

Année 2019/2020

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Camille TECHOUEYRES

Né(e) le 24/05/1991 à TALENCE (33)

**Apport diagnostic et pronostic du NO exhalé et de la lymphocytose
au lavage broncho-alvéolaire dans la pneumopathie d'hypersensibilité
fibrosante**

Présentée et soutenue publiquement le **14 juin 2019** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Patrice DIOT, Pneumologie, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Laurent PLANTIER, Pneumologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Guillaume DESOUBEAUX, Parasitologie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Thomas FLAMENT, Pneumologie, PH – CHU Tours

Docteur Maud RUSSIER, Pneumologie, PH – Orléans

**Directeur de thèse : Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, Pneumologie, Faculté de
Médecine - Tours**

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSEESSEURS
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Philippe ARBEILLE
Pr Catherine BARTHELEMY
Pr Christian BONNARD
Pr Philippe BOUGNOUX
Pr Alain CHANTEPIE
Pr Pierre COSNAY
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr Alain GOUDEAU
Pr Noël HUTEN
Pr Olivier LE FLOCH
Pr Yvon LEBRANCHU
Pr Elisabeth LECA
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ
Pr Gérard LORETTE
Pr Roland QUENTIN
Pr Alain ROBIER
Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien	Soins palliatifs
POTIER Alain	Médecine Générale
ROBERT Jean	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David	Physiologie
BARBIER Louise.....	Chirurgie digestive
BERHOUET Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe	Biostat., informatique médical et technologies de communication
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON Antoine	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire

REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Néphrologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
BOREL Stéphanie	Orthophonie
DIBAO-DINA Clarisse	Médecine Générale
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira
pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

A mes maîtres, professeurs, médecins de compagnonnage auprès de qui je suis devenue docteur.

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Patrice Diot, je tiens à vous témoigner toute ma reconnaissance pour votre accueil dans le service de pneumologie de Tours, et tout mon respect pour vos compétences et votre pédagogie. Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse.

A Monsieur le Professeur Sylvain Marchand-Adam, pour avoir dirigé cette thèse mais aussi pour son aide et son encadrement tout au long de mon internat. Merci de vous être toujours rendu disponible et bienveillant.

A Monsieur le Professeur Laurent Plantier, pour l'aide précieuse que vous m'avez apporté pour ce travail mais aussi pour le début de mon parcours recherche. Merci pour votre enthousiasme et votre rigueur scientifique.

A Monsieur le Professeur Guillaume Desoubaux, pour avoir accepté de juger ce travail dont le sujet est à la frontière de nos spécialités et d'enrichir mon jury de ses compétences.

A Monsieur le Docteur Thomas Flament, merci pour tout, pour ton investissement, pour ton dynamisme infailible, pour ton soutien au quotidien, pour ta curiosité scientifique et au-delà.

A Madame le Docteur Maud Russier, c'est un grand honneur pour moi de te compter parmi les membres de mon jury. De « vieille » co-interne bienveillante, à chef rigoureuse et compétente, et bientôt membres du même service, ton soutien et ta bonne humeur restent des valeurs sûres.

A toute l'équipe du service de pneumologie du CHRU de Tours,

Au Docteur Eric Pichon et au Docteur Delphine Carmier, pour m'avoir transmis le goût de l'oncologie. Merci pour votre disponibilité, votre enseignement et votre bienveillance qui m'ont aidé à grandir au long de mon internat.

Au Docteur Julie Mankikian, merci pour ton investissement, ta passion, ta rigueur, autant de qualités dont tu nous donnes l'exemple.

Au docteur Pascal Magro, je suis ravie d'avoir pu travailler avec vous à la fin de mon internat. Merci pour votre bienveillance.

Aux infirmières et aides-soignantes du service de Pneumologie, merci pour votre gentillesse et votre soutien qui aident à passer les premiers moments difficiles de l'internat et qui créent le plaisir à vous retrouver plus tard. Merci pour votre patience et votre investissement dévoué. A Christèle et Sylviane, également qui rendent les fibroscopies, ponction et autres drainages tellement plus agréable.

Aux infirmières d'Hôpital de jour, merci pour le semestre que j'ai passé à vos côtés. Merci pour votre générosité et votre humanité quel que soit le rythme effréné de vos journées.

A toute l'équipe de Pneumologie d'Orléans, au Docteur Hugues Morel, aux docteurs Bertrand Lemaire, Azzedine Yaici, Sylvie Druelle, Karim Elkalil. Merci de m'accueillir parmi vous.

Mes remerciements vont aussi

A toute la grande famille de pneumongologie qui grandit d'année en année: Les ancêtres comme Maud, Mada, TPF, Marion C, Guillaume Botto, mais aussi Fanny, Xavier, Marion F, Sylvie, Tilia, Xing, Marion T, Timothée, Nicolas, Pauline, Axelle, Alexandre, Marie et Yan Min. A Charlotte et Nafi avec qui nous avons survécu dans l'entraide et la bonne humeur à cet internat. J'espère que de longues années de WE pneumongoles et de CPLF enflammés nous attendent !

A mes co-M2, Florian et Tiara, merci pour cette année, merci pour votre folie chacun dans votre genre.

A mes amis tourangeaux d'adoption : Victor, merci de m'avoir supporté comme coloc et d'avoir rendu l'installation à Tours à la fois plus facile et fantasque; Maza, merci pour tes chorégraphies, pour ton amitié depuis le début et merci d'avoir ramené Charline à Tours ! Pierre M, le troisième du trio gagnant, la prochaine fois promis je t'amène chez Vignalou.. A Mymyr et au petit Léon. Pierre H, mon cher péoche, merci d'avoir égayer nos soirées que ce soit en tant qu'ambianceur ou par tes plats savoureux. A Axelle la maquerele, à Margogo que j'espère retrouver sous le soleil niçois, à Théo pour son twerk légendaire, à Irene la murène et à Soso pour avoir rejoint cette joyeuse bande. A mon 2eme coloc bouffeur de graines François, pour ton écoute et ton humour et à mes colocs Léa et Thuy-Tran.

A mes copains Bordelais qui ont migré avec moi à Tours. Hortense, merci pour ton rire et pour nos soirées pyjama, j'espère te retrouver très vite à Bordeaux ! Anaïs, merci d'être une si bonne amie en toutes circonstances, que ce soit pour rire ou pleurer, pour danser ou pour larver. Je sais que quand il s'agit de compter sur toi ce n'est jamais maybe not (#riredeportequirince). Et mon gros Nico, mon vieux copain, toujours là, depuis la plage du Cap Ferret, aux soirées étudiantes enivrées, au bad raclette, aux lendemains de soirée devant New Girl, au stage à Blois, au squat de ton appart à Orléans jusqu'à la coloc, merci d'être là depuis si longtemps. A ma Charline, je te mets dans cette catégorie mais tu sais que tu es dans tant d'autres, je suis tellement heureuse que les rencontres de ces dernières années nous aient menées à ne jamais nous quitter vraiment. Merci d'être toujours là, toi ton oreille attentive et ton rire réconfortant.

A mes vieux Cons frères que j'aime tant : à Kevin, Simon, Alexandra, Noémie, Greg, Max, Marie, Marie-Jo, Natan, Victoire. Vous tous avez rendu les années fac inoubliables. Merci d'avoir été un soutien infailible, pour votre rire dans les moments festifs et pour votre présence pour les moments plus difficiles. Je sais que de belles années nous attendent encore et c'est un tel plaisir de voir la famille s'agrandir.

A mon Julon et ma Lolo depuis le tout premier jour, merci pour votre folie, pour nos fous-rires, pour nos vacances, pour toute la confiance que j'ai en vous. Nous allons continuer encore longtemps à nous accompagner dans tous ces moments importants à venir.

A Clémence, Julia et Sixtine, mon trio infernal, que ni la géographie, ni le temps, ni les différences n'ont réussi à séparer. Merci d'avoir grandi avec moi et de continuer à faire partie de ma vie.

A mes parents, quelques lignes ne suffiront pas pour vous dire toute la gratitude que j'ai pour vous. Merci de m'avoir accompagné avec patience et bienveillance jusqu'à aujourd'hui, merci de m'avoir permis de devenir ce que je voulais être, merci de m'avoir appris la persévérance, merci de m'avoir donné l'envie de toujours faire de mon mieux, merci de m'avoir transmis vos valeurs complémentaires. Merci pour tout, vous pouvez être fiers de vous.

A mon frère et ma sœur, je vous aime infiniment, merci de m'avoir aidé à me construire.

A Cathy, Betty, Claude et Claude, merci de m'épauler depuis mon enfance, merci de votre affection, et du soutien que vous m'avez toujours apporté.

A Manou et Papou sans qui je ne serais certainement pas la même aujourd'hui, merci pour toute votre affection, pour tout ce que vous m'avez transmis, tout ce que vous m'avez fait vivre et découvrir, pour votre générosité infinie. Merci.

A mes oncles, mes tantes, mes cousins, éparpillés aux quatre coins de la planète, merci pour tous ces moments chaleureux et merci pour tous ceux à venir au Castelou ou ailleurs.

A ma marraine, qui me suit depuis tant d'année, merci d'avoir si bien rempli ton rôle et d'être toujours là pour moi.

A Romain, mon meilleur ami, mon meilleur amour, mon double maléfique. Merci pour ta patience, et il en faut, pour ton soutien sans bornes. Merci de m'aider à m'épanouir tous les jours, de rendre la vie plus drôle et plus belle.

Enfin et surtout et encore à Papou... Merci d'être immortel

Résumé

Titre : Apport diagnostic et pronostic du NO exhalé et de la lymphocytose au lavage broncho-alvéolaire dans la pneumopathie d'hypersensibilité fibrosante

Introduction : Au stade fibrosant le diagnostic de pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) est complexe et la confusion avec la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est fréquente. De plus, les facteurs pronostiques restent mal connus. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'intérêt du NO exhalé et de la lymphocytose au lavage broncho-alvéolaire (LBA), pour le diagnostic différentiel avec la FPI et le pronostic dans la PHS fibrosante.

Matériels et méthodes : Cette étude rétrospective, monocentrique a été menée au CHRU de Tours de janvier 2000 à novembre 2018. La spécificité et la sensibilité du NO exhalé et de l'alvéolite lymphocytaire ont été calculées à partir des données de 32 patients atteints de PHS fibrosantes et de 44 patients atteints de FPI. Nous avons évalué l'association entre ces marqueurs et la variation de la capacité vitale fonctionnelle (CVF), la réponse au traitement et la survie globale dans le groupe des patients atteints de PHS fibrosantes traités (n=27).

Résultats : Le NO exhalé au seuil de 43,5 ppb ou la lymphocytose au seuil de 10% avaient une spécificité diagnostique de la PHS fibrosante de 91 %. Dans le groupe de PHS fibrosantes traitées, la variation de la CVF était corrélée positivement avec la lymphocytose au LBA ($p=0,0003$). Une lymphocytose supérieure à 17 % était associée à un moindre déclin de la CVF ($p=0,002$). La variation de la CVF n'était pas corrélée au NO exhalé. Il n'y avait pas d'association entre ces marqueurs et la variation de la CVF sous traitement, ni avec la survie globale.

Conclusion : Nous confirmons l'intérêt du NO exhalé et de la lymphocytose au LBA pour le diagnostic différentiel de la PHS fibrosante avec la FPI. Une lymphocytose au LBA élevée est associée à un meilleur pronostic fonctionnel.

Mots clés : Pneumopathies d'hypersensibilité, NO exhalé, lymphocytose

Abstract

Title: Diagnosis and prognosis of exhaled nitric oxide and broncho-alveolar lavage lymphocytosis in fibrotic hypersensitivity pneumonitis

Introduction: At the fibrotic stage the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis (HP) is complex and confusion with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is common. In addition, prognostic factors remain poorly understood. The objective of our study was to evaluate the interest of exhaled nitric oxide (NO) and broncho-alveolar lavage (BAL) lymphocytosis for differential diagnosis with IPF and prognosis in fibrotic HP.

Materials and methods: This retrospective, single-center study was conducted at the University Hospital of Tours from January 2000 to November 2018. The specificity and sensitivity of exhaled NO and lymphocyte alveolitis were calculated from data of 32 fibrotic HP patients and 44 IPF patients. We assessed the association between these markers and the change in functional vital capacity (FVC), treatment response, and overall survival in fibrotic HP patients who received at least one treatment (n = 27).

Results: Exhaled NO at the 43.5 ppb threshold and BAL lymphocytosis at the 10% threshold had a diagnostic specificity of fibrotic HP of 91%. In the group of treated fibrotic HP, variation in FVC correlated positively with BAL lymphocytosis ($p = 0.0003$). Lymphocytosis greater than 17% was associated with a lower decline in FVC ($p = 0.002$). The change in FVC did not correlate with exhaled NO. There was no association between these markers and variation in FVC under treatment, nor with overall survival.

Conclusion: We confirm the interest of exhaled NO and BAL lymphocytosis for differential diagnosis of fibrotic PHS with FPI. High BAL lymphocytosis is associated with a better functional prognosis.

Key words: Hypersensitivity pneumonitis, exhaled NO, lymphocytosis

Table des matières

Abréviations.....	14
I – Introduction.....	15
II – Matériels et méthodes.....	18
1. Population étudiée.....	18
2. Groupe FPI.....	18
3. Groupe PHS fibrosantes.....	18
4. Données recueillies.....	19
5. Mesure du NO exhalé.....	19
6. Lymphocytose au LBA.....	19
7. Données tomодensitométriques.....	20
8. Variation de la CVF.....	20
9. Analyses statistiques.....	20
III – Résultats.....	21
1^{ère} partie : Intérêt du NO exhalé et de la lymphocytose au LBA dans la PHS fibrosante pour le diagnostic différentiel avec la FPI.....	21
1. Populations étudiées.....	21
2. Valeur du NO exhalé pour le diagnostic différentiel avec la FPI.....	21
3. Valeur de la lymphocytose au LBA pour le diagnostic différentiel avec la FPI.....	22
2^{ème} partie : Intérêt pronostique du NO exhalé et de la lymphocytose au LBA dans la PHS fibrosante.....	22
1. Description de la population.....	22
1.1 <i>Caractéristiques des patients</i>	22
1.2 <i>Traitements reçus</i>	23
2. Déterminants de la variation de la CVF.....	23
3. Effet du traitement sur la variation de la CVF.....	24
4. Analyses de survie globale.....	25
IV – Discussion.....	26
1. Populations étudiées.....	26
2. Utilisation du NO exhalé dans la PHS fibrosante.....	26
3. Valeur de la lymphocytose dans la PHS fibrosante.....	28

4. Effet du traitement dans la PHS fibrosante.....	29
5. Analyse de survie.....	31
6. Limites et perspectives.....	31
V – Conclusion.....	32
VI – Références bibliographiques.....	33
VII – Tableaux et figures.....	36

Abréviations

PID : Pneumopathies interstitielles diffuses

FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique

PHS : Pneumopathie d'hypersensibilité

LBA : Lavage broncho-alvéolaire

ATS : American thoracic society

ERS : European respiratory society

PIC : Pneumopathie interstitielle commune

mMRC : modified Medical research council

CVF : Capacité vitale fonctionnelle

VEMS : Volume expiratoire maximal en une seconde

DLCO : Diffusion du monoxyde de carbone

ml : Millilitres

ROC : Receiver operating characteristics

VPP : Valeur prédictive positive

VPN : Valeur prédictive négative

HR : Hazard ratio

IC 95% : Intervalle de confiance 95%

PINS : Pneumopathie interstitielle non spécifique

IMC : Indice de masse corporelle

AUC : Area under curve

CTC : Corticoïdes

IMS : Immunosuppresseurs

I – Introduction

Le terme de pneumopathies interstitielles diffuses (PID) chroniques inclut un ensemble de pathologies hétérogène, toutes caractérisées par une atteinte de l'interstitium pulmonaire. A partir d'un infiltrat initial cellulaire ou fibreux, cette atteinte peut évoluer vers des lésions de fibrose irréversible et conduit à une morbi-mortalité importante. Bien qu'étant considérées comme des maladies rares, une étude mondiale récente retrouve une augmentation de 86% entre 1990 et 2013 du nombre d'années de vie perdues liées aux pneumopathies interstitielles diffuses, incluant ce groupe de maladies parmi les 50 principales causes mondiales d'années de vie perdues¹. Parmi les causes les plus fréquentes, on retrouve notamment la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et les pneumopathies d'hypersensibilité (PHS)².

Les PHS constituent un sous-groupe de PID causées par une exposition chronique et une sensibilisation à certains antigènes organiques ou chimiques. Les principaux antigènes incriminés sont des espèces bactériennes, fongiques ou mycobactériennes, des protéines ou des produits chimiques présents dans l'environnement. L'inhalation de ces antigènes va générer une infiltration inflammatoire des voies aériennes de petits calibres, des alvéoles et de l'interstitium pulmonaire. Cette réponse est causée par une réaction d'hypersensibilité de type 3 (complexes immuns) et majoritairement par une réaction de type 4 médiée par les lymphocytes T menant à la production d'anticorps contre les antigènes responsables de l'inflammation alvéolaire (précipitines) et à la survenue d'une alvéolite lymphocytaire. Une exposition prolongée, chez des sujets prédisposés génétiquement pourrait mener à des formes chroniques de la maladie avec survenue d'une fibrose pulmonaire³.

Les PHS constituent la troisième cause retrouvée de PID⁴ cependant sa prévalence varie en fonction des régions géographiques, des types d'exposition et des critères diagnostics utilisés qui ont évolué au cours des dernières années. Afin d'atteindre un consensus, des experts ont récemment identifié, parmi 40 critères décrits dans la littérature, les arguments diagnostiques semblant les plus importants : l'identification d'un antigène causal, la durée entre l'exposition et la survenue de la maladie, les zones d'atténuation lobulaire sur l'imagerie et la présence de granulomes non nécrotiques anatomopathologiques⁵. En fonction de l'association de ces différents éléments la probabilité

diagnostique est considérée comme certaine, de plus de 70%, de plus de 50% ou improbable. La description tomodensitométrique classique comprend une distribution apicale prédominante des lésions, une fibrose péri-bronchovasculaire, la combinaison de zone de verre dépoli, de zones d'atténuation lobulaire (zones de trappage expiratoire) et de parenchyme normal, des nodules centro-lobulaires. Sur le plan histologique, la triade classique inclut un infiltrat lymphoplasmocytaire, une bronchiolite et la présence de granulomes. Cependant les présentations clinico-radiologiques entre PHS chronique et FPI peuvent être très similaires. En effet une étude menée dans un centre expert sur 46 patients répondant aux critères de l'American Thoracic Society (ATS) et de l'European Respiratory Society (ERS) 2011 de FPI, a montré que près de la moitié des patients présentaient finalement une pneumopathie d'hypersensibilité⁶. D'un point de vue histologique, des aspects anatomopathologiques retrouvés dans la PHS peuvent mimer d'autres pneumopathies interstitielles et en particulier la FPI⁸. Une autre étude a mis en évidence 23% de PHS parmi des patients présentant des critères radiologiques de pneumopathie interstitielle commune (PIC) probable et histologiques de PIC⁷.

L'évolution de la PHS apparaît très variable en fonction de la présentation clinique, radiologique et histologique initiale⁸, avec des aggravations rapides comme des survies prolongées et peu de facteurs pronostiques sont clairement identifiés. Il est décrit que la présence de fibrose ou l'absence d'identification de l'agent causal de la PHS sont associées à un moins bon pronostic (médiane de 5 à 8 ans pour les PHS fibrosantes ; 4,8 ans en absence d'exposition retrouvée)⁹⁻¹¹. Des données anciennes indiquent que le pronostic de la PHS reste meilleur que dans la FPI (médiane de survie de 3 à 5 ans après le diagnostic)¹⁰. Cependant, les innovations thérapeutiques et les recommandations de prise en charge de la FPI pourraient améliorer ce pronostic tandis qu'aucun traitement n'a montré de bénéfice sur la survie des patients atteints de PHS fibrosantes avec un haut niveau de preuve.

Actuellement la prise en charge des PHS repose sur l'éviction stricte de l'antigène identifié et la corticothérapie. L'ajout d'un traitement immunosuppresseur tel que l'azathioprine, le mycophénolate ou le méthotrexate est discuté en cas de progression malgré l'absence d'essai randomisé pour pouvoir les recommander¹²⁻¹⁴.

Ces éléments soulignent différentes problématiques auxquelles se confrontent les cliniciens. D'une part la difficulté diagnostique de la PHS au stade fibrosant, avec les outils actuellement recommandés, notamment lorsqu'un examen anatomopathologique n'est pas réalisable. D'autre part, peu de données sont disponibles sur les facteurs pronostiques d'évolution et sur l'efficacité des traitements actuellement utilisés dans la PHS chronique.

Une première étude menée dans le service de Pneumologie du CHRU de Tours a montré que le NO exhalé était une mesure intéressante pour distinguer les PHS fibrosantes des autres types de fibrose pulmonaire et pourrait être le reflet de l'inflammation bronchiolaire¹⁵. Parmi les critères diagnostiques classiquement utilisés, la lymphocytose analysée dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire (LBA) est un élément en faveur de la PHS bien que les seuils utilisés varient en fonction des auteurs⁵. Ces deux marqueurs inflammatoires apparaissent comme des éléments informatifs et leur utilisation en pratique courante est facilement accessible.

Notre hypothèse était que le NO exhalé et la lymphocytose au LBA ont un intérêt diagnostique mais aussi pronostic dans la PHS chronique fibrosante.

Objectifs

L'objectif principal était d'évaluer l'apport de deux marqueurs, le NO exhalé et la lymphocytose au LBA, dans la PHS chronique fibrosante pour le diagnostic différentiel avec la FPI

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'intérêt du NO exhalé et de la lymphocytose au LBA dans la PHS chronique fibrosante à visée pronostique sur la variation de la CVF, sur la réponse à l'introduction d'un traitement et sur la survie globale.

II – Matériels et méthodes

1. Population étudiée

Nous avons réalisé une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique au CHRU de Tours à partir de données de patients suivis entre janvier 2000 et novembre 2018.

Parmi les patients pour lesquels le diagnostic de PHS chronique et de FPI avait été posé durant cette période, nous avons inclus ceux pour lesquels au moins une mesure du NO exhalé avait été réalisée.

Dans la première partie, un groupe FPI était utilisé comme groupe témoin par rapport au groupe PHS afin de comparer les valeurs de NO exhalé et de lymphocytose au LBA. Dans la deuxième partie, les patients du groupe PHS ayant reçu au moins une ligne de traitement ont été inclus.

2. Groupe FPI

Le diagnostic de FPI était retenu d'après les critères ATS/ERS 2018 en cas d'aspect scanographique de PIC, de combinaison de critères scanographiques et histologiques, ou en l'absence d'autres causes de PID, après discussion multidisciplinaire.

3. Groupe PHS fibrosante

Le diagnostic de PHS fibrosante était posé en discussion multidisciplinaire à partir d'un faisceau d'arguments : des éléments anatomopathologiques évocateurs lorsqu'une biopsie chirurgicale était réalisée, des images scanographiques compatibles, une exposition antigénique et/ou des précipitines sériques retrouvées, une lymphocytose au LBA et en l'absence d'autres causes de PID (Figure 1).

4. Données recueillies

Pour chaque patients les données suivantes étaient recueillies : âge, sexe, tabagisme, symptômes de toux, sévérité de la dyspnée d'après l'échelle mMRC (Modified Medical Research Council), la présence de précipitines sériques, la formule du LBA, les épreuves fonctionnelles respiratoires dont le NO exhalé, la capacité vitale fonctionnelle (CVF), le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS), la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO), ainsi que les caractéristiques tomodynamométriques étaient relevés au moment du diagnostic. Une exposition antigénique était recherchée à l'interrogatoire ou par l'intervention d'un conseiller environnemental.

Les données de survie, la survenue d'exacerbations, les traitements reçus et la réponse aux traitements étaient recueillis au cours du suivi. Une exacerbation était définie comme une aggravation aiguë de dyspnée, en l'absence de cause infectieuse, cardiaque ou thrombo-embolique. La réponse au traitement était évaluée par la variation de la CVF.

5. Mesure du NO exhalé

Une mesure de la fraction exhalée du NO (FE_{NO}) avait été réalisée chez tous les patients avec un analyseur de NO (modèle Hypair FeNO, société Medisoftware® ; Sorinnes, Belgique) selon les recommandations ATS/ERS¹⁶. Deux mesures étaient suffisantes si les conditions de réalisation étaient reproductibles. La valeur retenue de FE_{NO} était la moyenne des deux mesures. Une troisième mesure était nécessaire en cas d'écart de plus de 10% entre les 2 premières valeurs. La valeur de FE_{NO} retenue était alors la moyenne des deux valeurs les plus proches parmi les trois réalisées. La mesure de FE_{NO} chez les patients sous oxygène était réalisée après arrêt de l'oxygène pendant 30 minutes.

6. Lymphocytose au LBA

Le LBA était prélevé lors d'une endoscopie bronchique. L'analyse cytologique était réalisée après cytocentrifugation puis inclusion du culot en paraffine. La formule lymphocytaire était recueillie en pourcentage de la cellularité totale et en valeur absolue (cellules/mm³), lorsque le LBA n'était pas contaminé et considéré comme une aspiration bronchique.

7. Données tomодensitométriques

A partir de tomодensitométrie thoracique réalisée en coupes millimétriques, la présence de rayon de miel, de bronchectasies de traction, de zones d'atténuation lobulaire, de nodules centro-lobulaires était relevée ainsi que le nombre de lobes atteint, en considérant la lingula comme un lobe.

Un score de verre dépoli et de fibrose était évalué de manière semi-quantitative à partir de 3 niveaux de coupes : supérieur (crosse de l'aorte), moyen (tronc de l'artère pulmonaire) et inférieur (veines pulmonaires inférieures). Pour le verre dépoli le score de 1 à 4 était attribué selon l'étendue des lésions : moins de 25%, de 25 à 50%, de 50 à 75% ou plus de 75% du niveau. Pour la fibrose le score de 1 à 4 était attribué selon l'étendue des lésions : moins 10%, de 10 à 25%, de 25 à 50% ou plus de 50% du niveau.

8. Variation de la CVF

L'ensemble des CVF disponibles pour chaque patient étaient recueillis en millilitres. La variation de la CVF était calculée en millilitres par mois (ml/mois) sur l'ensemble du suivi, avant l'introduction d'une première ligne de traitement et après l'introduction d'une première ligne de traitement. La CVF était également comparée entre les temps -6, -3 mois avant traitement et +3, +6 mois après traitement en la rapportant à sa valeur à l'introduction du traitement (T0).

9. Analyses statistiques

Les données étaient exprimées en médianes (écart interquartile). Pour l'analyse des données entre deux groupes les tests suivants ont été utilisés : test de Mann Whitney pour les valeurs quantitatives non appariées, non paramétriques ; un test du Chi2 pour des variables qualitatives. Les performances diagnostique du NO exhalé et de la lymphocytose au LBA ont été analysées grâce à une courbe ROC (Receiver Operating Characteristics). La valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN) ont été calculées.

La recherche de corrélations entre la variation de la CVF et les différents paramètres recueillis a été réalisée par un test de Spearman. Le test de Wilcoxon était utilisé pour les données appariées non

paramétriques de la variation de la CVF avant et après traitement. La comparaison de la CVF aux différents temps était réalisée par le test de Kruskal Wallis d'une part et par test païré de Wilcoxon d'autre part. Ces dernières analyses ont été pratiquées en sous-groupe en utilisant la valeur médiane de la lymphocytose et du NO exhalé. Des analyses de survie ont été réalisés via une analyse univariée d'après le modèle de Cox. Les paramètres dont le p était inférieur à 0,1 étaient sélectionnés pour une analyse multivariée. Des courbes de Kaplan-Meier ont été réalisées afin d'illustrer les différences de survie. Dans tous les cas une différence était jugée significative pour une valeur de $p < 0,05$.

III – Résultats

1^{ère} partie : Intérêt du NO exhalé et de la lymphocytose au LBA dans la PHS fibrosante pour le diagnostic différentiel avec la FPI

1. Populations étudiées

Les données de 32 patients dans le groupe PHS et de 44 patients dans le groupe FPI ont été étudiées (Tableau 1). Le diagnostic de PHS était certain chez 10 patients, très probable chez 17 patients et probable chez 5 patients. Les patients n'étaient pas différents statistiquement sur les données épidémiologiques et sur les données fonctionnelles respiratoires. Le NO exhalé, la lymphocytose retrouvée à l'analyse cytologique du LBA et le nombre de patients ayant reçu une corticothérapie orale étaient significativement plus élevés dans le groupe PHS que dans le groupe FPI.

2. Valeur du NO exhalé pour le diagnostic différentiel avec la FPI

Le NO exhalé était significativement plus élevé chez les patients porteurs d'une PHS comparativement aux FPI (38ppb (19 – 60,3) contre 25ppb (16,3 – 35,3) respectivement ; $p=0,006$) (Figure 2).

L'analyse de la courbe ROC a montré qu'au seuil de 43,5 ppb, la mesure de NO exhalé permettait de distinguer les PHS des FPI avec une spécificité de 91%, une sensibilité de 47%, une valeur prédictive positive (VPP) de 79% et une valeur prédictive négative de 70% (VPN).

3. Valeur de la lymphocytose au LBA pour le diagnostic différentiel avec la FPI

La lymphocytose au LBA était également significativement plus élevée dans le groupe PHS par rapport au groupe FPI en pourcentage de population cellulaire (16% (4,3 – 35) contre 5% (1,8 -7,5) respectivement ; $p=0,001$) et en valeur absolue (48,2 cellules/mm³ (10,2 – 81,6) contre 9 cellules/mm³ (2,6 – 19,2) respectivement ; $p=0,0008$) (Figure 3).

L'analyse de la courbe ROC révèle qu'au seuil de 10%, la lymphocytose permettait de distinguer les PHS des FPI avec une spécificité de 91%, une sensibilité de 64%, une VPP de 87% et une VPN de 70%.

2^{ème} partie : Intérêt pronostique du NO exhalé et de la lymphocytose au LBA dans la PHS fibrosante

1. Description de la population

1.1 Caractéristiques des patients

Nous avons étudié les données de 27 patients atteints d'une PHS chroniques fibrosantes, ayant tous reçu au moins une ligne de traitement (Tableau 2).

Les patients étaient principalement des hommes (77,8%), ancien fumeurs (63%), avec un âge médian de 69 ans. Une exposition antigénique était retrouvée à l'interrogatoire ou suite à l'intervention d'un conseiller environnemental dans 81,5% des cas, répartie entre une exposition aux oiseaux dans 50% des cas, au foin dans 22,7% des cas et aux moisissures domestiques dans 27,3%. La recherche de précipitines sériques était positive dans 74% des cas, on retrouvait majoritairement les précipitines aviaires dans 45% des cas, suivie des précipitines poumons de fermier dans 35% des cas et des

précipitines de moisissures domestiques dans 20% des cas. L'analyse tomodensitométrique retrouvait du rayon de miel dans 77,8% des cas, des bronchectasies de traction dans 100% des cas, des nodules centro-lobulaires dans 59,3% des cas et des zones d'atténuation lobulaire dans 96,3% des cas. Tous les patients avaient eu une mesure de NO exhalé, avec une médiane de 37 ppb. Vingt-deux patients avaient bénéficié d'une analyse du LBA au diagnostic avec une lymphocytose médiane de 17%, soit 56,4 cellules/mm³.

1.2. Traitements reçus

La première ligne de traitement était une corticothérapie dans 96,3% des cas (n=26) (Tableau 3). Un des patients a reçu un immunosuppresseur d'emblée sans corticothérapie. Une deuxième ligne était introduite dans 74% des cas, par adjonction d'un immunosuppresseur à la corticothérapie. Il s'agissait principalement du méthotrexate dans 45% des cas, suivi du cyclophosphamide et de l'azathioprine dans 25% des cas chacun et du mycophénolate mofétil pour 1 patient. Six patients ont reçu une troisième ligne avec changement d'immunosuppresseur. L'arrêt de la corticothérapie n'a été possible que pour 4 patients sur un suivi médian de 36 mois.

2. Déterminants de la variation de la CVF

La variation de la CVF n'était pas corrélée à l'âge (p=0,16), au sexe (p=0,29), à l'IMC (p=0,24), à la CVF initiale (p=0,07), au VEMS initial (p=0,20), à la DLCO (p=0,99), à l'exposition retrouvée ou non (p=0,66), ni à la survenue d'une exacerbation (p=0,14). Elle n'était pas non plus associée aux données scanographiques en particulier au score de fibrose (p=0,87) ou de verre dépoli (p=0,44) (Tableau 4).

On observait une corrélation positive entre la variation de la CVF et la lymphocytose au LBA en pourcentage ($\rho = 0,70$; p=0,0003) (Figure 4) et en valeur absolue ($\rho=0,50$; p=0,04).

Les patients dont la lymphocytose était inférieure à 17% présentaient une variation de la CVF de – 32 ml/mois contre – 3 ml/mois pour ceux dont la lymphocytose était supérieure à 17% (p=0,002).

Le NO exhalé n'était pas corrélé à la variation de CVF (p=0,36) (Figure 5).

3. Effet du traitement sur la variation de la CVF

La CVF médiane était de 72% (52 – 86) initialement, de 61,5% (48,3 – 86,8) à l'introduction d'une première ligne par corticoïdes et de 52,5% (46,8-77,8) à l'adjonction d'un premier immunosuppresseur. La variation globale de la CVF des patients traités sur l'ensemble du suivi était de – 13 ml/mois (-40 ; -3). La variation calculée avant et après introduction d'un traitement de 1^{ère} ligne n'était pas significativement différente. En effet avant tout traitement la variation était de – 21 ml/mois (-60 ; -30) contre – 10 ml/mois (-40 ; 10) après introduction d'un premier traitement ($p=0,8$). La variation avant traitement de 2^{ème} ligne était de – 20 ml/mois (-70 ; -1) contre – 8,5 ml/mois (-15 ; 21) après leur introduction ($p=0,3$). La CVF à -3, -6, 3 et 6 mois rapportée à la CVF à l'introduction d'un premier traitement ne montrait pas de différence significative entre les différents temps (CVF à -6mois / CVF à T0 = 1,04 ; CVF à -3 mois / CVF à T0 = 1,08 ; CVF à 3 mois / CVF à T0 = 0,99 ; CVF à 6 mois / CVF à T0 = 0,95) (Figure 6).

Avant tout traitement la variation de la CVF n'était pas différente selon que la lymphocytose soit inférieure à 17% ou supérieure à 17% (– 21 ml/mois (-30/-9) contre – 4ml/mois (-57/+58) respectivement ; $p=0,7$). Après introduction d'un premier traitement la variation de la CVF était significativement plus importante pour les patients dont la lymphocytose était inférieure à 17% par rapport à ceux dont la lymphocytose était supérieure à 17% (– 38ml/mois (-78/-12) contre – 1ml/mois (-15/+28) respectivement ; ($p=0,007$). Dans les deux cas il n'y avait pas de différence entre le déclin pré et post-traitement ($p=0,5$ et $p=1$) (Tableau 5).

La variation de la CVF était significativement différente entre les temps étudiés avant et après traitement lorsque la lymphocytose est $<$ à 17% (test Kruskal Wallis $p=0,005$), ce qui n'est pas le cas pour les patients dont la lymphocytose est $>$ à 17% ($p=0,12$) (Figure 7). Entre ces 2 groupes le ratio était significativement différent à -6mois ($p=0,04$) et à 3mois ($p=0,03$).

En revanche en comparant les patients dont le NO exhalé était inférieur à 37ppb par rapport à ceux dont le NO exhalé était supérieur à 37ppb (valeur médiane dans le groupe étudié) nous ne retrouvons pas de différence sur la variation de la CVF (Tableau 6).

4. Analyses de survie globale

La médiane de survie globale de notre cohorte de PHS chronique fibrosante était de 52 mois. Pour les patients traités par corticothérapie la survie globale était de 72 mois, contre 36 mois pour les patients traités par corticoïdes et immunosuppresseurs (Hazard Ratio (HR) = 0,6 ; Intervalle de confiance (IC) 95% 0,21 – 1,97) sans différence significative ($p = 0,4$).

En analyse univariée, l'étendue de rayon de miel était associée à la mortalité ($p=0,03$). Une tendance était observée pour l'âge ($p=0,08$) et la DLCO ($p=0,06$) (Tableau 7). L'analyse multivariée retrouve une association à la limite de la significativité pour l'étendue du rayon de miel ($p=0,051$).

L'illustration de ces données par des courbes de Kaplan Meier mettait en évidence une moindre survie pour les patients ayant plus de 3 lobes atteints par le rayon de miel par rapport à ceux ayant moins de 3 lobes atteints (36 mois contre 90 mois ; HR = 0,3 ; IC 95% 0,12 – 0,85 ; $p=0,02$) (Figure 8). Les autres paramètres étudiés n'étaient pas associés à une différence de mortalité, en particulier le déclin de la CVF, la lymphocytose au LBA et le NO exhalé.

IV – Discussion

Cette étude a mis en évidence que le NO exhalé au seuil de 43,5ppb et la lymphocytose alvéolaire à 10% permettait de distinguer les PHS fibrosantes de la FPI avec de bonnes spécificités (>90%) et VPP (autour de 80%). De plus, dans notre cohorte de patients atteints de PHS fibrosantes traités, la lymphocytose au LBA était positivement corrélée à la variation de la CVF et lorsqu'elle était supérieure à 17%, elle était associée à un moindre déclin global de la CVF comparativement aux patients dont la lymphocytose est inférieure à 17%.

1. Populations étudiées

Notre population était comparable à d'autres cohortes de PHS fibrosantes décrites^{13,14,17-19}. Dans ces études, l'âge est compris entre 61 et 65 ans, l'absence de tabagisme est observée chez 34 et 56% des cas, les CVF au diagnostic sont entre 65 et 73%. L'exposition antigénique n'est pas retrouvée dans 11 à 41% des cas et lorsqu'elle est retrouvée, il s'agit le plus souvent d'une exposition aux oiseaux dans 41 à 59% des cas. Les valeurs moyennes de lymphocytose au LBA dans ces cohortes de PHS fibrosantes varient entre 15 et 20%. Nos patients avaient cependant plus de rayons de miel radiologiques que les cohortes décrites où 37 à 60% des patients présentent cette lésion au scanner.

2. Utilisation du NO exhalé dans la PHS fibrosante

Une étude préliminaire du service de pneumologie du CHRU de Tours avait étudié l'intérêt du NO exhalé pour différencier les causes de fibroses pulmonaires incluant la FPI, la PHS chronique mais aussi les fibroses d'origine médicamenteuse et associées à une maladie systémique. Il avait été montré que le NO exhalé était plus élevé chez les 13 patients atteints de PHS chronique comparé aux 48 patients avec fibroses pulmonaires non PHS. Au seuil de 41ppb la spécificité du test était de 85,4% et la sensibilité de 76,9%. Depuis cette étude, une publication espagnole a conclu à l'absence d'apport diagnostique du NO exhalé dans la PHS chronique. Cependant leur analyse consistait à comparer le NO exhalé avant et après test de provocation par inhalation d'un antigène spécifique chez 11 patients diagnostiqués pour une PHS²⁰. Cette méthode ne semble pas adaptée pour conclure sur l'utilité

diagnostique du test. Dans notre nouvelle étude, en sélectionnant les groupes PHS chroniques (n=32) et FPI (n=44), nous confirmons la bonne spécificité de ce marqueur pour le diagnostic de la PHS chronique avec un seuil similaire de 43,5ppb. En pratique courante ce marqueur avec une bonne VPP pourrait être utilisé et inclus dans le faisceau d'arguments diagnostiques, notamment lorsqu'une biopsie chirurgicale est discutée.

Le NO endogène est produit au niveau bronchique par les cellules épithéliales des voies aériennes centrales et périphériques et peut être induit en réponse à différents médiateurs inflammatoires, des cytokines, des endotoxines, ou encore des virus ou des allergènes. Il a été montré que sa production via la NOS inducible au niveau de l'épithélium bronchique était stimulée par l'IL-13²¹ mais aussi par l'IL-4, des cytokines Th2 impliquées en particulier dans l'asthme et l'inflammation éosinophilique. De ce fait l'intérêt du NO a surtout été étudié dans l'asthme où il peut être proposé pour évaluer le degré d'inflammation éosinophilique, la probabilité de réponse aux corticoïdes et dans le suivi sous traitement¹⁶. Une augmentation du NO est décrite dans la FPI ou les pneumopathies interstitiels non spécifiques (PINS), mais il est actuellement surtout utilisé dans la sclérodermie comme marqueur d'une atteinte interstitielle pulmonaire et de sa sévérité²². Concernant la PHS chronique, plusieurs études rapportent qu'une orientation vers une réponse Th2 serait impliquée dans la chronicisation des lésions et la survenue d'une fibrose²³. En effet, à partir de l'analyse du LBA, il a été montré que les patients atteints de PHS chroniques présentent une baisse de production d'interféron gamma et de l'activité cytotoxique des lymphocytes T CD8⁺ au profit d'un phénotype Th2 avec une production augmentée d'IL-4²³. L'augmentation du NO pourrait être médiée par ce biais, notamment par la sécrétion d'IL-4.

Contrairement à ce qui est observé dans l'asthme, le NO exhalé n'apparaît pas dans notre étude comme un marqueur de réponse au traitement en particulier à la corticothérapie. De plus nous n'avons pas retrouvé d'association entre le NO exhalé au diagnostic, la variation de la CVF ni la survie. Cependant cette étude rétrospective n'a pas permis d'évaluer l'évolution des taux de NO exhalé sous traitement.

3. Valeur de la lymphocytose dans la PHS fibrosante

L'augmentation des lymphocytes dans le LBA est surtout étudiée dans les formes aiguës et subaiguës de PHS. Elle est aussi utilisée parmi les critères aidant au diagnostic dans les formes chroniques. Il n'y a pas de consensus sur le seuil de lymphocytes au LBA à utiliser pour le diagnostic dans les deux publications récentes qui n'aboutissent pas aux mêmes conclusions^{5,24}. De même un ratio CD4/CD8 abaissé n'est pas retrouvé de façon reproductible dans les formes fibrosantes et son utilisation ne semble pas recommandée dans ce cas²³. Le travail de Salisbury et collaborateurs proposent un seuil à 20-30%, tandis que Morisset et collaborateurs suggèrent qu'un seuil de 40% est plus fiable. Cependant une cohorte de 155 patients atteints de PHS décrit seulement 34% des patients avec une lymphocytose dépassant le seuil de 40%²⁵. Ces données confortent des résultats précédents rapportant une lymphocytose plus basse voire normale dans les formes fibrosantes^{26,27}.

Les formes précoces seraient caractérisées par une infiltration importante de lymphocytes T CD8 avec un ratio CD4/CD8 abaissé. Dans les formes chroniques avec survenue de fibrose le taux de lymphocytes T CD8 régresse avec augmentation du ratio CD4/CD8. Bien que plus élevée que dans la population générale la lymphocytose est moindre dans les formes chroniques avec fibrose¹⁸. Une hypothèse évoque que l'intensité de la réponse inflammatoire représentée par le taux de lymphocytes détermine l'évolution de la maladie. Une inflammation lymphocytaire massive serait associée à des formes aiguës mais résolutives tandis qu'une inflammation plus modérée serait associée à des formes chroniques avec développement d'une fibrose²⁸.

Dans notre cohorte de PHS fibrosantes, la lymphocytose médiane était de 17% concordant avec les données citées ci-dessus. Elle était spécifique de la PHS fibrosantes dès le seuil de 10% (spécificité 91%).

Plusieurs études rapportent une association entre la lymphocytose au LBA et le pronostic dans la PHS chronique où un taux élevé de lymphocytes est associé à une meilleure survie^{18,19}. Par exemple, Olanguren et collaborateurs décrivent via une analyse multivariée plusieurs facteurs associés à la survie

de façon significative et indépendante : l'âge, le taux de lymphocytes dans le LBA, la DLCO, le rayon de miel scannographiques et un aspect de PIC anatomopathologique.

Dans notre cas nous n'avions pas retrouvé d'association entre la lymphocytose et la survie. Cependant la lymphocytose était fortement corrélée à la variation de la CVF avec un meilleur pronostic fonctionnel pour les patients ayant une lymphocytose élevée. Récemment, Sterclova et collaborateurs ont étudié la concentration de l'IL-4R α dans le LBA de patients atteints de PHS. La concentration d'IL-4R α est corrélée négativement avec le taux de lymphocytes au LBA et la CVF mais positivement avec l'étendue de la fibrose au scanner²⁹. De plus les concentrations d'IL-4R α sont plus élevées chez les patients qui s'aggravent malgré un traitement. Les auteurs suggèrent que l'IL-4R α est impliqué dans la pathogenèse de la PHS chronique et que les patients présentant une moindre CVF et un moindre taux de lymphocytes au LBA ont une fibrose plus marquée.

4. Effet du traitement dans la PHS fibrosante

Les preuves permettant de guider le traitement de la PHS fibrosantes manquent et reposent actuellement sur des données observationnelles et des réunions d'experts. L'éviction antigénique apparaît comme un élément essentiel de la prise en charge et les corticoïdes sont pour l'instant largement utilisés. A notre connaissance seule une étude randomisée contrôlée a été menée sur l'utilisation des corticoïdes pendant 8 semaines contre placebo dans la PHS et concernait les formes aiguës de maladie des poumons de fermiers³⁰. Une amélioration de la DLCO était observée à 1 mois mais aucune différence n'était retrouvée à 5 ans de suivi. De plus le nombre de rechute semblait plus élevé dans le groupe traité par corticoïdes sans que la différence soit significative³⁰. Récemment une étude rétrospective a évalué le bénéfice des corticoïdes et de l'éviction antigénique dans une cohorte comparant les PHS chroniques en fonction de la présence de fibrose ou non¹⁷. Les corticoïdes et l'éviction antigénique y ont un effet bénéfique sur le déclin de la CVF et de la DLCO dans les formes non fibrosantes tandis qu'aucune différence n'est observée dans les formes fibrosantes. Dans les deux cas le traitement et l'éviction de l'antigène n'ont pas eu d'impact sur la survie.

D'autres immunosuppresseurs tel que le mycophénolate mofetil ou l'azathioprine sont également utilisés et une analyse rétrospective rapporte une amélioration de la DLCO à un an de traitement sans amélioration sur la CVF¹³. Une autre étude multicentrique, rétrospective a observé la tolérance et le bénéfice du mycophénolate mofetil ou de l'azathioprine associé à la prednisone¹⁴. Les effets secondaires sont plus importants dans le groupe prednisone sans ajout d'immunosuppresseurs mais sans différence sur le déclin de la CVF. L'ajout d'un traitement immunosuppresseurs est associé à une plus grande mortalité. Le fait que l'ajout d'un immunosuppresseur soit motivé par la présence de critères de sévérité ou d'évolutivité de la maladie constitue un biais important à cette analyse, qui nécessiterait la comparaison à un groupe contrôle. L'utilisation des traitements anti-fibrosants dans la PHS fibrosantes reste à évaluer avec une étude actuellement en cours (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02496182).

Salisbury et collaborateurs suggèrent que le choix d'un traitement immunosuppresseurs devrait être guidé par des marqueurs d'inflammation active tel que la présence de verre dépoli, de nodules centro-lobulaires, la lymphocytose au LBA ou encore une inflammation granulomateuse à l'examen anatomopathologique. Une prescription prudente est recommandée devant l'absence de preuves fiables et la fréquence des effets secondaires de ce type de traitement, en particulier en absence de réponse initiale ou de signes d'inflammation²⁴.

Dans notre étude l'introduction d'une première ligne de traitement correspondant dans la majorité des cas à l'introduction d'une corticothérapie ne modifiait pas la variation de la CVF. La baisse de la CVF était significativement plus importante après traitement chez les patients dont la lymphocytose était la plus basse. Cependant ces patients avaient également un déclin plus important avant traitement sans atteindre la significativité. Les patients avec une lymphocytose plus basse semblent plus graves et l'introduction d'un traitement ne modifie pas cette tendance tandis que la variation apparaît plus stable pour les patients ayant une lymphocytose élevée sans pouvoir affirmer l'imputabilité du traitement. La CVF n'était pas corrélée à la survie dans cette étude et il semblerait pertinent d'intégrer d'autres paramètres pour évaluer l'intérêt du traitement tel que des scores de qualité de vie ou l'échelle de dyspnée.

5. Analyse de survie

La médiane de survie dans notre groupe de patients traités était de 52 mois. Les données retrouvées dans la littérature décrivent une survie de 5 à 9,2 ans dans les formes fibrosantes^{9-11,17}. Cependant d'autres études rapportent un pronostic très défavorable en présence d'une fibrose avec rayon de miel par rapport à une fibrose sans rayon de miel (bronchectasies et réticulations) (2,76 ans contre 7,95 ans respectivement)⁸. Dans notre analyse nous n'avons pas inclus les patients non traités qui étaient différents en termes de sévérité et d'évolutivité (meilleure fonction respiratoire, absence d'exacerbation, pas de recours à l'oxygénothérapie) et nous n'avons pas différencié le type de fibrose mais 78% de nos patients présentaient du rayon de miel au scanner.

Nous avons mis en évidence que l'étendue du rayon de miel était un facteur de mauvais pronostic, ce qui est concordant avec la littérature¹⁹. Contrairement à l'étude d'Olanguren et collaborateurs, la lymphocytose au LBA n'était pas associée à un meilleur pronostic. L'âge et la DLCO approchaient la significativité en analyse univariée mais l'association avec la survie n'était pas confirmée en analyse multivariée, possiblement à cause de notre faible effectif.

6. Limites et perspectives

Les principales limites concernent les faibles effectifs dont nous disposons et celles inhérentes au type d'étude rétrospective. Les résultats concernant la valeur diagnostique du NO exhalé doivent être validés dans un autre groupe de patients. Une étude évaluant l'évolution du NO exhalé au cours du suivi sous traitement et son association avec des marqueurs de réponse ou d'exacerbation semblerait intéressante pour rechercher son intérêt pronostique.

Des études prospectives en double aveugle contre placebo sont nécessaires pour déterminer la prise en charge thérapeutique optimale. Cette analyse pourrait se faire en stratifiant les patients sur le taux de lymphocytes au LBA ou sur la valeur NO exhalé afin de mettre en évidence si ces marqueurs d'inflammation auraient un intérêt prédictif de réponse à la corticothérapie en particulier. La réponse au traitement pourrait être évaluée sur un critère composite incluant des paramètres spirométriques mais également cliniques.

V - Conclusion

Nous confirmons l'intérêt du NO exhalé et de la lymphocytose au LBA pour le diagnostic différentiel de la PHS fibrosante avec la FPI. Le NO exhalé pourrait être un argument supplémentaire pour atteindre le diagnostic de PHS fibrosantes, en particulier lorsqu'une biopsie chirurgie chirurgicale n'est pas réalisable. En cas de PHS fibrosantes la lymphocytose au LBA est moins importante que dans les formes non fibrosantes et un seuil de 10% apparait spécifique comparativement avec la FPI.

Une lymphocytose au LBA élevée est associée à un meilleur pronostic fonctionnel. En revanche l'introduction d'un traitement ne semble pas modifier la variation de la CVF quels que soient le taux de lymphocytes au LBA et de NO exhalé. La survie n'est pas impactée par la lymphocytose ni le NO exhalé dans la limite des faibles effectifs étudiés mais l'étendue du rayon de miel apparait comme un facteur de mauvais pronostic.

VI – Références bibliographiques

1. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2015;385(9963):117-171. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
2. Rivera-Ortega P, Molina-Molina M. Interstitial Lung Diseases in Developing Countries. *Ann Glob Health*. 2019;85(1). doi:10.5334/aogh.2414.
3. Riario Sforza GG, Marinou A. Hypersensitivity pneumonitis: a complex lung disease. *Clin Mol Allergy*. 2017;15(1). doi:10.1186/s12948-017-0062-7.
4. Hyldgaard C, Hilberg O, Muller A, Bendstrup E. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med*. 2014;108(5):793-799. doi:10.1016/j.rmed.2013.09.002.
5. Morisset J, Johansson KA, Jones KD, Wolters PJ, Collard HR, Walsh SLF, Ley B, Antoniou KM, Assayag D, Behr J, Bonella F, Brown KK, Collins BF, Cormier Y, Corte TJ, Costabel U, Danoff SK, de Boer K, Fernandez Perez ER, Flaherty KR, Goh NSL, Glaspole I, Jones MG, Kondoh Y, Kreuter M, Lacasse Y, Lancaster LH, Lederer DJ, Lee JS, Maher TM, Martinez FJ, Meyer KC, Mooney JJ, Gall XM, Noble PW, Noth I, Oldham JM, Alberto de Castro Pereira C, Poletti V, Selman M, Spagnolo P, Renzoni E, Richeldi L, Ryerson CJ, Ryu JH, Salisbury ML, Strek ME, Tomassetti S, Valeyre D, Vancheri C, Wijsenbeek MS, Wuyts W. Identification of Diagnostic Criteria for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. An International Modified Delphi Survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(8):1036-1044. doi:10.1164/rccm.201710-1986OC.
6. Morell F, Villar A, Montero M-Á, Muñoz X, Colby TV, Pipvath S, Cruz M-J, Raghu G. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(9):685-694. doi:10.1016/S2213-2600(13)70191-7.
7. Hashimoto S, Ueyama M, Terada S, Nakanishi T, Hamao N, Inao T, Yasuda Y, Morimoto C, Okamori S, Kaji Y, et al. Patients with both possible UIP pattern on high-resolution CT and consistent with UIP pattern on histopathological criteria could include those of interstitial lung diseases with known causes rather than idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective analysis of 60 cases [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:A6214.
8. Churg A, Sin DD, Everett D, Brown K, Cool C. Pathologic Patterns and Survival in Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: *Am J Surg Pathol*. 2009;33(12):1765-1770. doi:10.1097/PAS.0b013e3181bb2538.
9. Glazer CS. Chronic hypersensitivity pneumonitis: important considerations in the work-up of this fibrotic lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(2):171-177. doi:10.1097/MCP.0000000000000137.
10. Flaherty KR. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax*. 2003;58(2):143-148. doi:10.1136/thorax.58.2.143.
11. Fernández Pérez ER, Swigris JJ, Forssén AV, Tourin O, Solomon JJ, Huie TJ, Olson AL, Brown KK. Identifying an Inciting Antigen Is Associated With Improved Survival in Patients With Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest*. 2013;144(5):1644-1651. doi:10.1378/chest.12-2685.
12. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):680-689. doi:10.1164/rccm.201611-2201PP.

13. Morisset J, Johansson KA, Vittinghoff E, Aravena C, Elicker BM, Jones KD, Fell CD, Manganas H, Dubé B-P, Wolters PJ, Collard HR, Ryerson CJ, Ley B. Use of Mycophenolate Mofetil or Azathioprine for the Management of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest*. 2017;151(3):619-625. doi:10.1016/j.chest.2016.10.029.
14. Adegunsoye A, Oldham JM, Fernández Pérez ER, Hamblin M, Patel N, Tener M, Bhanot D, Robinson L, Bullick S, Chen L, Hsu S, Churpek M, Hedeker D, Montner S, Chung JH, Husain AN, Noth I, Strek ME, Vij R. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res*. 2017;3(3):00016-02017. doi:10.1183/23120541.00016-2017.
15. Guilleminault L, Saint-Hilaire A, Favelle O, Caille A, Boissinot E, Henriët AC, Diot P, Marchand-Adam S. Can exhaled nitric oxide differentiate causes of pulmonary fibrosis? *Respir Med*. 2013;107(11):1789-1796. doi:10.1016/j.rmed.2013.07.007.
16. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, Olin A-C, Plummer AL, Taylor DR, on behalf of the American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (Fe) for Clinical Applications. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (F_ENO) for Clinical Applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(5):602-615. doi:10.1164/rccm.9120-11ST.
17. De Sadeleer L, Hermans F, De Dycker E, Yserbyt J, Verschakelen J, Verbeken E, Verleden G, Wuyts W. Effects of Corticosteroid Treatment and Antigen Avoidance in a Large Hypersensitivity Pneumonitis Cohort: A Single-Centre Cohort Study. *J Clin Med*. 2018;8(1):14. doi:10.3390/jcm8010014.
18. Vourlekis JS, Schwarz MI, Cherniack RM, Curran-Everett D, Cool CD, Tuder RM, King TE, Brown KK. The effect of pulmonary fibrosis on survival in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med*. 2004;116(10):662-668. doi:10.1016/j.amjmed.2003.12.030.
19. Ojanguren I, Morell F, Ramón M-A, Villar A, Romero C, Cruz MJ, Muñoz X. Long-term outcomes in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Allergy*. January 2019. doi:10.1111/all.13692.
20. Ojanguren I, Cruz MJ, Villar A, Barrecheguren M, Morell F, Muñoz X. Utility of Exhaled Nitric Oxide Fraction for the Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis. *Lung*. 2016;194(1):75-80. doi:10.1007/s00408-015-9824-5.
21. Suresh V, Mih JD, George SC. Measurement of IL-13–Induced iNOS-Derived Gas Phase Nitric Oxide in Human Bronchial Epithelial Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;37(1):97-104. doi:10.1165/rcmb.2006-0419OC.
22. Högman M, Lehtimäki L, Dinh-Xuan AT. Utilising exhaled nitric oxide information to enhance diagnosis and therapy of respiratory disease – *current evidence for clinical practice and proposals to improve the methodology*. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11(2):101-109. doi:10.1080/17476348.2017.1281746.
23. Barrera L, Mendoza F, Zuñiga J, Estrada A, Zamora AC, Melendro EI, Ramírez R, Pardo A, Selman M. Functional Diversity of T-Cell Subpopulations in Subacute and Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(1):44-55. doi:10.1164/rccm.200701-093OC.
24. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):690-699. doi:10.1164/rccm.201608-1675PP.

25. Adams TN, Newton CA, Batra K, Abu-Hijleh M, Barbera T, Torrealba J, Glazer CS. Utility of Bronchoalveolar Lavage and Transbronchial Biopsy in Patients with Hypersensitivity Pneumonitis. *Lung*. 2018;196(5):617-622. doi:10.1007/s00408-018-0139-1.
26. Ohtani Y. Chronic bird fancier's lung: histopathological and clinical correlation. An application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax*. 2005;60(8):665-671. doi:10.1136/thx.2004.027326.
27. Gaxiola M, Buendía-Roldán I, Mejía M, Carrillo G, Estrada A, Navarro MC, Rojas-Serrano J, Selman M. Morphologic diversity of chronic pigeon breeder's disease: Clinical features and survival. *Respir Med*. 2011;105(4):608-614. doi:10.1016/j.rmed.2010.11.026.
28. 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*. 2002;88(2):175-182. doi:10.1016/S1081-1206(10)61993-X.
29. Sterclova M, Smetakova M, Stehlik L, Skibova J, Vasakova M. Bronchoalveolar lavage cell profiles and proteins concentrations can be used to phenotype extrinsic allergic alveolitis patients. *Multidiscip Respir Med*. 2019;14(1). doi:10.1186/s40248-019-0175-6.
30. 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;145(1):3-5. doi:10.1164/ajrccm/145.1.3.

VII – Tableaux et figures

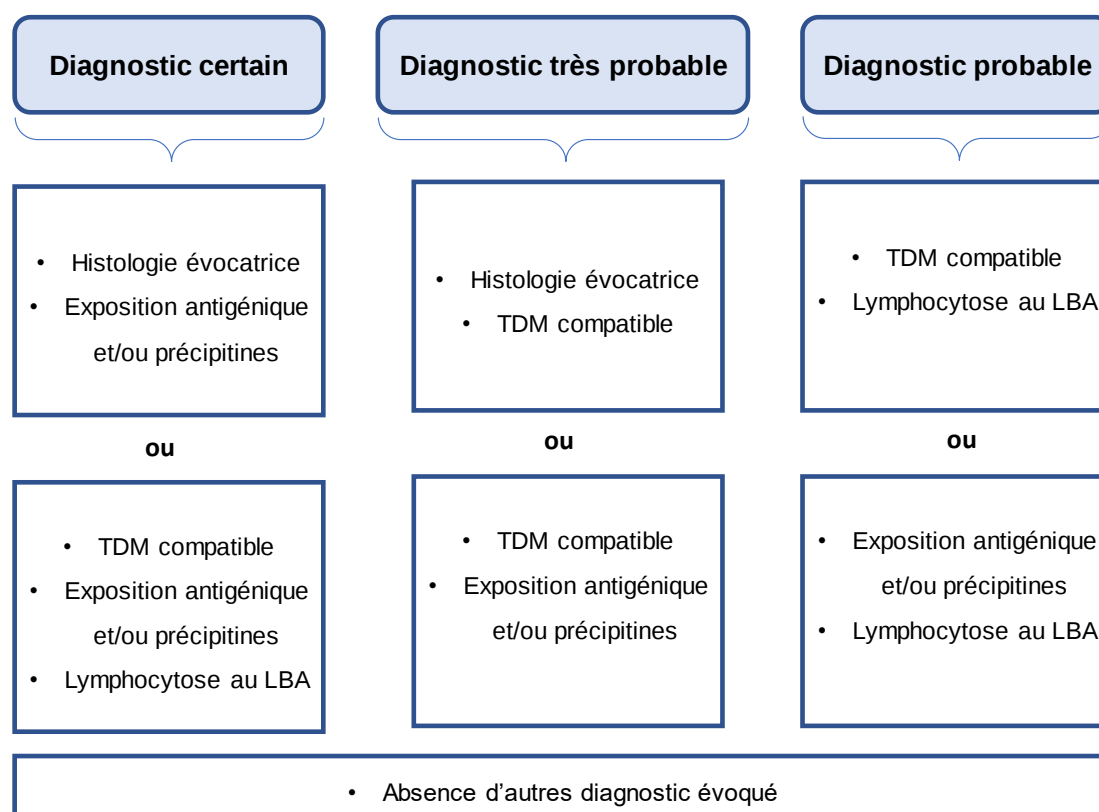


Figure 1. Critères diagnostiques de PHS chronique (adapté de Morisset AJRCCM 2018). Le diagnostic est très probable quand la probabilité est supérieure à 70% ; le diagnostic est probable quand la probabilité est supérieure à 50%.

Abréviations : TDM, tomodensitométrie ; LBA, lavage broncho-alvéolaire.

Tableau 1. Caractéristiques des groupes PHS et FPI (contrôle)

Paramètres	Groupe PHS n = 32	Groupe FPI n = 44	Valeur de p^a
Age - Années	71,5 (64 – 78,8)	70 (62 – 76,8)	0,35
Femmes – Nombre (%)	9 (28%)	8 (18,2%)	0,30
Tabagisme			
Actifs	0 (0%)	3 (6,8%)	
Ex fumeurs	20 (62,5%)	26 (59,1%)	0,17
Non fumeurs	12 (37,5%)	15 (34,1%)	
Paquets années	17,5 (6,3 – 31,5)	20 (11,5 – 37,5)	0,27
IMC – kg par m ²	25,4 (23,6 – 31,4)	27,3 (25 – 30)	0,24
CVF - % de valeur prédite	75 (53 – 87)	80 (64,8 – 92,8)	0,22
VEMS - % de valeur prédite	75 (61 – 89)	81 (70 – 93,8)	0,10
DLCO - % de valeur prédite	43 (36 – 54)	42 (32,5 – 52)	0,97
Biopsie chirurgicale	8 (25%)	10 (22,7%)	0,82
Corticothérapie orale	26 (81,3%)	21 (47,7%)	0,002
Survenue d'exacerbations	16 (50%)	20 (45,5%)	0,70
NO exhalé - ppb	38 (19 – 60,3)	25 (16,3 – 35,3)	0,006
Lymphocytose LBA - %	16 (4,3 – 35)	5 (1,8 – 7,5)	0,001
Cellules/mm ³	48,2 (10,2 – 81,6)	9 (2,6 – 19,2)	0,0008

Abréviations : PHS, pneumopathie d'hypersensibilité ; FPI, fibrose pulmonaire idiopathique ; IMC, indice de masse corporel ; CVF, capacité vitale forcée ; VEMS, volume expiratoire maximal en une seconde ; LBA, lavage broncho-alvéolaire.

Les données sont exprimées en n (%) ou en médianes (intervalle interquartile).

^a Test de Mann Whitney pour les valeurs quantitatives, Chi2 pour les variables qualitatives.

En gras : significativité statistique.

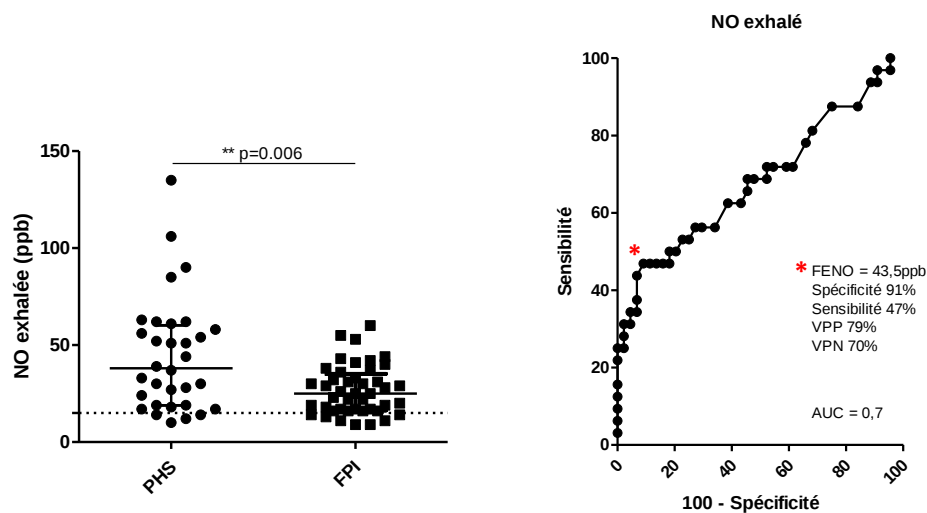


Figure 2. NO exhalé mesuré au diagnostic entre les groupes PHS et FPI (à gauche) et courbe ROC correspondante (à droite).

Abréviations : PHS, pneumopathies d'hypersensibilité ; FPI, fibrose pulmonaire idiopathique ; LBA, lavage broncho-alvéolaire ; VPP, valeur prédictive positive ; VPN, valeur prédictive négative ; AUC, area under curve

Comparaison entre les groupes par le test de Mann-Whitney.

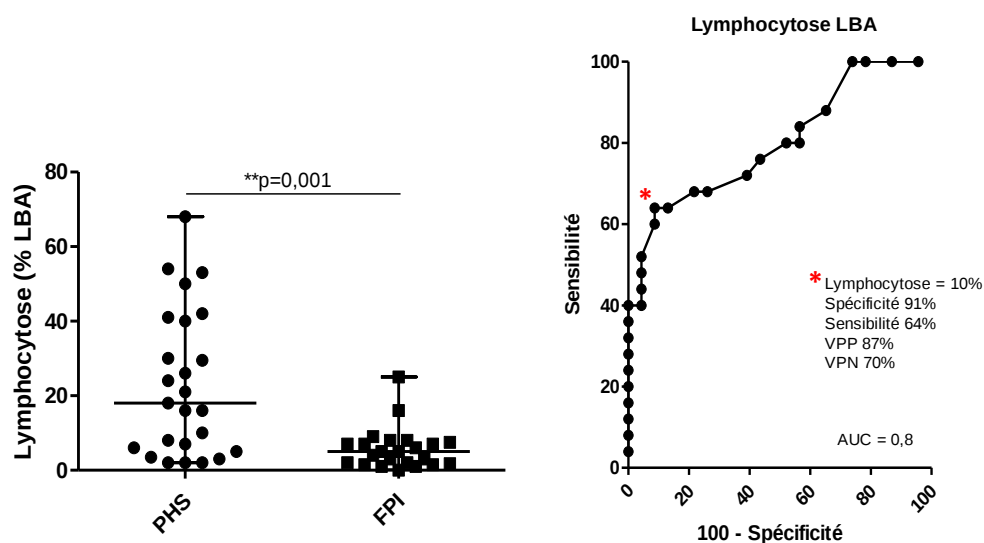


Figure 3. Lymphocytose au LBA entre les groupes PHS et FPI (à gauche) et courbe ROC correspondante (à droite).

Abréviations : PHS, pneumopathies d'hypersensibilité ; FPI, fibrose pulmonaire idiopathique ; LBA, lavage broncho-alvéolaire ; VPP, valeur prédictive positive ; VPN, valeur prédictive négative ; AUC, area under curve

Comparaison entre les groupes par le test de Mann-Whitney.

Tableau 2. Caractéristiques des patients

Paramètres	Patients (n=27)
Age - Années	69 (63 – 78)
Femmes – Nombre (%)	6 (22,2%)
Tabagisme	
Ex fumeurs	17 (63%)
Non fumeurs	10 (37%)
Paquets années	5 (0 – 30)
IMC – kg par m ²	25,9 (23,6 – 32,2)
CVF initiale - % de valeur prédite	72 (52 – 86)
VEMS initial - % de valeur prédite	74 (61 – 82)
DLCO initial - % de valeur prédite	41 (35,3 – 55)
Survenue d'exacerbations	15 (55%)
Oxygénothérapie	15 (55%)
Biopsie chirurgicale	8 (29,6%)
Exposition antigénique	22 (81,5%)
Oiseaux	11 (50%)
Foin	5 (22,7%)
Moisissures domestiques	6 (27,3%)
Pas d'expositions	5 (18,5%)
Précipitines sériques	20 (74%)
Aviaires	9 (45 %)
Poumons de fermier	7 (35%)
Moisissures domestiques	4 (20%)
Eléments TDM	
Rayons de miel	21 (77,8%)
Bronchectasies de traction	27 (100%)
Nodules centro-lobulaires	16 (59,3%)
Atténuation lobulaire	26 (96,3%)
Lymphocytose LBA	
Médiane - %	17 (5,8 – 40)
Cellules/mm ³	56,4 (21,7 – 79,2)
NO exhalé - ppb	37 (19 – 61)
Suivi médian - mois	36 (14 – 61)

Abréviations : PHS, pneumopathie d'hypersensibilité ; IMC, indice de masse corporel ; CVF, capacité vitale forcée ; VEMS, volume expiratoire maximal en une seconde ; LBA, lavage broncho-alvéolaire. Les données sont exprimées en n (%) ou en médianes (intervalle interquartile).

^a Test de Mann Whitney pour les valeurs quantitatives, Chi2 pour les variables qualitatives.

En gras : significativité statistique.

Tableau 3. Traitements reçus

Traitements	n = 27
1^{ère} ligne	
CTC	26 (96,3%)
Méthotrexate	1 (3,7%)
2^e ligne	
CTC + IMS	20 (74%)
Méthotrexate	9 (45%)
Cyclophosphamide	5 (25%)
Azathioprine	5 (25%)
Mycophénolate mofétil	1 (5%)
3^e ligne	
CTC + 2^{ème} IMS	6 (22,2%)
Mycophénolate mofétil	5 (83,3%)
Cyclophosphamide	1 (16,7%)

Abréviations : CTC, corticoïdes ; IMS, immunosuppresseurs, CVF, capacité vitale fonctionnelle.
 Les données sont exprimées en n (%) ou en médianes (intervalle interquartile).

Tableau 4. Déterminants de la variation de la CVF

Paramètres	Variation de la CVF	
	rho	Valeur de p^a
Age	-0,28	0,16
IMC	0,25	0,24
CVF initiale	-0,35	0,07
VEMS	-0,26	0,20
DLCO	-0,002	0,99
Lymphocytose LBA		
%	0,70	0,0003
Cellules/mm ³	0,50	0,04
NO exhalé	0,18	0,36
Score de fibrose	-0,03	0,87
Score verre dépoli	-0,15	0,44
	ml/mois	Valeur de p^b
Homme / Femme	-11 (-35 ; 7) / -22 (-57 ; -8)	0,29
Exposition : Oui / Non	-11 (-38 ; -5) / -18 (-31 ; 18)	0,66
Exacerbation : Oui / Non	-18 (-37 ; -7) / -9 (-25 ; 27)	0,14

Abréviations : IMC, indice de masse corporel ; CVF, capacité vitale fonctionnelle ; VEMS, volume expiratoire maximal en une seconde ; LBA, lavage broncho-alvéolaire.

^a Test de Spearman; ^b Test de Mann Whitney. Données exprimées en médianes (espace interquartile).

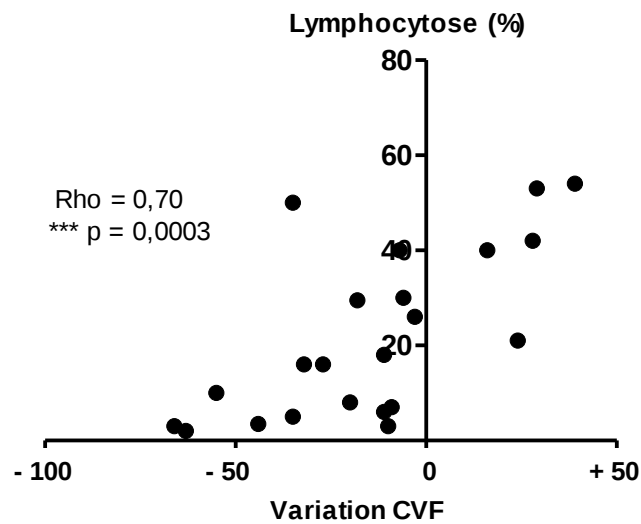


Figure 4. Corrélation entre la variation de la CVF (en ml/mois) et la lymphocytose au LBA (en %).

Abréviations : CVF, capacité vitale fonctionnelle ; LBA lavage bronchoalvéolaire.

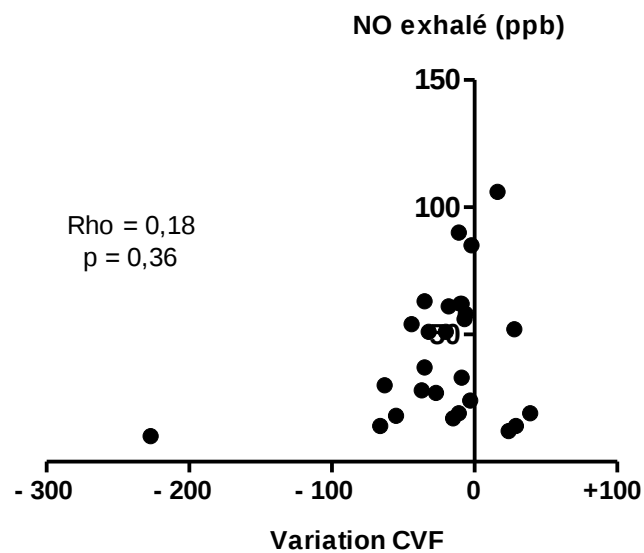


Figure 5. Corrélation entre la variation de la CVF (en ml/mois) et le NO exhalé (en ppb).

Abréviations : CVF, capacité vitale fonctionnelle ; LBA lavage bronchoalvéolaire.

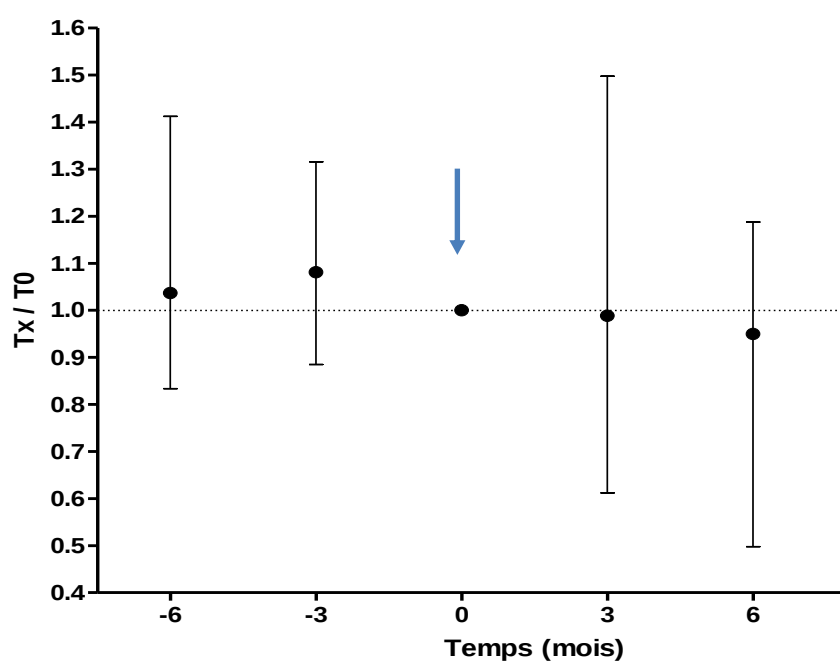


Figure 6. CVF avant et après l'introduction d'une 1^{ère} ligne de traitement (flèche bleu)

Abréviations : CVF, capacité vitale fonctionnelle .

Tableau 5. Association lymphocytose et réponse au traitement évaluée par la variation de CVF

	Ly <17% (n=11)	Ly >17% (n=11)	
Pré-traitement	-21 (-30/-9)	-4 (-57/+58)	p= 0.7
Post-traitement	-38 (-78/-12)	-1 (-15/+28)	p= 0.007
	p=0.5	p=1	

Abréviations : CVF, capacité vitale fonctionnelle ; Ly, lymphocytose

Tableau 6. Association NO exhalé et réponse au traitement évaluée par la variation de CVF

	NO <37 (n=13)	NO >37 (n=14)	
Pré-traitement	-0,5 (-52 ; 53)	-27 (-85 ; 21)	p= 0.5
Post-traitement	-15 (-38 ; 30)	-9 (-26 ; 5)	p= 0.8
	p=0.7	p=0,9	

Abréviations : CVF, capacité vitale fonctionnelle

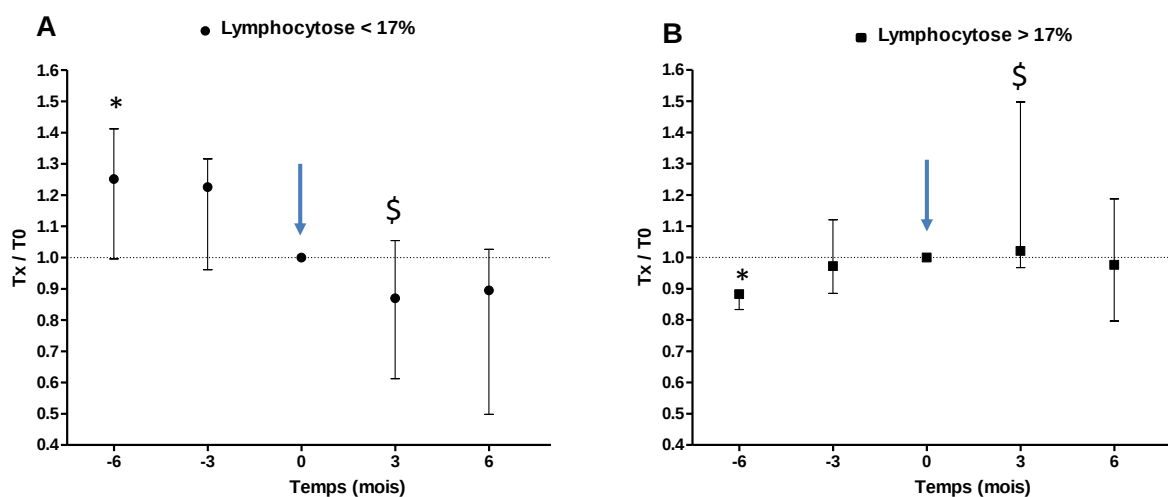


Figure 7. CVF avant et après l'introduction d'une 1^{ère} ligne de traitement (flèche bleu) en fonction d'une lymphocytose au LBA <17% (A) ou >17% (B).

* différence significative entre les deux groupes à -6mois ; \$ différence significative entre les deux groupes à 3 mois

Abréviations : CVF, capacité vitale fonctionnelle ; LBA, lavage broncho-alvéolaire.

Tableau 7. Analyses de survie dans le groupe PHS traité d'après le modèle de Cox

Paramètres	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Valeur de <i>p</i>	Coefficient	Valeur de <i>p</i>	Coefficient
Age	0.08	1.05	0,57	1,02
Sexe (H)	0.14	3.11		
mMRC	0.17	1.53		
CVF %	0.21	0.98		
VEMS %	0.59	0.99		
DLCO %	0.06	0.95	0,20	0,97
NO exhalé	0.86	1.00		
Lymphocytose LBA	0,55	1,01		
Exposition	0,93	1.06		
Exacerbation	0,20	1,98		
Déclin général	0,78	0,15		
Score de fibrose	0,26	1,06		
Rayon de miel (lobes)	0,03	1,36	0,051	1,32
Score de verre dépoli	0,34	0,95		

Abréviations : CVF, capacité vitale fonctionnelle ; mMRC, modified Medical Research Council

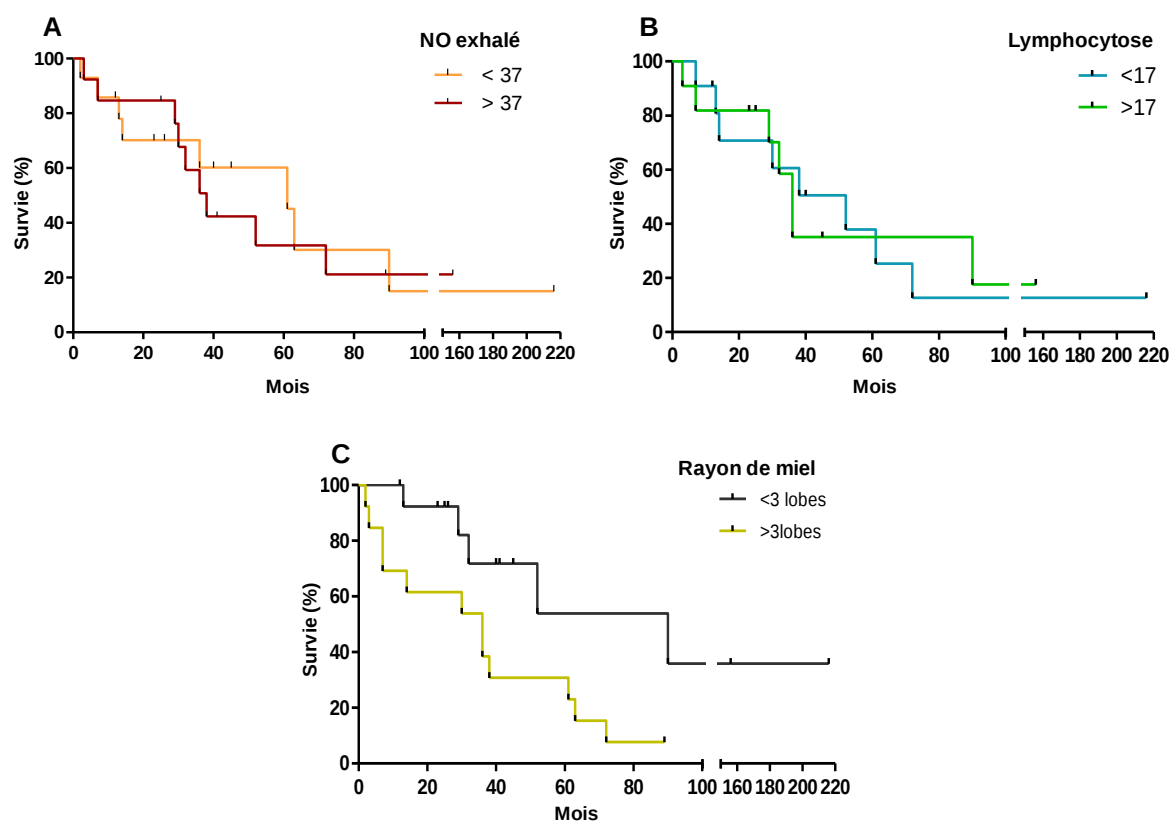


Figure 8. Courbes de survie de Kaplan Meier en fonction du NO exhalé en ppb (A), de la lymphocytose en % (B) et du nombre de lobes atteint de rayon de miel (C).

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in dark ink, consisting of a stylized 'A' followed by a long horizontal stroke.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

Techoueyres Camille

47 pages – 7 tableaux – 8 figures

Résumé : Apport diagnostique et pronostic du NO exhalé et de la lymphocytose au lavage broncho-alvéolaire dans la pneumopathie d'hypersensibilité fibrosante

Introduction : Au stade fibrosant le diagnostic de pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) est complexe et la confusion avec la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est fréquente. De plus, les facteurs pronostiques restent mal connus. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'intérêt du NO exhalé et de la lymphocytose au lavage broncho-alvéolaire (LBA), pour le diagnostic différentiel avec la FPI et le pronostic dans la PHS fibrosante.

Matériels et méthodes : Cette étude rétrospective, monocentrique a été menée au CHRU de Tours de janvier 2000 à novembre 2018. La spécificité et la sensibilité du NO exhalé et de l'alvéolite lymphocytaire ont été calculées à partir des données de 32 patients atteints de PHS fibrosantes et de 44 patients atteints de FPI. Nous avons évalué l'association entre ces marqueurs et la variation de la capacité vitale fonctionnelle (CVF), la réponse au traitement et la survie globale dans le groupe des patients atteints de PHS fibrosantes traités (n=27).

Résultats : Le NO exhalé au seuil de 43,5 ppb ou la lymphocytose au seuil de 10% avaient une spécificité diagnostique de la PHS fibrosante de 91 %. Dans le groupe de PHS fibrosantes traitées, la variation de la CVF était corrélée positivement avec la lymphocytose au LBA (p=0,0003). Une lymphocytose supérieure à 17 % était associée à un moindre déclin de la CVF (p=0,002). La variation de la CVF n'était pas corrélée au NO exhalé. Il n'y avait pas d'association entre ces marqueurs et la variation de la CVF sous traitement, ni avec la survie globale.

Conclusion : Nous confirmons l'intérêt du NO exhalé et de la lymphocytose au LBA pour le diagnostic différentiel de la PHS fibrosante avec la FPI. Une lymphocytose au LBA élevée est associée à un meilleur pronostic fonctionnel.

Mots clés : Pneumopathies d'hypersensibilité, NO exhalé, lymphocytose

Jury :

Président du Jury :	Professeur Patrice DIOT
<u>Directeur de thèse</u> :	<u>Professeur Sylvain MARCHAND - ADAM</u>
Membres du Jury :	Professeur Laurent PLANTIER
	Professeur Guillaume DESOUBEAUX
	Docteur Thomas FLAMENT
	Docteur Maud RUSSIER

Date de soutenance : 14 juin 2019