39 10 ⁴	66%	7%	92 10 ⁴	45%	33%	75 10 ⁴	67%	8%

Fournier, Chest 1985

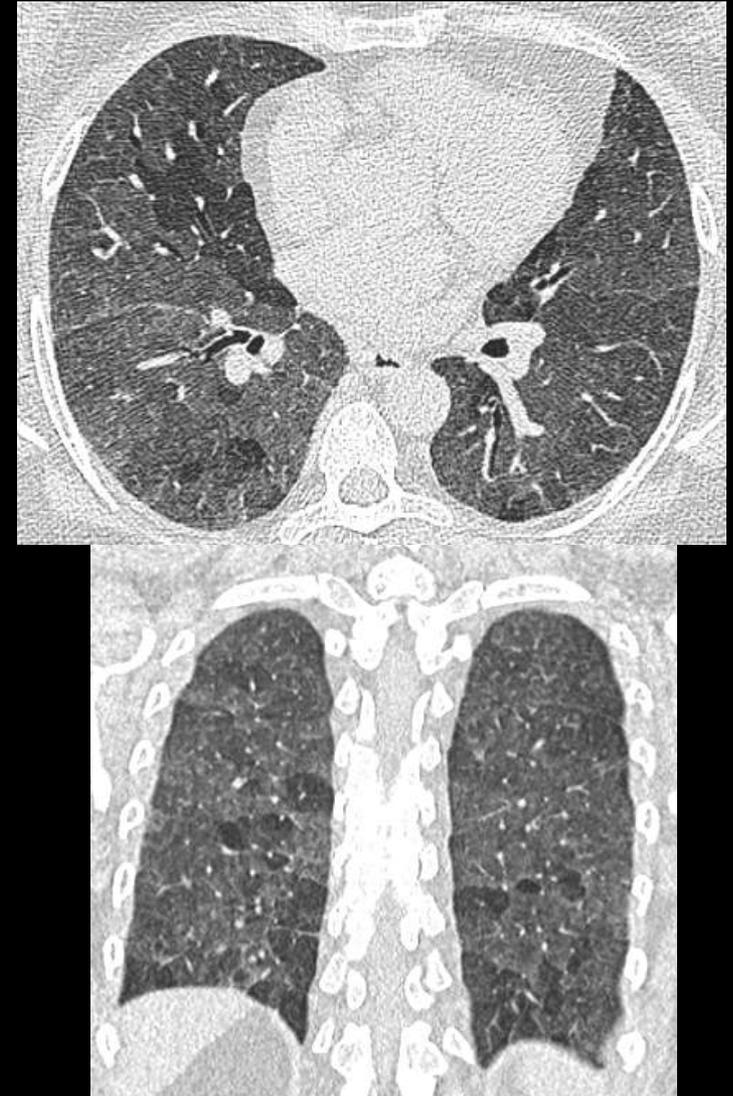
- **Histologie**

- Peu d'atteinte interstitielle
- Exsudat bronchiolaire, présence de PN, dépôts de fibrine, lésions de PO
- Granulomes épithélioïdes giganto-cellulaires lâches péribronchiolaires

Seal, Thorax 1968

Particularités de la forme subaiguë ou chronique non fibrosante

- **Scanner**
 - Nodules bronchiolaires
 - Opacités en VD multifocales: pas de prédominance supérieure
 - Images de perfusion en mosaïque= hétéogénéité de densité
 - Air trapping
- **Histologie**
 - Triade classique



Particularités de la PHS fibrosante

- Peut suivre des formes aiguës ou subaiguës ou se développer silencieusement

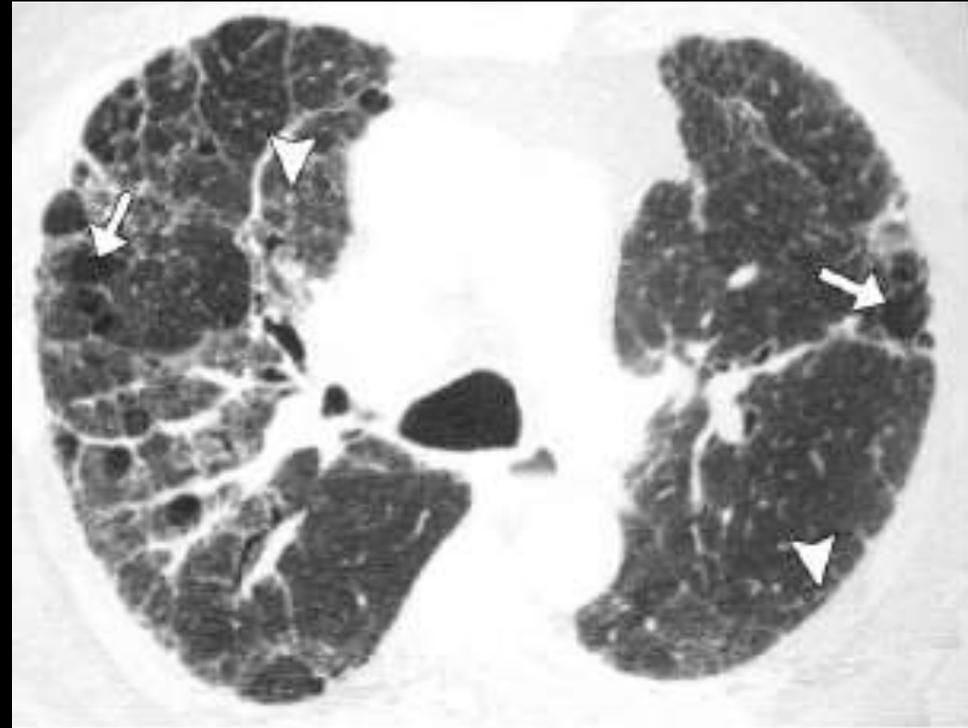


- Peut mimer une PINS voire une PIC

Churg, Am J Surg Pathol 2009

Imagerie des PHS fibrosantes

- **Éléments discriminants (vs PIC et PINS)**
 - Hypodensités lobulaires
 - Nodules centrolobulaires
 - Pas de prédominance inférieure
- ≈50% des cas



Histologie des PHS fibrosantes

- Fibrose interstitielle
- Possible disparition des granulomes
- Semblable à une PINS fibrosante ou PIC mais éventuellement distinguée par
 - Prédominance LS (<50%)
 - Association: fibrose perilobulaire et centro-acinaire
 - Présence d'une bronchiolite cellulaire granulomateuse à distance des zones de fibrose
 - Présence de cellules épithélioïdes ou cellules géantes multinuclées
 - Corps de Schaumann

Ohtany, Thorax 2005; Churg, Am J Surg Pathol 2006

Diagnostic

- **PAS DE GOLD STANDARD**
- **Critères proposés:**
 - Exposition connue ou sérologie positive
 - SFR compatibles, présence de crépitants
 - TDM caractéristique
 - Lymphocytose alvéolaire (30% ou 20% chez les fumeurs)
 - Diminution de la DLCO ou hypoxie d'effort
 - Histologie
 - Tests de provocation (peu utilisés, non standardisés)

Probabilité clinique

	OR	IC
Exposition	38,8	12-130
Précipitines	5,3	2,7-10,4
SF récurrents	3,3	1,5-7,5
SF 4 à 8h après l'exposition	7,2	1,8-28,6
Crépitants	4,5	1,8-11,7
Perte de poids	2	1-3,9

Exposition	Précipitines	SF récurrents	SF 4 à 8h après l'exposition	Crépitants	Perte de poids	Probabilité (%)
+	+	+	+	+	+	98
-	+	+	+	+	+	62
+	-	+	+	+	+	92
-	-	+	+	+	+	23
-	-	-	-	+	-	1
+	+	-	-	+	-	57

30% des PHS histologique non pas d'exposition identifiable

Lacasse, AJRCCM 2003

Difficultés diagnostiques des PHS fibrosantes

- Explorations « exhaustives » chez 46 patients ayant un diagnostic de FPI
 - 20 PHS dont 10 inclus dans des essais cliniques sur la FPI
 - Plumes d'oiseaux (n=10); oiseaux (n=3); champignons (n=4), isocyanates (n=1), inconnu (n=2)
 - Pronostic différent (suivi 48 mois): 27% de décès dans la FPI vs 10% dans la PHS

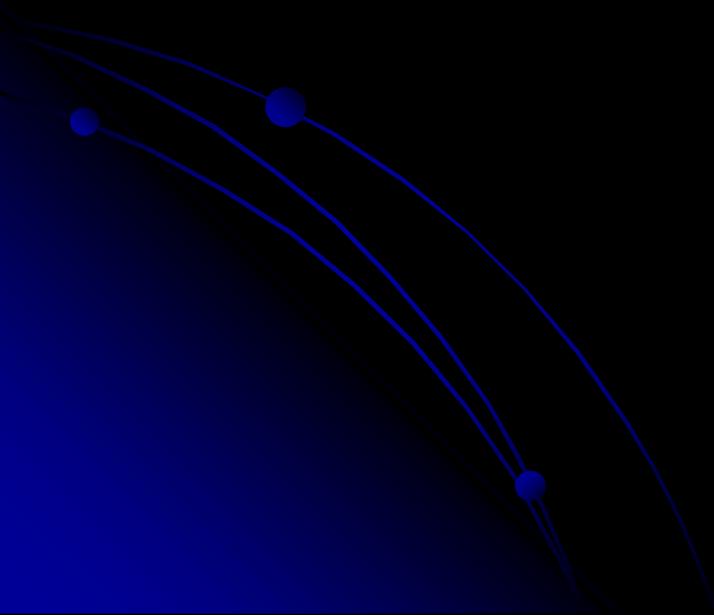
	All patients	Final diagnosis		Difference (95% CI)
		True IPF	Chronic hypersensitivity pneumonitis	
n	46	26	20	
Age (years)	67 (61-70)	67 (62-72)	63 (59-70)	4.0 (-1.4 to 7.2)
Men	32/46 (70%)	17/26 (65%)	15/20 (75%)	-9.6 (-35.9 to 16.7)
Smokers*	22/46 (48%)	12/26 (46%)	10/20 (50%)	-3.8 (-32.9 to 25.3)
Exposure to feather duvet or pillow(s), or both	16/46 (35%)	6/26 (23%)	10/20 (50%)	-26.9 (-54.2 to 0.3)
Disease duration (years)†	4.0 (2.0-7.0)	5.5 (2.8-9.5)	3.0 (1.5-6.0)	2.5 (-0.6 to 5.5)
Velcro crackles	21/46 (46%)	11/26 (42%)	10/20 (50%)	-7.7 (-36.7 to 21.3)
Clubbing	11/46 (24%)	6/26 (23%)	5/20 (25%)	-1.9 (-26.9 to 23.0)
Raised LDH	31/40 (76%)	16/22 (73%)	15/18 (83%)	-10.6 (-35.9 to 14.7)
ESR >20 mm/h	19/37 (51%)	11/21 (52%)	8/16 (50%)	2.4 (-30.1 to 34.9)
FVC (%) of predicted	70-51	67-34	74-85	-7.5 (-16.3 to 1.3)
TLC (%) of predicted	74-72	75-50	74-08	-1.4 (-9.7 to 12.5)
DLCO (%) of predicted	50-57	45-23	57-38	-12.2 (-21.2 to -3.1)
BAL lymphocytes 15-20%	5	3	2	..
BAL lymphocytes >20%	3	0	3	..
IPF clinical trial participants	26/46 (57%)	16/26 (62%)	10/20 (50%)	11.5 (-17.3 to 40.3)
Surgical lung biopsy done	29‡/46 (63%)	13/26 (50%)	16‡/20 (80%)	-30.0 (-56.0 to -4.0)

Critères diagnostiques des 20 PHS

- **9 tests de provocation positifs**
 - Dont 8 sérologies + et 6 biopsies pulmonaires compatibles avec une PHS
- **7 sérologies + avec biopsie pulmonaire compatible avec une PHS**
- **1 sérologie + avec une lymphocytose alvéolaire > 20%**
- **3 biopsies pulmonaires caractéristiques avec sérologie +**

La recherche d'une exposition

- Interrogatoire ++++
- Enquête à domicile

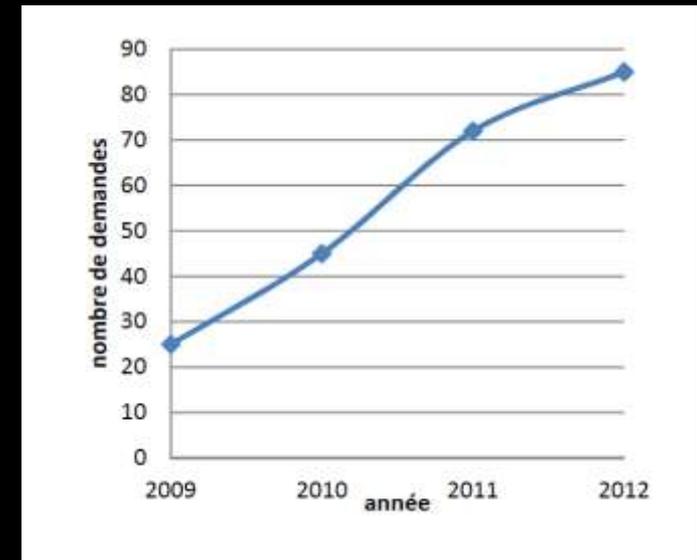


Enquête à domicile: l'expérience de Besançon

- **643 en mars 2013**
- **Les espèces les plus courantes dans l'ordre de fréquence :**
 - **Cladosporium, Penicillium, Aspergillus glaucus**
- **Notion de quantité à moduler selon l'espèce.**
- **Le lien entre les espèces répertoriées dans un logement et les sérologies positives est loin d'être systématique**

Enquête au domicile en IdF

- Laboratoire d'hygiène de la ville de Paris
- Béatrice Caullet
 - Conseillère médical en environnement intérieur
 - beatrice.caullet@paris.fr



Sérologie PHS domestique Besançon

- *Aspergillus versicolor*
- *Cladosporium sphaerospermum*
- *Penicillium Chrysogenum*
- *Penicillium olsoni*
- *Alternaria alternata*
- *Stachybotrys chartarum*
- *Trichoderma sp.*
- *Mucor racemosus*
- *Rhodotorula rubra*
- <1 sérologie/10 positive
- Antigène le plus souvent positif:
Aspergillus versicolor,
Trichoderma

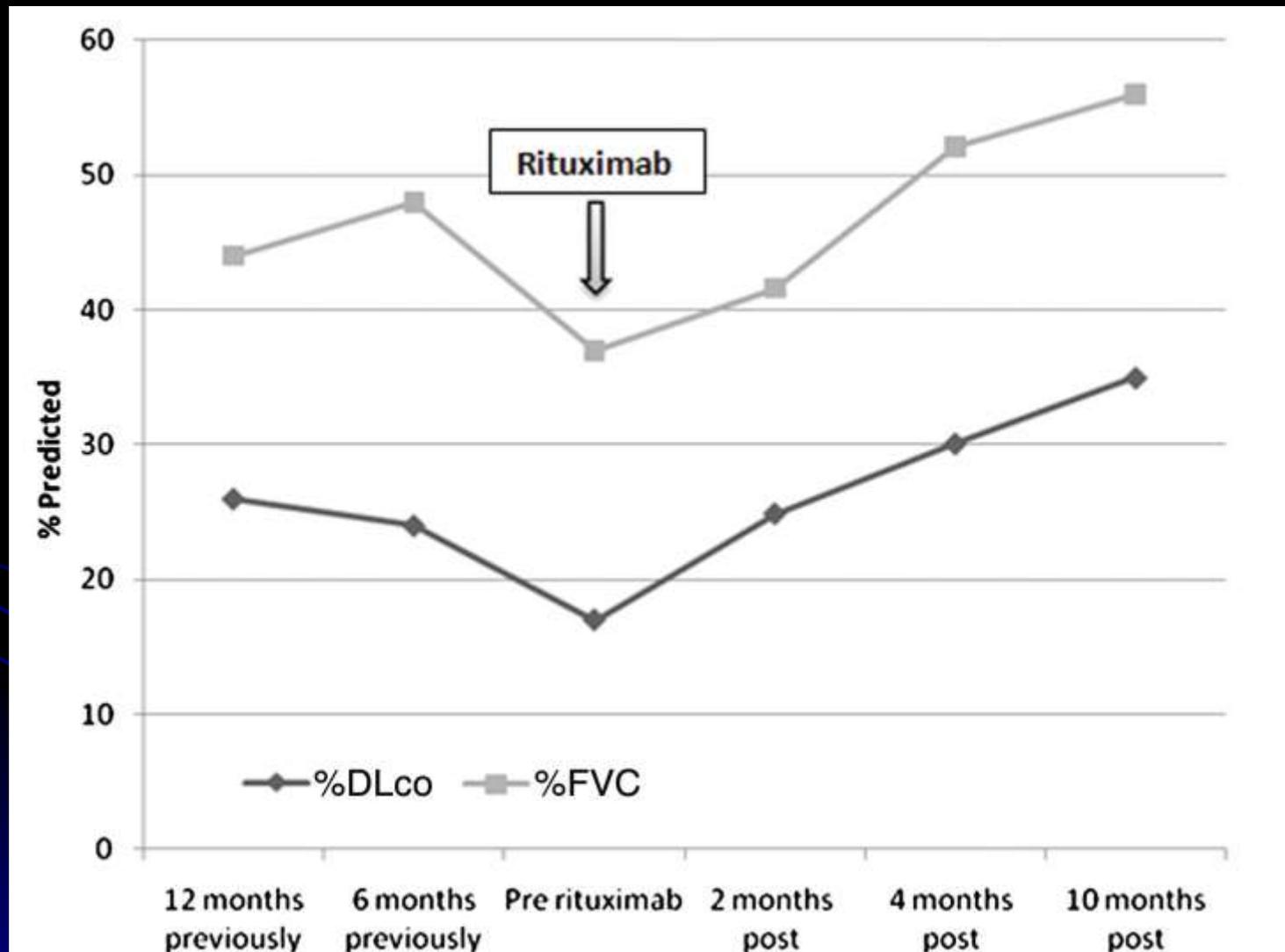
- Sérologie avec des antigènes issus des micro-organismes de l'environnement du patient

- Laboratoire de mycologie, Dr Riboux, Hôpital Jean Mimouz, Besançon
- 3 tubes secs de 7 ml
- Cout: 172 € + transport

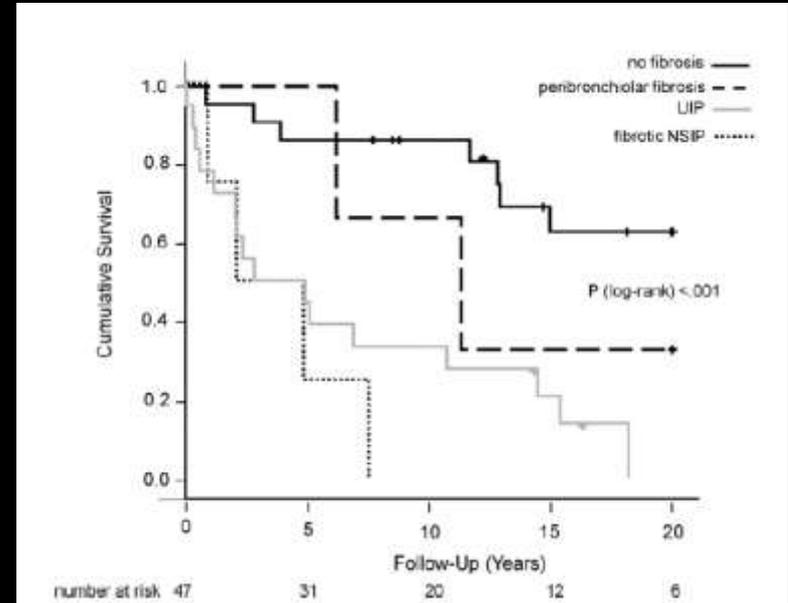
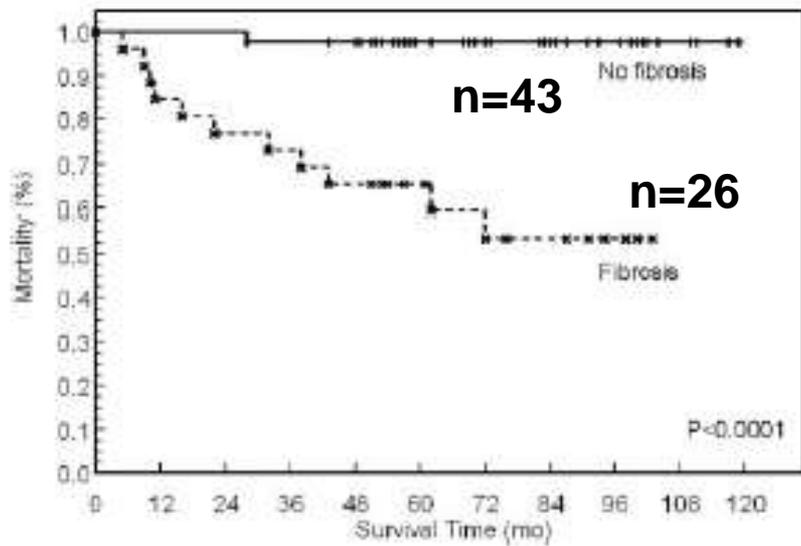
Traitement

- **EVICITION**
 - Identification de l'antigène responsable
 - Persistance des antigènes aviaires plus de 6 mois après le retrait des oiseaux
 - intérêt de l'éloignement de l'environnement habituel
 - Contrôle des précipitines (cf article reboux)
- **Forme subaiguë sévère:**
 - Corticothérapie: 3-6 mois
- **Forme chronique:**
 - Corticothérapie prolongée
 - Traitement immunosuppresseur

● PHS sous Rituximab



Pronostic Présence de fibrose?



Hanak, Chest 2008; Churg, Am J Surg Pathol 2009

Exacerbation de PHS

- Aggravation clinique aiguë ou subaiguë des PHS chroniques évoluant sur quelques semaines
- Apparition de nouvelles images radiologiques
- Pas de cause retrouvée
 - Infection virale, pollution?
 - RGO?
 - Réelle éviction? (si antigène identifié....)
- Correspond le plus souvent à du DAD; PO; pas de forme aiguë de PHS?
- Pronostic péjoratif



Merci

