# PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS



## PNEUMOPATHIE D'HYPERSENSIBILITÉ DE L'ENFANT

Ce PNDS a été rédigé sous la coordination des **Dr Nadia NATHAN & Dr Thibaud SOUMAGNE** 

> Centre de Référence des maladies respiratoires rares

(RespiRare)





## **Sommaire**

L	iste des abréviations	4
1	Synthèse à destination du médecin traitant	5
	1.1 Diagnostic	5
	1.2 Rôle du médecin traitant	
	1.3 Prise en charge (Annexe 6)	
2	Introduction	6
3	Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	
4	Diagnostic et évaluation initiale	
•	4.1 Objectifs	
	4.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination	
	4.3 Circonstances de découverte	
	4.4 Diagnostic de PHS, démarche étiologique et évaluation de la sévérité	
	4.4.1 Critères diagnostiques	
	4.4.1 Criteres diagnostiques	
	4.4.3 Enquête environnementale	
	► Interrogatoire	
	Sources antigéniques (Annexe 3)	
	► Enquête environnementale	
	<ul> <li>Sérologie ou recherche de précipitines sériques</li> </ul>	
	Tests de provocation respiratoire	
	4.4.4 Autres examens complémentaires (Annexe 5)	
	<ul><li>Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)</li><li>Imagerie</li></ul>	
	<ul><li>► Imagerie</li><li>► Prélèvements histologiques</li></ul>	
	Echographie cardiaque	
	4.5 Annonce du diagnostic et information du patient	
5		
	5.1 Objectifs	
	5.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination	16
	5.3 Prise en charge thérapeutique	17
	5.3.1 Eviction antigénique	17
	5.3.2 Corticothérapie	17
	5.3.3 Autres immunosuppresseurs	18
	5.4 Mesures associées, éducation thérapeutique et modification du mode de vie	18
	5.5 Recours aux associations de patients	18
6	Suivi	19
_	6.1 Objectifs	
	6.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	
	6.3 Rythme et contenu des consultations	
	6.3.1 Clinique	
	6.3.2 Imagerie	
	6.3.3 EFR, mesure des échanges gazeux	
	6.4 Suivi des thérapeutiques	

7	Anr	nexes	21
	7.1	Annexe 1 : Liste des participants	21
	7.2	Annexe 2 : Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de	
		ts	
	7.3	Annexe 3 : Principales pneumopathies d'hypersensibilité rencontrées chez l'enfant	24
	7.4	Annexe 4: Proposition d'un questionnaire-type pour l'identification d'une exposition	
	(adapte	é de Vasakova et al. (33))	25
	7.5	Annexe 5 : Examens complémentaires	27
	7.6	Annexe 6 : Suivi indicatif des PHS de l'enfant	29
8	Réf	érences bibliographiques	30
_		<del></del>	

#### LISTE DES ABREVIATIONS

ALD Affection de Longue Durée

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

CVF Capacité vitale forcée

EFR Exploration fonctionelle respiratoire

HAS Haute autorité de santé

HTP Hypertension pulmonaire

LBA Lavage broncho-alvéolaire

LCI Indice de clairance pulmonaire

PHS Pneumopathie d'hypersensibilité

PID Pneumopathie interstielle diffuse

PNDS Protocole National de Diagnostic et de Soins

TDM Tomodensimétrie

TDM-HR Tomodensitometrie haute resolution

TLCO Transfert pulmonaire du monoxyde de carbone

VEMS Volume expiré maximal par seconde

.

#### 1 Synthèse à destination du médecin traitant

Cette fiche de synthèse a été élaborée à partir du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) disponible sur le site www.has-sante.fr.

La pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) est une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) de mécanisme immunologique consécutive à l'inhalation répétée d'antigènes auxquels le patient a été préalablement sensibilisé. Elle peut survenir à tous les âges de la vie. Chez l'enfant, il s'agit d'une maladie rare, vraisemblablement sous-diagnostiquée. On estime sa prévalence à 4 cas par million d'enfants. Ces formes pédiatriques sont assez proches des formes de l'adulte mais présentent certaines particularités notamment étiologiques et de prise en charge.

#### 1.1 Diagnostic

Les symptômes au diagnostic sont non spécifiques. L'examen clinique recherchera une dyspnée d'effort voire de repos, une toux, un tirage intercostal, une perte de poids, une fièvre ainsi que des râles crépitants (ou plus rarement des sibilants). Une enquête anamnestique et environnementale complète est nécessaire basée sur une liste extensive des étiologies répertoriées (**Annexes 3 et 4**). Bien qu'il n'existe à ce jour pas de recommandation, on considère classiquement qu'avec l'association (1) de symptômes respiratoires compatibles, (2) d'une exposition antigénique, (3) d'une alvéolite lymphocytaire au lavage broncho-alvéolaire (LBA) (**Annexe 5**), (4) d'une diminution du transfert pulmonaire du monoxyde de carbone (TLCO) ou d'une hypoxie d'effort et (5) d'images radiologiques compatibles (**Annexe 5**), le diagnostic peut être retenu avec certitude.

#### 1.2 Rôle du médecin traitant

La PHS de l'enfant est souvent initialement confondue avec l'asthme ou une infection respiratoire virale ou bactérienne car il s'agit d'une pathologie beaucoup plus rare et qui se traduit par des signes cliniques qui ne sont pas spécifiques.

Devant la persistance de symptômes respiratoires (toux, asthme persistant, dyspnée, crépitants, tirage intercostal) chez l'enfant malgré une prise en charge adéquate, une cause environnementale devra systématiquement être recherchée (oiseaux, moisissures dans le domicile, environnement agricole ...) et l'avis d'un pneumo-pédiatre ou d'un centre expert devra être pris.

#### 1.3 Prise en charge (Annexe 6)

Un patient atteint de PHS doit être pris en charge de façon multidisciplinaire dans l'un des centres de référence ou de compétence du réseau RespiRare (liste des centres disponibles sur www.respirare.fr), en collaboration avec le médecin traitant de l'enfant.

L'éviction antigénique, qui doit être complète et définitive, est le principal traitement de la PHS. Une corticothérapie peut être proposée dans les formes sévères. Le pronostic de la PHS chez l'enfant est excellent avec une guérison clinique et fonctionnelle dans la grande majorité des cas après éviction antigénique. Celle-ci doit être complète et définitive, et le médecin traitant peut aider la famille à apporter les modifications nécessaires du cadre de vie.

#### 2 Introduction

La pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) est une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) d'origine immuno-allergique provoquée par l'exposition répétée à une ou plusieurs substances antigéniques d'origine organiques, probablement chez des individus génétiquement prédisposés. L'exposition à ces substances doit le plus souvent être répétée et prolongée pour provoquer la sensibilisation et la maladie. La PHS partage des caractéristiques cliniques et radiologiques avec d'autres pathologies pulmonaires aiguës et chroniques et est parfois de diagnostic difficile si l'exposition à un agent antigénique n'est pas mise en évidence.

La PHS est principalement décrite chez l'adulte car elle est souvent liée à une exposition professionnelle. Néanmoins, elle peut survenir à tous les âges de la vie. Chez l'enfant, il s'agit d'une maladie rare, avec une prévalence estimée à 4 cas par million d'enfants et une incidence à 2 cas par million d'enfants par an (1). Cependant, il s'agit d'une pathologie vraisemblablement sous-diagnostiquée et souvent confondue initialement avec l'asthme dont elle partage la symptomatologie (2–5). L'âge moyen de survenue se situe aux alentours de 10 ans mais des formes survenant chez les nourrissons ont été décrites.

Elle fait suite, dans la majorité des cas, à une exposition domestique ou à des antigènes protéiques aviaires. Par ailleurs, les enfants sont particulièrement concernés par les formes familiales de PHS du fait de facteurs héréditaires communs (6).

Les formes pédiatriques de PHS sont assez proches des formes de l'adulte mais présentent quelques spécificités liées notamment à leurs étiologies et à leur prise en charge.

#### 3 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est de fournir aux professionnels de santé les recommandations pour une prise en charge optimale des enfants présentant une PHS et pour un parcours de soins adapté. Il doit permettre d'homogénéiser les pratiques de soins et d'améliorer la prise en charge du patient et celle de son entourage. Il s'agit d'un outil pratique auquel le médecin traitant peut se référer en concertation avec le médecin spécialiste. Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités et toutes les particularités thérapeutiques. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la « méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins par le centre de référence d'une maladie rare » publiée par la Haute autorité de santé (HAS) en octobre 2012. Le contenu du PNDS a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire (**Annexe 1**) coordonné par la filière de santé maladie rare RespiFil, en lien avec le centre de référence des maladies respiratoires rares RespiRare, prenant ainsi en compte les spécificités de l'organisation du parcours de soins en France.

Les coordonnateurs ont fixé les objectifs, élaboré un calendrier, défini 2 groupes de travail indépendants : un groupe de rédacteurs et un groupe de relecteurs. Le PNDS a été élaboré en 2 temps : un travail initial de rédaction par un groupe de travail constitué de rédacteurs selon le domaine d'expertise de chacun, puis un travail de validation par un groupe d'experts relecteurs.

#### 4 Diagnostic et évaluation initiale

#### 4.1 Objectifs

- Exclure les diagnostics différentiels les plus fréquents de PHS
- Confirmer le diagnostic de PHS
- Identifier si possible l'étiologie (source antigénique) de la maladie
- Apprécier le retentissement clinique et socio-familial de la maladie

#### 4.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge du patient sont multidisciplinaires, effectués dans un centre de référence ou de compétence du réseau RespiRare, dans le cadre d'une hospitalisation de courte durée, d'une hospitalisation de jour et/ou lors de consultations. Les professionnels impliqués sont (liste non exhaustive) :

- Médecin spécialiste des PHS (pneumopédiatre, pneumologue)
- Cardiologue pédiatre
- Médecin traitant (pédiatre, médecin généraliste)
- Radiologue
- Anatomopathologiste
- Physiologiste
- Médecin de santé publique
- Technicien spécialisé en enquête environnementale
- Biologiste (mycologie, parasitologie)
- Kinésithérapeute (respiratoire et moteur)
- Infirmier(ère) coordonateur(rice)
- Diététicien(ne)
- Psychologue
- Assistante sociale

#### 4.3 Circonstances de découverte

La PHS de l'enfant est souvent initialement confondue avec l'asthme car il s'agit d'une pathologie beaucoup plus rare et qui se traduit par des signes cliniques qui ne sont pas spécifiques. A l'instar de la PHS de l'adulte, la dyspnée d'effort et la toux sont les symptômes les plus fréquents chez l'enfant. La perte de poids et la fièvre sont également souvent retrouvées. A l'examen clinique, un tirage intercostal doit être recherché et des râles crépitants ou sibilants sont mis en évidence dans près de 2/3 des cas.

Devant la persistance de symptômes respiratoires chez l'enfant, avec ou sans anomalie à la radiographie thoracique, une cause environnementale devra systématiquement être recherchée (oiseaux, moissisures dans le domicile, ...) et l'avis d'un pneumo-pédiatre ou d'un centre expert devra être pris.

#### 4.4 Diagnostic de PHS, démarche étiologique et évaluation de la sévérité

#### 4.4.1 Critères diagnostiques

Il n'existe à ce jour pas de recommandations quant aux critères diagnostiques de la PHS (7). Au vu des données de la littérature, on peut raisonnablement proposer un diagnostic reposant sur cinq critères majeurs dont les quatre premiers sont obligatoires (8):

- 1) Symptômes respiratoires compatibles;
- 2) Preuve d'une exposition antigénique retenue soit par l'interrogatoire, soit par la présence de précipitines, soit éventuellement par des prélèvements de la source antigénique ;
- 3) Alvéolite lymphocytaire au lavage broncho-alvéolaire (LBA) :
- 4) Diminution du transfert pulmonaire du monoxyde d'azote (TLCO), hypoxie ou désaturation d'effort ; syndrome restrictif ;
- 5) Imagerie compatible [radiographie pulmonaire ou tomodensitometrie haute resolution (TDM-HR)].

Le diagnostic est certain devant l'existence des cinq critères ; en l'absence du critère 5, il est justifié d'obtenir confirmation par un test de provocation positif (ou test de re-exposition) et/ou des prélèvements histologiques.

Les principaux diagnostics différenciels sont les infections respiratoires (bactériennes, virales ou fongiques), l'asthme et les autres causes de PID.

#### 4.4.2 Formes cliniques

Le diagnostic clinique n'est pas différent de celui de l'adulte (2,9). On décrit classiquement trois formes (10) :

- la forme aiguë réalise un syndrome pseudo-grippal fébrile avec toux et dyspnée d'apparition semi retardée, 4 à 8 heures après le contact antigénique. Elle représente environ 25% des cas et est souvent confondue avec un asthme (11). Les râles crépitants, classiquement constants, peuvent être difficiles à percevoir chez le jeune enfant et le nourrisson. Les symptômes s'amendent habituellement en quelques jours, mais si l'exposition perdure, les épisodes récidivent sans phénomène de tolérance, et ont tendance à s'aggraver avec une altération de l'état général. Des formes suraiguës, brutales ou d'aggravation dramatique en quelques jours, parfois fatales, ont été décrites chez l'enfant (12).

- la forme subaiguë, dans laquelle la dyspnée, d'aggravation progressive en quelques semaines, et l'altération de l'état général sont au premier plan. S'associent une toux plus ou moins productive et parfois une fièvre, plus souvent une fébricule. La relation avec l'exposition est moins flagrante que dans la forme aiguë, mais les signes s'accentuent souvent au contact antigénique. Ici aussi les râles crépitants sont présents. L'évolution peut se faire en quelques semaines ou années vers un tableau d'insuffisance respiratoire grave, parfois mortelle (13). Cette présentation est la plus commune chez l'enfant et représente 35 à 50% des PHS. Le retard diagnostique des formes aiguës peut entraîner des formes subaiguës graves.

- la forme chronique évolue à bas bruit, en plusieurs années vers une insuffisance respiratoire chronique par fibrose pulmonaire. Les symptômes sont plus atypiques : toux, dyspnée, expectoration, oppression thoracique avec sifflements, altération de l'état général. Les signes bronchiques (sibilants, expectorations) ne sont pas exceptionnels. Des signes d'insuffisance respiratoire chronique (hippocratisme digital) devront également être recherchés. Ces formes se retrouvent essentiellement dans la PHS aviaire ou la PHS aux plumes d'oies (9,14).

#### 4.4.3 Enquête environnementale

#### **▶** Interrogatoire

La première étape consiste à identifier un antigène causal par un interrogatoire minutieux effectué par un clinicien expérimenté pour détecter une exposition à un antigène. Les différentes sources d'exposition dans l'environnement domestique, scolaire et extra-scolaire de l'enfant doivent faire l'objet d'une évaluation méticuleuse notamment lorsqu'elles précèdent la survenue de symptômes respiratoires. Il est crucial de pouvoir se référer à une liste complète et facile à comprendre de causes rares ou nouvellement identifiées de PHS qui peuvent également être fournies au patient pour identifier une circonstance étiologique (Annexes 3 et 4).

#### ► Sources antigéniques (Annexe 3)

Les microorganismes représentent les antigènes les plus souvent impliqués dans la PHS. Des substances protéiques animales (notamment d'origine aviaire), végétales ou des agents chimiques peuvent être également en cause. Chez l'enfant, 3 étiologies résument la quasi-totalité des cas publiés :

- la PHS d'origine aviaire liée à des oiseaux d'agrément présents au domicile (antigènes de protéines aviaires ou de mucines intestinales) : pigeons, colombes ou oiseaux exotiques tels que perruches, perroquets etc. Des pigeons sauvages (dits pigeons de ville) peuvent aussi être incriminés

(15). L'étiologie aviaire est de loin la plus fréquente puisqu'elle représente près des deux tiers des causes de PHS. Enfin, des cas liés à des plumes d'oie dans un duvet ont été rapportés (16).

- la PHS liée à un environnement agricole, qualifiée parfois de forme pédiatrique de "poumon de fermier". Elle survient chez des enfants exposés, généralement en milieu de production laitière ou d'élevage, ou lorsqu'il y a stockage de fourrages et/ou de céréales susceptibles d'être contaminés par des moisissures.

- la PHS provoquée par l'exposition à des moisissures domestiques liées au développement de microorganismes fongiques, parfois de levures dans les habitats "insalubres"(17). A l'échelle planétaire, la plus fréquente des PHS liées aux moisissures domestiques est la "fièvre d'été". Elle survient presque exclusivement au Japon où elle est la forme la plus fréquente de PHS de l'enfant (18,19) notamment dans l'ouest du pays où les étés sont chauds et humides, favorisant le développement des microorganismes. Elle est cependant exceptionnelle en France.

Le poumon des jacuzzis (ou « hot tub lung »), de plus en plus fréquent chez l'adulte, peut également affecter les enfants (20). Cette PHS est due à une mycobactérie (*Mycobacterium avium intracellulare*) qui se développe dans les circuits d'alimentation et d'évacuation d'eau et dans les filtres des jacuzzis. Elle est un peu particulière dans la mesure où la mycobactérie est retrouvée de façon constante dans le poumon des sujets atteints. On décrit également des PHS liés à l'exposition à des climatiseurs ou des humidificateurs contaminés par des micro-organismes.

D'autres étiologies de PHS sont plus rares. Le méthotrexate et la minocyline ont été associés à une PHS (21,22). Plus récemment, un cas de PHS lié à l'utilisation de talc a été rapporté (23). Des cas de PHS vraisemblablement liées à l'exposition aux poils de chat et de chien ont également été décrits chez 8 enfants (1,24). Cette forme n'a jamais été rapportée chez l'adulte.

Tout comme chez l'adulte, la source antigénique n'est parfois pas retrouvée. On estime à environ 5% les cas de PHS de l'enfant pour lesquelles aucune cause n'a pu être mise en évidence.

#### **►** Enquête environnementale

En pratique, certaines situations restent difficiles à élucider. C'est le cas par exemple d'une pneumopathie infiltrante lymphocytaire, compatible avec une PHS chez un enfant qui a priori n'est pas exposé. Il faudra alors évoquer la possibilité d'une étiologie rare de PHS à l'aide d'un interrogatoire averti, basé sur une liste extensive des étiologies répertoriées (**Annexes 3 et 4**). Une visite au domicile du patient par un personnel formé (médecin, technicien spécialisé) pourra également être réalisée. Elle comprend généralement une enquête environnementale et des

prélèvements microbiologiques et des recherches immunologiques spécifiques de l'environnement du patient (25,26). Néanmoins, le recours à ce type d'enquêtes environnementales n'est pas disponible dans tous les centres hospitaliers et peut être à la charge de la famille.

#### ► Sérologie ou recherche de précipitines sériques

Les précipitines sont des immunoglobulines, majoritairement de type IgG, présentes dans le sérum du malade, qui, sur des supports adaptés, précipitent en présence de l'antigène responsable de la maladie. Leur existence témoigne de la mise en jeu de mécanismes immunologiques à médiation humorale.

La valeur diagnostique des précipitines est diversement appréciée, avec des chiffres de sensibilité et de spécificité très variables et ceci pour deux raisons principales (27–29):

- les techniques sont très nombreuses, et pas toujours standardisées ;
- les panels d'antigènes, variables, ne sont pas forcément représentatifs de l'exposition.

Parmi les cas de PHS rapportés chez l'enfant, les précipitines sériques sont positives dans près de 90% des cas.

La méthode ELISA est la technique la plus largement utilisée, car sa réalisation est relativement facile et son interprétation standardisée. Les techniques d'immuno-diffusion sont encore utilisées mais nécessitent des opérateurs expérimentés. Lorsque ce test est réalisé dans des laboratoires experts, qui travaillent au contact d'équipes cliniques expérimentées, sa valeur diagnostique est bonne et sa capacité à discriminer la PHS des autres pneumopathies infiltrantes diffuses chez l'adulte est élevée (30).

#### **▶** Tests de provocation respiratoire

Ils ont pour but de confirmer le lien de causalité entre l'antigène suspecté et la PHS. Ils ne sont plus recommandés actuellement à titre systématique, d'autant que leurs techniques et leurs résultats ne sont pas standardisés. Ces tests ne sont positifs que dans un peu plus de 50% des cas de PHS de l'enfant (31). Une provocation réaliste, prudente, qui consiste à réexposer le sujet à l'agent suspecté dans son environnement naturel ou à des extraits disponibles dans le commerce, peut, au cas par cas, être proposée notamment lorsque l'agent causal n'est pas clairement identifié ou que la biopsie pulmonaire n'est pas réalisable ou non contributive (32,33). On considère alors que le test est positif s'il existe une diminution de la capacité vitale forcée (CVF) de plus de 15% et du TLCO de plus de 20% ou une récidive de symptômes cliniques (désaturation, hyperthermie, toux, dyspnée) et de signes radiologiques (apparition d'infiltrats radiologiques) (33).

Ces tests de provocation respiratoire ne sont pas considérés comme dangereux mais une surveillance clinique rapprochée est cependant nécessaire lors de leur réalisation (3).

#### 4.4.4 Autres examens complémentaires (Annexe 5)

#### ► LBA

Il s'agit d'un élément clé du diagnostic. Chez l'enfant comme chez l'adulte, il révèle de façon constante une alvéolite lymphocytaire (9,34). Son absence permet d'éliminer le diagnostic avec une très haute sécurité.

La cellularité totale, qui est classiquement augmentée, concerne surtout les lymphocytes, mais également les autres lignées. La formule normale du LBA chez l'enfant est rappelée en annexe 5. La lymphocytose est caractérisée par un taux >30% ou >20% chez l'adolescent fumeur. Dans les formes aiguës, le profil cellulaire varie avec le délai entre la dernière exposition et le LBA. Les polynucléaires neutrophiles augmentent durant les premières heures et on peut alors observer une formule panachée (35). Les macrophages, dont le nombre absolu est normal ou légèrement augmenté, sont souvent hypodenses.

L'alvéolite lymphocytaire n'est pas spécifique et peut être présente dans d'autres maladies pulmonaires de l'enfant ainsi que chez des sujets indemnes de toute affection mais exposés. Cette alvéolite lymphocytaire persiste pendant des mois voire des années, notamment lorsque l'exposition se poursuit, ce qui en fait un outil diagnostique rétrospectif de premier ordre. L'étude des souspopulations lymphocytaires (rapport CD4/CD8) n'est pas très contributive (9,34). Dans les séries publiées, il est en général diminué (< 1) dans les cas de PHS mais très variable d'un patient à un autre.

#### **Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)**

Chez le nourrisson et l'enfant, l'exploration les EFR participent à l'évaluation de la sévérité de la PHS.

La première EFR devrait se situer dans le délai le plus court possible après le diagnostic, si l'état de l'enfant le permet. Il est alors possible d'évaluer de manière objective les conséquences fonctionnelles de la pathologie.

Il existe généralement un trouble ventilatoire restrictif avec une réduction des volumes pulmonaires et une diminution de la compliance (1,9,16,17,31,34,36–42). Une obstruction bronchique distale est également usuelle. Dans les cas de PHS pédiatriques rapportés, la CVF et le volume expiré maximal par seconde (VEMS) étaient respectivement en moyenne à 47% et 50% des valeurs théoriques. L'anomalie fonctionnelle la plus sensible est la diminution du TLCO. Elle est

anormale dans environ 40% des cas. En cas d'éviction antigénique, les volumes et les débits peuvent se normaliser et l'hypoxie disparaître en quelques semaines. La diminution du TLCO en revanche persiste généralement plusieurs mois (36).

De nouveaux outils, plus sensibles et plus faciles d'utilisation chez l'enfant, sont en cours d'évaluation dans différentes pathologies pulmonaires, au premier rang desquels l'indice de clairance pulmonaire (LCI). Le LCI est un examen sensible pour identifier une atteinte bronchique distale (43). Dans une étude récente, près de la moitié des enfants présentant une PHS avaient un LCI anormal alors que leur spirométrie était normale dans plus de 90% des cas (39).

Dans les formes chroniques séquellaires, on note un trouble ventilatoire restrictif en cas de pneumopathie interstitielle fibrosante. L'altération du TLCO, présente à tous les stades de la maladie, constitue un indicateur diagnostique constant.

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

#### **▶** Imagerie

#### Radiographie thoracique

La radiographie thoracique est indiquée en première intention. Elle est réalisée de face, sans incidence complémentaire. Elle peut montrer dans les formes aiguës des opacités en verre dépoli bilatérales, diffuses ou prédominant dans les régions périhilaires et basales et/ou un syndrome micronodulaire. Les images réticulaires sont plus rares. La radiographie thoracique est cependant normale dans 15 à 20 % des PHS aiguës (44). Le recours à la radiographie thoracique est souvent suffisant chez l'enfant pour le suivi de la PHS. Dans les formes chroniques séquellaires, l'aspect classique est celui d'une fibrose avec perte de volume.

#### Tomodensitométrie thoracique

La TDM-HR thoracique est l'examen d'imagerie de référence dans l'évaluation d'une PHS. Des exemples de TDM sont présentés en **Annexe 5**. Elle est realisée generalement sans injection intra-veineuse de produit de contraste. Si des anomalies hilaires ou médiastinales sont suspectées à la radiographie, une injection est réalisée. La TDM-HR est anormale dans près de 98% des cas. La connaissance des aspects TDM de la PHS de l'enfant repose sur les descriptions issues de cas cliniques isolés ou groupés et de plusieurs études consacrées aux aspects radiologiques des PID de l'enfant (45,46). Rien ne permet de les distinguer de celles de l'adulte.

Dans les formes aiguës, on observe des plages en verre dépoli bilatérales dans 75 à 90% des cas, qui prédominent généralement dans les regions péri-hilaires et basales, associées à des micronodules flous, de type centrolobulaire, qui peuvent être disséminés dans l'ensemble des champs pulmonaires. Les plages en verre dépoli sont généralement hétérogènes et leur contour prend parfois un aspect en carte de géographie, qui est évocateur du diagnostic quand il est associé aux micronodules. L'hyperdensité parenchymateuse peut aussi se traduire par des condensations alvéolaires (2,47), habituellement basales. Il existe fréquemment au sein du verre dépoli des hyperclartés, qui donnent un aspect en mosaïque, très évocateur du diagnostic (48).

Dans les formes chroniques, on peut observer des opacités réticulaires, des images kystiques parfois regroupées en "rayon de miel" dans les bases, associées à des signes de rétraction. Dans ces formes chroniques, lorsque l'exposition persiste, on observe fréquemment des opacités en verre dépoli et/ou des micronodules qui témoignent d'une maladie "active" sur un fond de maladie chronique (9). L'existence de kystes ou de lésions emphysémateuses, classiques bien que rares chez l'adulte, ne semble pas être décrite chez l'enfant.

#### **▶** Prélèvements histologiques

Bien que sa rentabilité diagnostique soit proche de 100%, le recours à la biopsie pulmonaire reste exceptionnel chez l'enfant du fait des risques de complications per et post opératoire et celle-ci n'a été réalisée que dans moins de 20% des cas publiés de PHS de l'enfant. Les prélèvements obtenus par chirurgie vidéo-assistée étant en général de taille suffisante, cette technique remplace progressivement les biopsies pulmonaires chirurgicales par thoracotomie. Chez le grand enfant, une biopsie transbronchique peut aussi être discutée.

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

#### **▶** Echographie cardiaque

Cet examen peut être effectué dans les formes sévères de PHS en cas de suspicion d'hypertension pulmonaire associée. En cas d'anomalie, il peut être complété par un cathétérisme cardiaque pour la mesure des pressions pulmonaires. Le suivi doit se faire en collaboration avec les cardio-pédiatres.

#### 4.5 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit être faite dans un environnement préservé et de préférence en présence des deux parents.

#### Elle comprend:

- L'explication du diagnostic et des différents résultats paracliniques
- L'information sur la maladie et la sévérité de l'atteinte actuelle
- L'information sur la nécessité d'une éviction antigénique immédiate et complète
- L'information sur la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire et le suivi régulier

#### 5 Prise en charge thérapeutique

#### 5.1 Objectifs

- Améliorer les symptômes et/ou la tolérance à l'effort
- Améliorer la fonction respiratoire
- Prévenir les récidives de la maladie par le maintien d'une éviction antigénique
- Prévenir l'évolution vers une forme chronique de PHS
- Assurer l'éducation du patient et de ses parents

#### 5.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire, coordonnée par un centre de référence ou un centre de compétences de la filière RespiFIL, en relation étroite avec le service de pneumopédiatrie ou de pédiatrie de proximité du domicile du patient. Elle se fait en collaboration avec le pédiatre ou le médecin traitant du patient. Les professionnels impliqués sont listés dans le chapitre 4.2.

#### 5.3 Prise en charge thérapeutique

Il n'existe aucun essai thérapeutique randomisé récent dans la PHS que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant. Le traitement repose principalement sur l'éviction antigénique et sur la corticothérapie dans les formes sévères.

#### **5.3.1** Eviction antigénique

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

#### **5.3.2** Corticothérapie

Les formes sévères sont définies par une aggravation importante des paramètres fonctionnels (CVF ou TLCO) ou cliniques notamment lorsqu'il existe une polypnée ou une nécessité d'oxygénothérapie. Dans ces formes, l'usage est de prescrire une corticothérapie de 0,5 à 1 mg/kg/jour pendant plusieurs semaines. Ponctuellement, des posologies et des durées beaucoup plus élevées ont été prescrites, notamment avec l'utilisation de bolus intraveineux (49), mais il n'y a pas de recommandation officielle.

Dans les formes aiguës non graves de PHS, les corticoïdes agissent rapidement sur les symptômes mais ne modifient pas l'évolution. Un seul essai thérapeutique randomisé versus placebo, en double aveugle, a été publié chez l'adulte il y a plus de 25 ans (50). Les résultats ont montré une amélioration plus rapide chez les sujets traités mais pas de bénéfice des corticoïdes à moyen et long terme. Cependant, malgré l'absence de preuve formelle de l'efficacité de la corticothérapie, parmi les cas publiés de PHS de l'enfant, les auteurs avaient recours à une corticothérapie orale ou intraveineuse dans près de trois quarts des cas. Les formes sévères restant assez rares chez l'enfant, une telle fréquence d'utilisation est discutable. De plus, la corticothérapie ne doit en aucun cas être une alternative à la suppression de la source antigénique quand celle-ci est identifiée : en effet, son utilisation peut entraîner une amélioration clinique conduisant le sujet à poursuivre l'exposition, ce qui est souvent le cas chez l'adulte, notamment les fermiers ou des éleveurs de pigeons.

#### **5.3.3** Autres immunosuppresseurs

Certains auteurs ont rapporté l'utilisation d'immunosuppresseurs (hydroxychloroquine, azathioprine ou ciclosporine) lorsqu'aucune amélioration n'était obtenue après 2 à 3 mois de corticothérapie ou lorsqu'il existait une rechute (1). L'utilisation de ces traitements immunosuppresseurs n'a fait l'objet d'aucun essai thérapeutique et doit donc être discutée au cas par cas. Dans la PHS chronique de l'adulte, sur une série rétrospective, les immunosuppresseurs ne n'avaient qu'un effet très modeste sur la fonction respiratoire (51). Par ailleurs, il convient dans ces formes résistantes aux corticoïdes de rechercher un diagnostic différentiel, au premier rang desquels une autre cause de PID.

#### 5.4 Mesures associées, éducation thérapeutique et modification du mode de vie

Dans les formes sévères justifiant d'un traitement médicamenteux, des mesures complémentaires sont nécessaires telles que celles associées à la corticothérapie (prophylaxie de la pneumocystose, supplémentation calcique et potassique, prise en charge diététique), et des mesures générales telles qu'une mise à jour du calendrier vaccinal, et une éviction des facteurs de risque respiratoires tels que le tabagisme passif. La prise en charge des patients présentant une PHS peut s'avérer bien plus contraignante notamment lorsqu'elle implique un changement complet de l'environnement pour soustraire définitivement l'enfant à l'exposition déclenchante. Dans certaines situations, ceci nécessite un placement en centre de soins climatique. Lui et sa famille doivent bénéficier d'une éducation thérapeutique réalisée par une équipe soignante expérimentée pour adapter le mode de vie de la famille aux contraintes de la maladie. Une prise en charge sociale est aussi nécessaire (affection de longue durée, allocation enfant handicapé, prise en charge de séjour en centre climatique...).

#### 5.5 Recours aux associations de patients

Les PHS sont des maladies rares chez l'enfant et il n'existe pas d'association spécifique à cette pathologie chez l'enfant. Plusieurs associations de patients existent pour la PID. Leur liste est disponible sur le site <a href="https://www.respirare.fr">www.respirare.fr</a>.

#### 6 Suivi

#### 6.1 Objectifs

Tous les patients doivent avoir accès à un centre de référence/compétences expérimenté dans le diagnostic, le traitement et le suivi, qui est multidisciplinaire.

Le but du suivi des enfants atteints de PHS vise à s'assurer de la régression des symptômes et à gérer la diminution progressive et l'arrêt des éventuels médicaments prescrits. Le suivi a pour objectifs d'identifier et traiter les épisodes d'exacerbations et de rechutes, de maintenir une fonction respiratoire normale, mais également de surveiller et limiter l'apparition possible d'effets secondaires liés aux thérapeutiques mises en place, et de veiller au respect des mesures d'éviction.

#### **6.2** Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire, coordonnée par un centre expert de la filière RespiRare, autant que possible en relation étroite avec le service de pédiatrie de proximité du domicile du patient et avec le pédiatre ou le médecin traitant du patient. Les professionnels impliqués sont listés dans le chapitre 3.2.

#### **6.3** Rythme et contenu des consultations

Les éléments du suivi sont résumés en Annexe 6.

#### 6.3.1 Clinique

Le suivi peut être réalisé au cours de consultations ou d'hospitalisations. La fréquence de ce suivi dépend de la gravité initiale, de l'état clinique, et des thérapeutiques utilisées. Un travail en réseau avec les correspondants libéraux ou hospitaliers est nécessaire pour faciliter la vie de l'enfant et de son entourage.

L'interrogatoire recherche notamment la survenue d'exacerbations respiratoires et évalue la tolérance respiratoire au repos et à l'effort. L'adhésion à l'éviction antigénique doit être évaluée régulièrement.

L'examen clinique doit être complet à chaque consultation. Il comprend la mesure du poids, de la taille, de la fréquence respiratoire, de la SpO2, de la pression artérielle et la recherche d'un hippocratisme digital. L'insuffisance respiratoire est recherchée de même que la recherche d'une insuffisance cardiaque secondaire à une HTAP chez les patients les plus sévères.

#### 6.3.2 Imagerie

Le suivi évolutif est généralement effectué par la radiographie thoracique dont la fréquence dépend de la gravité initiale, de l'état clinique, et des thérapeutiques utilisées. Pour des raisons de radioprotection, les TDM-HR ne sont réalisées que devant une aggravation clinique inexpliquée et/ou si les résultats attendus aboutissent à une modification de la prise en charge du patient. Elles sont effectuées généralement sans injection de produit de contraste. Elles évaluent l'évolution de l'extension de chacune des lésions élémentaires, leur migration éventuelle et l'apparition de signes de fibrose pulmonaire telles que des bronchectasies ou bronchiolectasies par traction, des zones de distorsion de l'architecture pulmonaire et l'apparition de lésions kystiques disposées en "rayon de miel".

#### 6.3.3 EFR, mesure des échanges gazeux

Le suivi fonctionnel respiratoire peut être réalisé aussi souvent que nécessaire en fonction de l'évolution de la pathologie. Il permet un suivi évolutif avec appréciation de l'efficacité thérapeutique et une évaluation de la croissance pulmonaire.

Chez les patients bénéficiant d'une supplémentation en oxygène, une surveillance par oxymétrie nocturne est recommandée. Au stade d'insuffisance respiratoire chronique, une surveillance gazométrique est indiquée. Une hypoxémie à l'effort doit être recherchée tous les ans à tous les 2 ans ou en cas de modification thérapeutique. Ces épreuves d'effort sont réalisées lorsque l'âge de l'enfant le permet (test de marche de 6 minutes ou épreuve d'effort cardio-respiratoire).

#### 6.4 Suivi des thérapeutiques

En cas de traitement par corticostéroïdes prolongés et/ou immunosuppresseurs, il conviendra également de contrôler régulièrement leur tolérance sur le plan biologique (NFS, bilan hépatique, bilan rénal).

#### 7 Annexes

#### 7.1 Annexe 1 : Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Thibaud Soumagne, pneumologue, CHU de Besançon, et par le Dr Nadia Nathan, pneumopédiatre, Hôpital Armand Trousseau, Paris, Centre de référence des maladies respiratoires rares (RespiRare).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

#### Rédacteurs

- Dr Thibaud Soumagne, Pneumologue, CHU de Besançon
- Pr Jean-Charles Dalphin Pneumologue, CHU de Besançon
- Dr Marie-Laure Dalphin, Pneumopédiatre, CHU de Besançon
- Dr Nadia Nathan, Pneumopédiatre, Hôpital Armand Trousseau, Paris
- Melle Laura Downham, chargée de mission, Hôpital Armand Trousseau, Paris

#### Relecteurs

- Pr Annick Clement, Pneumopédiatre, Hôpital Armand Trousseau, Paris
- Pr Ralph Epaud, Pneumopédiatre, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil
- Pr Lisa Giovannini Chami, Pneumopédiatre, CHU Lenval, Nice
- Dr Stéphanie Wanin, Pneumopédiatre, Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr Chiara Sileo, Radiopédiatre, Hôpital Armand Trousseau, Paris
- Pr Aurore Coulomb, Anatomopathologiste, Hôpital Armand Trousseau, Paris
- Dr Gabriel Reboux, Mycologue/parasitologue, CHU de Besançon
- Pr Agnes Hamzaoui, Pneumologue, Hôpital Abderrahmen Mami, Ariana, Tunisie
- Dr Sophie Leyronnas, Pédiatre, Paris
- Monsieur et Madame Lucas, parents de patient
- Mme Yaelle Castellana, Association Française des Pneumopathies Interstitielles de l'Enfant (AFPIE)

#### Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur la pneumopathie d'hypersensibilité de l'enfant ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le le site internet du (des) centre(s) de référence.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

# 7.2 Annexe 2 : Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

Le centre de référence des maladies rares de l'enfant **RespiRare** est multi-site. Il comprend les centres suivants (coordonées complètes disponibles sur : <a href="https://www.respirare.fr">www.respirare.fr</a>)

Site				
coordonnateur	Paris – Hôpital Trousseau			
Sites	Créteil - Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil			
constitutifs	Paris – Hôpital Necker-Enfants malades			
	Angers – Centre Hospitalier Universitaire			
	Besançon – Centre Hospitalier Universitaire – Hôpital Jean Minjoz			
	Bordeaux – Centre Hospitalier Universitaire – Groupement Hospitalier Pellegrin			
	Brest – Centre Hospitalier Régional Et Universitaire – Hôpital Morvan			
	Caen – Centre Hospitalier Universitaire			
	Clermont-Ferrand – Centre Hospitalier Universitaire d'Estaing			
	Dijon – Hôpital le Bocage Centre Hospitalier Universitaire			
	Grenoble – Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes – Hôpital Couple Enfant			
	Lille – Centre Hospitalier Régional Universitaire – Hôpital Jeanne de Flandre			
	Limoges – Centre Hospitalier Universitaire – Hôpital de la mère et de l'enfant			
	Lyon – Hôpital Femme Mère Enfant			
	Marseille – Hôpital la Timone Enfants			
Centres de	Montpellier – Centre Hospitalier Universitaire – Hôpital Arnaud de Villeneuve			
	Nancy – Centre Hospitalier Universitaire - Hôpitaux de Brabois			
compétence	Nantes – Centre Hospitalier Universitaire – Hôtel Dieu			
	Nice – Hôpitaux Pédiatriques de Nice – Centre Hospitalier Universitaire - Lenval			
	Paris – Hôpital Cochin			
	Paris – Hôpital Bicêtre			
	Paris – Hôpital Robert Debré			
	Poitiers – Centre Hospitalier Universitaire			
	Reims – American Memorial Hospital			
	Rennes – Centre Hospitalier Universitaire – Site Hôpital sud			
	Réunion – Saint-Denis - Centre Hospitalier Universitaire – Site Félix Guyon			
	Réunion – Saint-Pierre – Centre Hospitalier Universitaire – Site sud			
	Rouen – Centre Hospitalier Universitaire - Hôpital Charles Nicole			
	Strasbourg – Centre Hospitalier Universitaire - Hôpital Hautepierre			
	Toulouse – Centre Hospitalier Universitaire - Hôpital des enfants			
	Tours – Centre Hospitalier Universitaire - Hôpital Clocheville			

Plusieurs associations de patients existent. Leur liste est disponible sur le site <u>www.respirare.fr</u>.

AFPIE	Association française des pneumopathies interstitielles de l'enfant www.pneumopathie-interstitielle.fr		
	« Association Respirer c'est Grandir » <a href="https://www.facebook.com/Respirarebelleherbe">https://www.facebook.com/Respirarebelleherbe</a>		
Aliance maladies rares	« Alliance maladies rares » <a href="http://www.alliance-maladies-rares.org/">http://www.alliance-maladies-rares.org/</a>		
Maladies Rares Info Services	« Maladies rares info services » <a href="http://www.maladiesraresinfo.org/">http://www.maladiesraresinfo.org/</a>		

## 7.3 Annexe 3 : Principales pneumopathies d'hypersensibilité rencontrées chez l'enfant

Pneumopathies d'hypersensibilité de type agricole

Dénomination	Réservoir antigénique habituel	Antigènes		
Maladie du poumon de fermier		Actinomycètes thermophiles: - Saccharopolyspora (S) rectivirgula - Thermoactinomyces (T) vulgaris, T. sacchari, T. viridis - Micropolyspora faeni  Micromycètes: - Aspergillus sp., A. umbrosus - Candida albicans - Absidia corymbifera (= Lichtheimia corymbifera) - Penicillium brevicompactum, - Penicillium olivicolor - Eurotium amstelodami - Wallemia sebi		
Poumon de compost	Compost (fabrication ou utilisation)	Aspergillus fumigatus		
Maladies des éleveurs d'oiseaux	Déjections, sérums d'oiseaux, (pigeons, poules, dindons, oies)	Protéines aviaires (IgA) Mucines intestinales Immunoglobulin lambda like polypeptide-1 (IGLL1), Proteine E (ProE)		

Pneumopathies d'hypersensibilité "domestiques"

Theumopathies a hypersensibilite admissibles					
Dénomination	Réservoir antigénique habituel	Antigènes présumés			
Alvéolites aviaires domestiques	Tourterelles, perruches, inséparables, perroquets, colombes, canaris, plumes d'oie ou de canard dans les oreillers ou duvets	Mucines intestinales			
	Système de climatisation et/ou d'humification, ou système de ventilation ou de chauffage par air pulsé	T. vulgaris, S. rectivirgula			
Alvéolites dues à diverses moisissures domestiques	Moisissures se développant dans les toits, les sous-sols, les caves, les salles de bain et dans toute zone confinée, humide et mal ventilée  Circonstances aggravantes fréquentes : inondation, fuites d'eau				
Fièvre d'été (Japon)	Poussières de maison	Cryptococcus albidus			
Poumon des jacuzzis	Microorganismes se développant dans les filtres et circuit d'eau	Mycobacterium avium intracellulare complexe ou MAC			

# 7.4 Annexe 4 : Proposition d'un questionnaire-type pour l'identification d'une exposition (adapté de Vasakova et al. (33))

#### **Environnement domestique:**

Votre domicile ou le lieu de scolarisation de votre enfant comporte/a comporté un des éléments mentionnés ci-dessous ? Cochez la case si oui.

	OUI
Inondation dans le bâtiment	
Présence de fuites d'eau	
Moisissures visibles ou odeur de moisi	
Présence d'un climatiseur ou d'un humidificateur	
Piscine d'intérieur, jacuzzi, sauna	
Vieux tapis non entretenus	
Filtres à air/VMC non entretenus	
Système de ventilation	
Sources de chaleur (cheminée, poêle) non entretenues	
Bâtiment isolé thermiquement	
Fientes d'oiseaux sur les rebords de fenêtre et le patio	
Nids d'oiseaux dans le grenier	

Avez-vous des anim	1911 <b>v</b> 9	
		ez-vous / aviez-vous et pendant combien de temps (de XX à XX)
	de	à
	de	à
Votre enfant prend Si OUI, lesquels ?	t-il des méd	licaments ?
Sources d'expositio	n potentielle	es (lieu d'habitation, de scolarisation, de loisirs, voisinage)
-	ofession (inc	diquer la profession des 2 parents et des personnes vivant sous
le même toit)		
Parent 1		
Parent 2		
Autre personne (pr	éciser)	

Si votre enfant (ou vous-même) a (avez) été exposé de manière répétée à un des éléments mentionnés ci-dessous, cochez la case correspondante :

Exposition	Enfant	Parent	Exposition	Enfant	Parent
Bovins			Fromage		
Chevaux			Farine (en vrac)		
Animaux à fourrure			Café/thé (en vrac)		
Oiseaux			Champignons		
Plumes ou duvet d'oiseaux			Huile essentielles		
Farine de poisson			Malt		
Insecticides, fertilisants			Viande		
Produits de nettoyage industriels			Coton		
Isocyanates			Poussière de bois		
Berylium			Liège		
Baryum			Talc		
Cobalt			Colorants, teintures		
Etain			Ciment		
Fer			Carreaux de céramique		
Aluminium			Huile de coupe (métaux)		
Chrome			Sauna/jacuzzi		
Mica			Argile, argile de potier		
Silice			Foin humide		
Amiante					
Charbon					

Dans les semaines précédant l'apparition des symptômes votre enfant a / vous avez plusieurs fois... ? Cochez la case appropriée :

	OUI
attiré des oiseaux (par exemple, les oiseaux se nourrissant,	
photographiant)?	
utilisé des couettes en plumes, des oreillers, des couvertures, des vestes?	
nettoyé des plumes et/ou des excréments d'oiseaux ?	
nettoyé des cages d'oiseaux	
nourri des animaux avec du foin?	
visité des endroits avec des oiseaux, des nids, des moisissures,	
des granges, des poulaillers ou des écuries?	
utilisé des sprays pour les cheveux?	
changé des tapis ou du parquet à la maison?	
observé/réparé des fuites d'eau sous l'évier de la cuisine ou au sous-sol?	
été en contact avec un climatiseur/humidificateur	
utilisé un spa, un sauna ou un jacuzzi?	
ramassé ou trié les déchets?	
changé vos habitudes personnelles ou le lieu de votre séjour ?	

#### 7.5 Annexe 5 : Examens complémentaires

#### Liste des principaux examens complémentaires de la démarche étiologique des PHS

Exame	ens complémentaires	Commentaire		
IMAGERIE	Radiographie thoracique	En 1 <sup>ère</sup> intention		
PULMONAIRE	Scanner thoracique	Cf exemples ci-dessous		
FONCTION	Gaz du sang artériel ou capillaire artérialisé	Si possible		
RESPIRATOIRE	EFR	Si l'âge le permet		
	Test de marche de 6 min	Si l'âge le permet		
EMPLOSCODIE	Cytologie avec phénotypage lymphocytaire (dont ratio CD4/CD8)	Cf cellularité normale du LBA chez l'enfant		
FIBROSCOPIE BRONCHIQUE AVEC LBA*	Analyse microbiologique (PCR virales, et bactéries atypiques, examen direct et cultures bactériennes, fogiques, mycobactériennes)	Eliminer une pathologie infectieuse		
SEROLOGIES	Poumon d'origine domestique Poumon de fermier Poumons d'éleveurs d'oiseaux (aviaire) Humidificateur, compost	Recherche de précipitines		
TEST DE	Ou test de ré-exposition en milieu			
PROVOCATION	hospitalier avec mesure des EFR			
BIOPSIE PULMONAIRE	Pulmonaire (chirurgicale par thoracoscopie ou thoracotomie, voire transbronchique)	Avec inclusion en paraffine pour analyse histologique		
EXPLORATION	Échographie cardiaque	Recherche d'HTAP		
CARDIAQUE	Cathétérisme cardiaque droit	Si HTAP		

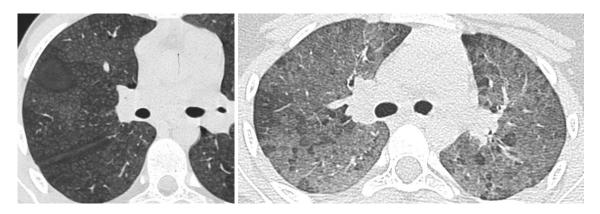
#### Valeurs normales du lavage broncho-alvéolaire chez l'enfant

	Clement et al.	Ratjen et	Midulla et al.	Tessier et
	1987 (52)	al.1994 (53)	1995 (54)	al.1996 (55)
Cellularité totale (x10 <sup>4</sup> cellules/ mL)	25,5±13.6	10,3±11,1	59,9±32,9	35,1±18,4
Macrophages (%)	89,7±5,2	81,2±12,7	86±7,8	89,9±5,5
Lymphocytes (%)	8,7±4,6	16,2±12,4	8,7±5,8	8,9±5,6
Polynucléaires neutrophiles (%)	1,3±0,9	1,9±2,9	5,5±4,8	1,2±1,2
Polynucléaires éosinophiles (%)	ND	$0,4\pm0,6$	$0,2\pm0,3$	0
CD4/CD8	ND	0,7	ND	ND

Données extraites de de Blic et al. 2013 (56)

Résultats exprimés en moyenne  $\pm$  déviation standard. ND : non déterminé.

#### Exemples de tomodensitométries d'enfants présentant des PHS



TDM-HR pour l'étude du parenchyme pulmonaire en coupes axiales chez un enfant de 11 ans. A gauche, forme aiguë de PHS: micronodules flous, de type centrolobulaire, disséminés. A droite, forme aiguë après une nouvelle exposition: plages en verre dépoli bilatérales et diffuses associées à des plages hypodenses responsables d'un aspect en mosaïque [Service de Radiologie de l'Hôpital Armand Trousseau, Paris, Pr H. Ducou le Pointe].

#### 7.6 Annexe 6 : Suivi indicatif des PHS de l'enfant

		Modalités du suivi
EXAMEN CLINIQUE	Poids, taille, FR, SaO2, TA, recherche d'hippocratisme digital	Tous les mois en début de traitement puis tous les 3 à 6
		mois ou 1 mois après chaque chagement de traitement
BILAN BIOLOGIQUE	NFS, Bilan hépatique, Bilan rénal, Glycémie, Potassium, Calcium, Vitamine D	Selon les thérapeutiques utilisées (corticothérapie au long cours, immunosuppresseurs)
IMAGERIE PULMONAIRE	Radiographie thoracique	Si aggravation clinique inexpliquée et/ou si les résultats attendus aboutissent à une
	Scanner thoracique sans injection de produit de contraste	modification de la prise en charge du patient (majoration, arrêt de traitement)
FONCTION RESPIRATOIRE	Gaz du sang artériel ou capillaire artérialisé	Au diagnostic, puis si hypoxémie persistante
	EFR	Tous les 3 à 6 mois en début de traitement puis tous les 6 mois à 1 an, ou si modification thérapeutique
	Test de marche de 6 min	Tous les ans à tous les 2 ans, et si modification thérapeutique
EXPLORATION CARDIAQUE	Échographie cardiaque	Si HTAP initiale

#### 8 Références bibliographiques

- 1. Buchvald F, Petersen BL, Damgaard K, Deterding R, Langston C, Fan LL, et al. Frequency, treatment, and functional outcome in children with hypersensitivity pneumonitis. Pediatr Pulmonol. 2011 Nov;46(11):1098–107.
- 2. Venkatesh P, Wild L. Hypersensitivity pneumonitis in children: clinical features, diagnosis, and treatment. Paediatr Drugs. 2005;7(4):235–44.
- 3. Fink JN, Ortega HG, Reynolds HY, Cormier YF, Fan LL, Franks TJ, et al. Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med. 2005 Apr 1;171(7):792–8.
- 4. Vece TJ, Fan LL. Interstitial Lung Disease in Children Older Than 2 Years. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol. 2010 Mar;23(1):33–41.
- 5. Nathan N, Taam RA, Epaud R, Delacourt C, Deschildre A, Reix P, et al. A national internet-linked based database for pediatric interstitial lung diseases: the French network. Orphanet J Rare Dis. 2012 Jun 15;7:40.
- 6. Ando M, Hirayama K, Soda K, Okubo R, Araki S, Sasazuki T. HLA-DQw3 in Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis induced by Trichosporon cutaneum. Am Rev Respir Dis. 1989 Oct;140(4):948–50.
- 7. Quirce S, Vandenplas O, Campo P, Cruz MJ, de Blay F, Koschel D, et al. Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper. Allergy. 2016;71(6):765–79.
- 8. Dalphin J-C, Gondouin A. Rare Causes and the Spectrum of Hypersensitivity Pneumonitis. In: Cottin V, Cordier J-F, Richeldi L, editors. Orphan Lung Diseases: A Clinical Guide to Rare Lung Disease [Internet]. London: Springer London; 2015. p. 457–72. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4471-2401-6\_29
- 9. Griese M, Haug M, Hartl D, Teusch V, Glöckner-Pagel J, Brasch F, et al. Hypersensitivity pneumonitis: lessons for diagnosis and treatment of a rare entity in children. Orphanet J Rare Dis. 2013 Aug 8;8:121.
- 10. Richerson HB, Bernstein IL, Fink JN, Hunninghake GW, Novey HS, Reed CE, et al. Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. Report of the Subcommittee on Hypersensitivity Pneumonitis. J Allergy Clin Immunol. 1989 Nov;84(5 Pt 2):839–44.
- 11. Griese M, Haug M, Brasch F, Freihorst A, Lohse P, von Kries R, et al. Incidence and classification of pediatric diffuse parenchymal lung diseases in Germany. Orphanet J Rare Dis. 2009 Dec 12;4:26.
- 12. Krasnick J, Patterson R, Stillwell PC, Basaran MG, Walker LH, Kishore R. Potentially fatal hypersensitivity pneumonitis in a child. Clin Pediatr (Phila). 1995 Jul;34(7):388–91.
- 13. Vergesslich KA, Götz M, Kraft D. [Bird breeder's lung with conversion to fatal fibrosing alveolitis]. Dtsch Med Wochenschr 1946. 1983 Aug 19;108(33):1238–42.

- 14. Tsanglao WR, Nandan D, Chandelia S, Bhardwaj M. Chronic Hypersensitivity Pneumonia due to Pigeon Breeders Disease. Indian Pediatr. 2017 Jan 15;54(1):55–7.
- 15. du Marchie Sarvaas GJ, Merkus PJ, de Jongste JC. A family with extrinsic allergic alveolitis caused by wild city pigeons: A case report. Pediatrics. 2000 May;105(5):E62.
- 16. Jordan LE, Guy E. Paediatric feather duvet hypersensitivity pneumonitis. BMJ Case Rep. 2015 Jun 25;2015.
- 17. Hogan MB, Patterson R, Pore RS, Corder WT, Wilson NW. Basement shower hypersensitivity pneumonitis secondary to Epicoccum nigrum. Chest. 1996 Sep;110(3):854–6.
- 18. Nakajima A, Saraya T, Mori T, Ikeda R, Sugita T, Watanabe T, et al. Familial summer-type hypersensitivity pneumonitis in Japan: two case reports and review of the literature. BMC Res Notes. 2013 Sep 13;6:371.
- 19. Asai N, Kaneko N, Ohkuni Y, Aoshima M, Kawamura Y. Familial Summer-type Hypersensitivity Pneumonitis: A Review of 25 Families and 50 Cases in Japan. Intern Med Tokyo Jpn. 2016;55(3):279–83.
- 20. Embil J, Warren P, Yakrus M, Stark R, Corne S, Forrest D, et al. Pulmonary illness associated with exposure to Mycobacterium-avium complex in hot tub water. Hypersensitivity pneumonitis or infection? Chest. 1997 Mar;111(3):813–6.
- 21. Cron RQ, Sherry DD, Wallace CA. Methotrexate-induced hypersensitivity pneumonitis in a child with juvenile rheumatoid arthritis. J Pediatr. 1998 May;132(5):901–2.
- 22. Soares JJ, Deutsch GH, Moore PE, Fazili MF, Austin ED, Brown RF, et al. Childhood interstitial lung diseases: an 18-year retrospective analysis. Pediatrics. 2013 Oct;132(4):684–91.
- 23. Magon P. Reversible lung disease due to abundant use of talcum powder. Indian J Pediatr. 2012 Oct;79(10):1383.
- 24. Olesen HV, Thelle T, Møller JC. Childhood hypersensitivity pneumonitis probably caused by cat hair. Acta Paediatr Oslo Nor 1992. 1998 Jul;87(7):811–3.
- 25. Charpin D, Baden R, Bex V, Bladt S, Charpin-Kadouch C, Keimeul C, et al. Environmental home inspection services in Western Europe. Environ Health Prev Med. 2011 Mar;16(2):73–9.
- 26. Frealle E, Bex V, Reboux G, Roussel S, Bretagne S. Classical and molecular methods for identification and quantification of domestic moulds. 2017;34(10)(Revue des maladies respiratoires):1124–37.
- 27. Reboux G, Dalphin J-C. [Hypersensitivity pneumonitis: a technical note on precipitins]. Rev Mal Respir. 2003 Feb;20(1 Pt 1):140–3.
- 28. Rouzet A, Reboux G, Dalphin J-C, Gondouin A, De Vuyst P, Balliau T, et al. An immunoproteomic approach revealed antigenic proteins enhancing serodiagnosis performance of bird fancier's lung. J Immunol Methods. 2017;450:58–65.

- 29. Shirai T, Furusawa H, Furukawa A, Ishige Y, Uchida K, Miyazaki Y, et al. Protein antigen of bird-related hypersensitivity pneumonitis in pigeon serum and dropping. Respir Res. 2017 20;18(1):65.
- 30. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin J-C, Ando M, Morell F, et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med. 2003 Oct 15;168(8):952–8.
- 31. Fan LL. Hypersensitivity pneumonitis in children. Curr Opin Pediatr. 2002 Jun;14(3):323–6.
- 32. Ramírez-Venegas A, Sansores RH, Pérez-Padilla R, Carrillo G, Selman M. Utility of a provocation test for diagnosis of chronic pigeon Breeder's disease. Am J Respir Crit Care Med. 1998 Sep;158(3):862–9.
- 33. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Sep 15;196(6):680–9.
- 34. Ratjen F, Costabel U, Griese M, Paul K. Bronchoalveolar lavage fluid findings in children with hypersensitivity pneumonitis. Eur Respir J. 2003 Jan;21(1):144–8.
- 35. Fournier E, Tonnel AB, Gosset P, Wallaert B, Ameisen JC, Voisin C. Early neutrophil alveolitis after antigen inhalation in hypersensitivity pneumonitis. Chest. 1985 Oct;88(4):563–6.
- 36. Chiron C, Gaultier C, Boule M, Grimfeld A, Girard F. Lung function in children with hypersensitivity pneumonitis. Eur J Respir Dis. 1984 Feb;65(2):79–91.
- 37. McClellan JS, Albers GM, Noyes BE, Sotelo C, Petterchak JA, Knutsen AP. B-lymphocyte aggregates in alveoli from a child with hypersensitivity pneumonitis (bird breeders lung). Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol. 1999 Nov;83(5):357–60.
- 38. Nacar N, Kiper N, Yalcin E, Dogru D, Dilber E, Ozcelik U, et al. Hypersensitivity pneumonitis in children: pigeon breeder's disease. Ann Trop Paediatr. 2004 Dec;24(4):349–55.
- 39. Sisman Y, Buchvald F, Blyme AK, Mortensen J, Nielsen KG. Pulmonary function and fitness years after treatment for hypersensitivity pneumonitis during childhood. Pediatr Pulmonol. 2016;51(8):830–7.
- 40. Stauffer Ettlin M, Pache J-C, Renevey F, Hanquinet-Ginter S, Guinand S, Barazzone Argiroffo C. Bird breeder's disease: a rare diagnosis in young children. Eur J Pediatr. 2006 Jan;165(1):55–61.
- 41. Temprano J, Becker BA, Hutcheson PS, Knutsen AP, Dixit A, Slavin RG. Hypersensitivity pneumonitis secondary to residential exposure to Aureobasidium pullulans in 2 siblings. Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol. 2007 Dec;99(6):562–6.
- 42. Zacharisen MC, Schlueter DP, Kurup VP, Fink JN. The long-term outcome in acute, subacute, and chronic forms of pigeon breeder's disease hypersensitivity pneumonitis. Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol. 2002 Feb;88(2):175–82.
- 43. Chelabi R, Soumagne T, Guillien A, Puyraveau M, Eberst G, Dalphin M-L, et al. Dans la mucoviscidose, un indice de clairance pulmonaire élevé est associé à des anomalies de fonction

- pulmonaire à l'exercice chez des adolescents avec spirométrie normale. Rev Mal Respir. 2017;(A32):34.
- 44. Hodgson MJ, Parkinson DK, Karpf M. Chest X-rays in hypersensitivity pneumonitis: a metaanalysis of secular trend. Am J Ind Med. 1989;16(1):45–53.
- 45. Lynch DA, Hay T, Newell JD, Divgi VD, Fan LL. Pediatric diffuse lung disease: diagnosis and classification using high-resolution CT. AJR Am J Roentgenol. 1999 Sep;173(3):713–8.
- 46. Vrielynck S, Mamou-Mani T, Emond S, Scheinmann P, Brunelle F, de Blic J. Diagnostic value of high-resolution CT in the evaluation of chronic infiltrative lung disease in children. AJR Am J Roentgenol. 2008 Sep;191(3):914–20.
- 47. Herráez I, Gutierrez M, Alonso N, Allende J. Hypersensitivity pneumonitis producing a BOOP-like reaction: HRCT/pathologic correlation. J Thorac Imaging. 2002 Jan;17(1):81–3.
- 48. Hansell DM, Wells AU, Padley SP, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of individual CT patterns with functional abnormalities. Radiology. 1996 Apr;199(1):123–8.
- 49. Grech V, Vella C, Lenicker H. Pigeon breeder's lung in childhood: varied clinical picture at presentation. Pediatr Pulmonol. 2000 Aug;30(2):145–8.
- 50. Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. Am Rev Respir Dis. 1992 Jan;145(1):3–5.
- 51. Morisset J, Johannson 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. 2017;151(3):619–25.
- 52. Clement A, Chadelat K, Masliah J, Housset B, Sardet A, Grimfeld A, et al. A controlled study of oxygen metabolite release by alveolar macrophages from children with interstitial lung disease. Am Rev Respir Dis. 1987 Dec;136(6):1424–8.
- 53. Ratjen F, Bredendiek M, Brendel M, Meltzer J, Costabel U. Differential cytology of bronchoalveolar lavage fluid in normal children. Eur Respir J. 1994 Oct;7(10):1865–70.
- 54. Midulla F, Villani A, Merolla R, Bjermer L, Sandstrom T, Ronchetti R. Bronchoalveolar lavage studies in children without parenchymal lung disease: cellular constituents and protein levels. Pediatr Pulmonol. 1995 Aug;20(2):112–8.
- 55. Tessier V, Chadelat K, Baculard A, Housset B, Clement A. BAL in children: a controlled study of differential cytology and cytokine expression profiles by alveolar cells in pediatric sarcoidosis. Chest. 1996 Jun;109(6):1430–8.
- 56. de Blic J, Midulla F, Barbato A, Clement A, Dab I, Eber E, et al. Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. European Respiratory Society. Eur Respir J. 2000 Jan;15(1):217–31.