

Année 2019/2020

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
par

Marion FERREIRA

Née le 04/04/1991 à BOURGES (18)

Evaluation de l'efficacité et de la tolérance du rituximab chez les patients atteints d'une pneumopathie d'hypersensibilité chronique (PHS) : étude observationnelle rétrospective

Présentée et soutenue publiquement **le 13 mars 2020** devant un jury composé de :

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

Membres du Jury :

Professeur Laurent PLANTIER, Pneumologie, PU, Faculté de Médecine – Tours

Professeur François MAILLOT, Médecine interne, PU, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Julie MANKIKIAN, Pneumologie, PH, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Hélène HENIQUE, Médecine interne, PH, Faculté de Médecine – Tours

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

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *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 Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Alain CHANTEPIE
Pr Pierre COSNAY
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Dominique GOGA
Pr Alain GOUDEAU
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ
Pr Gérard LORETTE
Pr Roland QUENTIN
Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – 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
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
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
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
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX 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
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
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
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

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

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

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BARBIER Louise Chirurgie digestive
BERHOUET Julien Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAULT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès Biostat, informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas Cardiologie
DENIS Frédéric Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe Néphrologie
GUILLEUX Valérie Immunologie
GUILLON Antoine Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille Immunologie

Faculté de Médecine – 10, boulevard Tonnellé – CS 73223 – 37032 TOURS Cedex 1 – Tél : 02.47.36.66.00 – www.med.univ-tours.fr

3

IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
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	Thérapeutique
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
BOREL Stéphanie	Orthophonie
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage – orthophonie
NICOGLIOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
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
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

Pour l'Ecole d'Orthoptie

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 Monsieur le Professeur Diot, je tiens à vous témoigner ma reconnaissance pour m'avoir transmis très tôt l'Amour de la pneumologie ainsi que pour votre pédagogie et votre disponibilité tout au long de mon internat. Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse.

A Monsieur le Professeur Marchand-Adam, je tiens à vous renouveler mes remerciements pour votre soutien, vos conseils et votre bienveillance qui m'accompagnent au quotidien depuis le premier jour de mon internat. Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et merci de m'avoir accordé votre confiance pour le parcours que je m'apprête à entamer.

Aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur Plantier, pour votre aide, toujours précieuse, et pour votre enthousiasme à nous accompagner et nous guider dans le monde de la recherche scientifique.

A Monsieur le Professeur Maillot, pour me faire l'honneur de juger ce travail, pour votre bienveillance et votre disponibilité lors des collaborations de nos deux spécialités, si complémentaires.

A Madame le Docteur Mankikian (Julie !) merci de m'avoir donné l'envie d'être pneumologue dès mon tout premier stage, merci d'avoir été ensuite une chef pédagogue, rigoureuse, drôle et disponible. Je t'admire en tant que médecin, et en tant que personne. Merci pour tes conseils et ta bienveillance, travailler à tes côtés sera pour moi un grand honneur, j'espère être à la hauteur !

A Madame le Docteur Henique (Docteur HH), il me faudrait bien plus que quelques lignes pour te témoigner ma profonde reconnaissance et mon admiration éternelle. Merci d'avoir été ma première chef de clinique et mon premier modèle. Ton humanité, tes connaissances extraordinaires et ton intelligence m'ont tout de suite impressionnée et guidée dès mon premier semestre, et bien plus encore. Tu es aujourd'hui une amie très chère à mon cœur. Tous nos moments partagés me font à chaque fois chaud au cœur : nos « débriefing » médicaux, nos balades avec le monstroplante et bientôt Marie-Crevette et nos « tea-time ». J'espère pouvoir te rendre un jour le centième de ce que tu m'as apporté. Merci d'être dans ma vie et d'être là aujourd'hui !

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

Au Docteur Eric Pichon, merci de m'avoir transmis le goût de l'oncologie thoracique. Merci pour ta disponibilité et tes connaissances qui m'accompagnent au quotidien. J'espère que je pourrai très vite travailler à tes côtés.

Au Docteur Carmier, merci aussi (!) de m'avoir fait aimer l'oncologie thoracique. Ta rigueur médicale et ta bonne humeur m'ont vraiment aidé lors de mon internat. J'ai hâte de revenir dans le service pour continuer à apprendre à tes côtés et à m'imprégner de ton humanité et de tes connaissances.

Au Docteur Flament, merci d'être un modèle pour moi, pour nous tous et pour tout. Ton énergie et ton investissement m'impressionnent, ta disponibilité et ta bienveillance ont fait de mon internat un chemin presque tranquille. Tu es une belle personne comme on n'en voit pas tant, ne change surtout pas.

Au Docteur Magro, merci pour ta gentillesse et ta transmission. A cette fibroscopie à la recherche d'un petit pois, à cette course effrénée qui m'ont valu mon surnom de docteur Striadyne ! Merci pour ton partage de connaissances au quotidien.

Aux infirmiers/ières et aux aides-soignants du service de Pneumologie, je n'aurai pas survécu à cet internat sans votre gentillesse et votre soutien à diverses heures du jour et parfois de la nuit... J'ai eu un réel plaisir à travailler avec chacun d'entre vous, vous êtes ce qui fait le service de pneumologie. Spéciale dédicace à Marie (une de mes plus belles rencontres), Pierre-Marie (l'infidèle de la médecine interne), Julie (garde ton énergie), Kerena, Jess, Anne, Pascale, Manuela, Audrey, Monica... A Christelle et Sylviane, merci d'avoir fait de mes multiples ponctions, fibros et surtout pleurX !! des moments très agréables. Merci à Sandra et Isabelle d'avoir été des secrétaires toujours disponibles et accueillantes.

Aux infirmières d'hôpital de jour, un deuxième semestre de rêve aux côtés de la « Dream team ». Votre générosité, votre bonne humeur et votre organisation à toute épreuve m'ont tant apporté. Je suis venu tous les jours avec envie et je suis partie le cœur lourd. Evidemment, je ne peux pas ne pas citer personnellement Coco, Elo, Aurélie et Elisabeth. Avec vous, je sais que les coups de cœur amicaux existent !

A toute l'équipe de pneumologie d'Orléans, aux Docteur Lemaire et Morel, à Azzedine, Sylvie, Karim, Natacha. Merci de m'avoir accueillie et merci pour votre enseignement et votre gentillesse.

A toute l'équipe d'oncologie thoracique de Tours, au Professeur Linassier, à Bérangère, Mathilde, Hélène, Maby, Catherine, Armelle, Marion ainsi que les infirmières et aides-soignantes. Merci pour ce semestre coloré et enrichissant.

A toute l'équipe de radiothérapie de Tours, aux Professeurs Calais et Barillot, au Docteur Chapet, à Ossama, Aurélien, Guillaume et Alice, merci de m'avoir aidée à acquérir des connaissances fondamentales pour ma pratique future.

A toute l'équipe de réanimation médicale de Tours, merci de supporter un énième pneumologue parmi vous. Je découvre un nouveau monde, où je l'avoue j'aurai pu aimer exercer !

Mes remerciements vont également :

A tous les pneumologues, de génération en génération : Maud, Mada, Clairelyne, Guillaume M'Botto, Camille (MA co-Master 2 sisi), Nafi, Sylvie, Xing, Timothée (pas Timoty), Nicolas, Pauline, Axelle, Alexandre, Marie, Corentin, Yan Min et les nouveaux aussi. Je citerai bien sûr expressément notre Tilius Bonvus/Tilia Goodwind/Tilion nationale, tu es une très belle personne ; ton naturel, ton humour et ta fidélité font de notre relation une belle et forte amitié ! A Charlotte (ça va me faire drôle que tu sois loin...) et Fanny, mes dernières chefs de clinique et surtout mes co-bodycombat-teuses, tant de tachycardies et de courbatures partagées ! A Marion T, mon petit poulet, un semestre de folie cet été ! A Marion C, mon homonyme, tu es une personne et un médecin formidable, tu me manques vraiment beaucoup, tous les jours. Merci à toute la famille de la pneumologie de m'avoir accueillie parmi vous, et SURTOUT à tous nos week-ends à venir !!

A Sophie et Robichette, après avoir été au front ensemble, on continue de partager de magnifiques moments, j'espère que cela continuera encore et encore. Merci pour votre amitié.

A la team Onco : au Docteur Selena, pour ta gentillesse et ta douceur (adjectif plus adapté pour toi que pour moi non ?) ; au Docteur Delamontagne, pour ton humour et ta bienveillance. Merci pour cette belle amitié qui nous lie.

Aux Radiothéráp(e)utes, Anna Banana, Laulau et au Docteur ToNin, ce semestre a irradié de bonne humeur et de fous-rires, bref une belle rencontre pour une amitié scellée à jamais.

Au CEPR, ma deuxième maison après le service de pneumologie. Merci à Thomas, Nathalie, Virginie, Chloé, Alexie, Elsa, Youen... de m'avoir accueillie dans un monde qui m'était obscur mais qui va bientôt redevenir mon quotidien. Au plaisir d'évoluer dans votre univers rempli de bonne humeur et de bienveillance.

Je n'oublie pas ceux du début, du tout début même. A Laura, Manon, Charlotte D et Marion L, la team lycée ; la distance n'a pas eu raison de notre amitié.

Et ceux sans qui l'externat aurait sûrement eu raison de moi : A Chacha (bestah malgré la distance), Peter (mon frère de cœur), Guigui, Yannou et Ade, les copains de toujours. Le temps est comme suspendu, à chaque retrouvaille, tout est comme avant.

A ma famille :

A tous, oncles, tantes, cousins, cousines, vous avez supporté de près ou de loin mon implication, parfois un peu irraisonnée, dans mes études, dans mon métier. Merci d'être vous.

A mes amis, la famille quoi. A Alain, Fathia, Camille et Mathilde ; A Valérie, Tony, Alex, Laura et Manon ; A Elisabeth, Thierry, Claire et Julie. Les liens du sang ne font pas tout. Vous avez tous participé à ce que je suis et je vous en remercie profondément.

A mes grands-parents, Antonio et Maria : vous êtes un modèle d'obstination et de courage. A Annick et Holm, mes deuxième parents, un amour familial incommensurable, merci pour votre soutien, merci pour votre dévouement infini pour notre famille.

A mes parents, les meilleurs du monde sans nul doute. Votre amour et votre générosité ont fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Je n'aurai pas assez d'une vie pour vous remercier de votre soutien dans mon parcours, depuis toujours. Vous m'avez permis de m'épanouir, de m'accomplir, souvent à vos dépens. J'espère pouvoir un jour vous rendre ne serait-ce qu'un peu de tout ce que vous m'avez apporté. Vous êtes des parents et des personnes formidables, vous êtes mon soutien à jamais et je vous aime à l'infini.

A ma sœur, Pau, ma meilleure amie, la personne avec laquelle je peux être moi-même à 100%. Ne pas vivre cet amour fraternel aurait été un gros manque dans ma vie. Tu es une personne exceptionnelle, d'une générosité que j'envie. Nos moments de rires, de partages, de compréhension via un seul regard, ces moments sont gravés en moi et m'accompagnent tous les jours. Tu es une femme aujourd'hui accomplie mais tu restes et resteras ma petite sœur chérie.

Table des matières

ABREVIATIONS.....	- 11 -
RESUME	- 12 -
ABSTRACT	- 13 -
INTRODUCTION.....	- 14 -
OBJECTIFS.....	- 17 -
MATERIELS ET METHODES	- 18 -
DESIGN ET POPULATION	- 18 -
DONNEES RECUEILLIES	- 18 -
EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES	- 19 -
DONNEES TOMODENSITOMETRIQUES	- 19 -
ANALYSES STATISTIQUES	- 19 -
RESULTATS	- 21 -
POPULATION A L'ETUDE	- 21 -
GRAVITE DE L' ATTEINTE PULMONAIRE DES PATIENTS PRE-RITUXIMAB	- 21 -
EFFET DU TRAITEMENT SUR LA VARIATION DE LA CVF	- 22 -
EFFET DU TRAITEMENT SUR LA VARIATION DE LA DLCO	- 22 -
BAISSE DE LA DOSE DE CORTICOÏDES PRESCRITE.....	- 22 -
EVOLUTION SCANNOGRAPHIQUE.....	- 23 -
TOLERANCE DU RITUXIMAB	- 23 -
FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE AU RITUXIMAB	- 23 -
DISCUSSION.....	- 24 -
POPULATION ETUDIEE	- 24 -
TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS ET PHS CHRONIQUES	- 24 -
RITUXIMAB ET PHS CHRONIQUES	- 25 -
FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE.....	- 26 -
CONCLUSION.....	- 28 -
BIBLIOGRAPHIE.....	- 29 -
TABLEAUX ET FIGURES.....	- 33 -

ABBREVIATIONS

CHRU :	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CVF :	Capacité Vitale Forcée
DLCO :	Capacité de transfert du monoxyde de carbone
DMD :	Discussion Multidisciplinaire
EFR :	Explorations Fonctionnelles Respiratoires
IgG :	Immunoglobulines G
IMC :	Indice de Masse Corporelle
LBA :	Lavage Broncho-Alvéolaire
PHS :	Pneumopathie d'Hypersensibilité
PIC :	Pneumopathie Interstitielle Commune
PID :	Pneumonie Infiltrative Diffuse
PINS :	Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique
RGO :	Reflux Gastro-œsophagien

RESUME

Évaluation de l'efficacité et de la tolérance du rituximab chez les patients atteints d'une pneumopathie d'hypersensibilité chronique (PHS) : étude observationnelle rétrospective

Introduction : au sein des PHS, il existe des formes chroniques qui peuvent évoluer vers une fibrose pulmonaire scannographique avec parfois des aspects histologiques de pneumopathie interstitielle non spécifique ou de pneumopathie interstitielle commune. L'éviction antigénique, traitement primordial et souvent seul efficace, n'empêche pas certaines formes fibrosantes d'évoluer pour leur propre compte. Il n'existe aucune recommandation concernant le traitement des patients s'aggravant sur le plan respiratoire malgré une éviction antigénique. Il semblerait que le rituximab, par la déplétion des lymphocytes B, puisse apporter un bénéfice chez les patients avec une forme fibrosante de PHS. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité du rituximab sur la fonction respiratoire de patients atteints de PHS fibrosantes.

Matériels et méthodes : cette étude rétrospective multicentrique française a été menée de novembre 2018 à juillet 2019. L'évolution de la capacité vitale forcée (CVF) à 6 mois de l'introduction du rituximab a été mesurée chez 23 patients atteints de PHS fibrosantes.

Résultats : Vingt-trois patients, dont 12 femmes, d'âge médian de 63 ans ont été inclus au sein de 7 centres hospitaliers universitaires français. Alors que la CVF baissait significativement dans les 6 mois précédant l'introduction du rituximab (63% [35;112%] à M-6 versus 56% [29;102%] à M0 ; $p < 0,0001$), la CVF à 6 mois de l'introduction du rituximab (61% [38;99%]) n'était pas significativement différente de celle de M0. Alors que tous les patients présentaient une baisse de leur CVF entre M-6 et M0, sept patients (30%) présentaient une amélioration ou une stabilité de leur CVF à M+6. Le déclin de la CVF entre M0 et M+6 (-3% [-38;+19%]) était significativement moins important que celui entre M-6 et M0 (-8% [-21;0%]) ($p = 0,0002$). Entre M0 (37% [16;73%]) et M+6 (42% [15;70%]), la capacité de transfert du monoxyde de carbone (DLCO) médiane est restée stable ($p = 0,12$). Six des 9 patients (67%) pour lesquels une valeur de DLCO était disponible à M+6 amélioraient leur DLCO. La dose médiane de corticoïdes entre M-6 et M0 est restée stable (15mg [0;40mg] versus 20mg [10;60mg] ; $p = 0,75$) tandis qu'elle a diminué significativement entre M0 et M+6 (12mg [0;30mg] ; $p = 0,008$). Sept patients (30%) ont présenté une infection lors de leur traitement par rituximab, dont 6 étaient des infections respiratoires sans identification microbiologique. Un patient (4%) est décédé de son infection respiratoire.

Conclusion : Le rituximab pourrait être une alternative thérapeutique chez les patients présentant une PHS chronique fibrosante résistante à une éviction antigénique bien menée et/ou à une corticothérapie. Son utilisation semble s'accompagner d'une bonne tolérance en plus d'une stabilisation ou d'une amélioration de la fonction respiratoire de certains patients.

Mots-clés : pneumopathies d'hypersensibilité, rituximab, capacité vitale forcée

ABSTRACT

Evaluation of the efficacy and safety of rituximab in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis (cHP) : a retrospective observational study

Introduction: within hypersensitivity pneumonitis, there are chronic forms which can progress to a CT pulmonary fibrosis with sometimes histological aspects of nonspecific interstitial lung disease or usual interstitial lung disease. Antigenic avoidance, essential and often only effective treatment, does not prevent certain fibrosing forms from evolving on their own account. There is no recommendation for treatment in patients with respiratory impairment despite antigenic avoidance. It seems that rituximab, by its activity depleting B lymphocytes, could bring benefit in patients with a fibrosing form of cHP. The objective of this study was to assess the efficacy of rituximab on the respiratory function of patients with fibrosing cHP.

Methods: This retrospective multi-centric French study was conducted from November 2018 to July 2019. The evolution of FVC at 6 months from the introduction of rituximab was measured in 23 patients with fibrosing cHP.

Results: Twenty-three patients, including 12 women, with a median age of 63 years were included in 7 French university hospitals. Whereas FVC decreased significantly in the 6 months preceding the introduction of rituximab (63% [35; 112%] at M-6 versus 56% [29; 102%] at M0; $p < 0.0001$), FVC at 6 months after the introduction of rituximab (61% [38; 99%]) was not significantly different from that of M0. While all patients had a decrease in their FVC between M-6 and M0, seven patients (30%) presented an improvement or stability of their FVC at M + 6. The decline in FVC between M0 and M+6 (-3% [-38; + 19%]) was significantly less significant than between M-6 and M0 (-8% [-21; 0%]) ($p = 0.0002$). Between M0 (37% [16; 73%]) and M + 6 (42% [15; 70%]), the median DLCO remained stable ($p = 0.12$). Six of the 9 patients (67%) for whom a DLCO value was available at M+6 improved their DLCO. The median corticosteroid dose between M-6 and M0 remained stable (15mg [0; 40mg] versus 20mg [10; 60mg]; $p = 0.75$) while it decreased significantly between M0 and M+6 (12mg [0; 30mg]; $p = 0.008$). Seven patients (30%) developed an infection while taking rituximab, of which 6 were respiratory infections without microbiological identification. One patient (4%) died from his respiratory infection.

Conclusion: Rituximab could be a therapeutic alternative in patients with cHP resistant to a well conducted antigenic avoidance and / or corticosteroid therapy. Its use seems to be accompanied by good tolerance in addition to stabilization or improvement of respiratory function in some patients.

Key words: hypersensitivity pneumonitis, rituximab, forced vital capacity

INTRODUCTION

Les pneumopathies d'hypersensibilité (PHS) sont des maladies rares et complexes, causées par une exposition chronique à une large variété de particules inhalées, le plus souvent organiques. Chez des individus préalablement sensibilisés, ces antigènes provoquent une réponse immunologique exagérée au sein des petites voies aériennes et/ou du parenchyme pulmonaire [1]. La physiopathologie n'est pas complètement élucidée, même si une hypersensibilité de type III et une hypersensibilité de type IV à des expositions antigéniques inhalées sont suspectées. En effet, chez la plupart des individus exposés, une tolérance immunitaire se développe, et l'inhalation d'antigènes résulte en une augmentation modérée des lymphocytes locaux, sans conséquences cliniques. La coexistence de facteurs de susceptibilité génétiques ou environnementaux peut être à l'origine d'une réaction immunitaire exagérée, provoquant ainsi une inflammation pulmonaire [1]. L'inflammation de type Th1 semble intervenir lors des PHS aiguës puis évoluer vers un mécanisme Th2 dans les formes chroniques. Des médiateurs inflammatoires sécrétés par des lymphocytes et macrophages activés participent à l'état inflammatoire local. De plus, les lymphocytes B sécrètent des immunoglobulines G (IgG) spécifiques des antigènes à l'origine de la PHS. Les fibrocytes et l'interleukine-17 sont impliqués dans l'aspect fibrosant des PHS chroniques [2].

Au contraire de la fibrose pulmonaire idiopathique, il n'y a pas de critères définis ou de recommandations pour le diagnostic de PHS. Le diagnostic est porté en présence d'un faisceau d'arguments. En présence ou non (1) d'une symptomatologie compatible (dyspnée, toux sèche), (2) d'une notion d'exposition à des antigènes connus pour être pathogènes ou la présence de précipitines sériques, (3) de l'existence d'images scannographiques évocatrices, ou d'un aspect histologique caractéristique, Morisset et al proposent un algorithme diagnostique qui permettrait de déterminer une probabilité de PHS (**tableau 1**) [3].

Les différences de critères de la maladie ou des méthodes diagnostiques utilisées expliquent en partie une importante variabilité de la prévalence des PHS à travers le monde. Il existe aussi des disparités entre le type et l'intensité de l'exposition, les conditions géographiques, les pratiques agricoles et industrielles ou les facteurs de risque individuels [1]. Dans une large étude anglaise de 2007, l'incidence de la PHS était estimée à 1 pour 100 000 habitants et par an [4].

Même s'il n'existe pas de consensus concernant le diagnostic de PHS, la preuve de l'exposition antigénique est capitale. Les experts donnent en effet la plus forte valeur diagnostique à l'identification d'un antigène causal [3]. Les antigènes les plus couramment impliqués sont des espèces d'actinomycètes (*Saccharopolyspora rectivirgula*), des champignons (espèces d'*Aspergillus* ou de *Penicillium*) et des protéines aviaires. Plus récemment, de nouveaux agents émergent dans le développement de PHS, comme les mycobactéries atypiques (*Mycobacterium avium* complex) et certains produits chimiques de faible poids moléculaire (isocyanates, polyuréthanes) [1]. Des dizaines de variétés de maladies de type PHS sont décrites, dont les plus connues sont la maladie des poumons

de fermiers ou la maladie des éleveurs d'oiseaux. La présence chez un patient d'IgG spécifiques, ou précipitines sériques, est un marqueur de l'exposition, mais pas nécessairement de la maladie. Plus de 50% des fermiers sans PHS déclarée ont des IgG spécifiques contre des antigènes potentiellement en cause dans des PHS; et 11 à 41% des patients atteints de PHS n'ont pas d'IgG spécifiques retrouvées [5]. De plus, des problèmes persistent concernant la recherche de ces précipitines sériques, notamment quelle méthode de dosage utiliser, quelles valeurs de référence considérer chez les sujets sains, non exposés et exposés, ou encore quelle est leur pertinence dans les formes chroniques de PHS ?

Il était classique de classer les présentations cliniques de PHS en forme aiguë, subaiguë et chronique [6]. Cependant, il était difficile de stratifier les formes subaiguës [7]. Une nouvelle classification a été proposée par Vasakova, distinguant les formes aiguës avec des symptômes de durée inférieure à 6 mois, et les formes chroniques pour lesquelles les symptômes perdurent plus de 6 mois. Ces formes chroniques peuvent être associées à une atteinte fibrosante prédominant sur le scanner ainsi que sur l'analyse histologique [8]. En effet, les formes chroniques peuvent évoluer vers une fibrose pulmonaire scannographique et alors se rapprocher des aspects histologiques de pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) ou de pneumopathie interstitielle commune (PIC). La PHS chronique est de mauvais pronostic avec, dans une série récente de PHS chroniques avec un aspect histologique de PINS fibrosante, une survie à 5 et 10 ans de 42% et 28% respectivement [9].

Il n'y a pas non plus d'homogénéité dans le profil fonctionnel respiratoire des patients atteints de PHS chronique. Il est décrit des profils restrictifs avec une altération de la capacité de transfert du CO (DLCO) ou une hypoxémie, mais aussi des profils obstructifs dans certaines formes chroniques de PHS de type poumons de fermiers [10]. L'évolution des paramètres fonctionnels respiratoires, et notamment de la capacité vitale forcée (CVF), impacte la survie des patients atteints de PHS chroniques. Ceux présentant un déclin supérieur à 10% de leur CVF à 6 mois ont un risque de mortalité toutes causes significativement augmenté [11].

L'exploration radiologique standard des patients présentant une suspicion de PHS repose sur le scanner haute résolution avec des clichés en expiration [12]. Dans les formes chroniques, il est classiquement décrit des réticulations et des bronchectasies de tractions de distribution sous-pleurale ou péribronchovasculaire, prédominant dans les lobes supérieurs et moyen avec une relative épargne des bases. On retrouve, comme dans les formes aiguës, un pattern en mosaïque avec un trappage expiratoire et parfois de l'emphysème [13]. Récemment, un modèle radiologique diagnostique de PHS a été développé et validé avec comme critère prédictif principal de PHS la prédominance de l'atténuation en mosaïque ou du trappage par rapport aux réticulations [14]. Les anomalies radiologiques peuvent aussi avoir un impact pronostique : les patients porteurs de formes de PHS chroniques avec du rayon de miel sur le scanner ont une moins bonne survie que les patients avec une forme fibrosante sans rayon de miel [13].

Dans le bilan d'une pneumonie infiltrative diffuse (PID), une fibroscopie avec lavage broncho-alvéolaire (LBA) est classiquement réalisée, car son analyse est une méthode sensible pour détecter

l'inflammation pulmonaire chez les patients suspects de PHS. Une augmentation de la cellularité totale avec une élévation du pourcentage de lymphocytes T, souvent supérieure à 50%, caractérise les PHS. Cependant, l'étude du rapport CD4/CD8 n'est d'aucune aide pour le diagnostic, du fait d'une large variabilité selon le type d'antigène inhalé ou l'intensité de l'exposition [1]. Ce taux de lymphocytes peut être néanmoins normal ou seulement légèrement augmenté chez les patients fumeurs et dans les formes chroniques très fibrosantes [5]. Ainsi, aucun cut-off du taux de lymphocytes dans le LBA n'a été réellement défini et selon les auteurs, des taux de 30 ou de 40% sont proposés comme critères diagnostiques. Le fait d'utiliser les résultats du LBA dans la démarche diagnostique de PHS reste une aide, notamment chez les patients ne pouvant subir une biopsie pulmonaire chirurgicale (**tableau 1**) [15] ou en cas de probabilité de survenue d'une exacerbation. En effet, en parallèle avec la fibrose pulmonaire idiopathique, les patients avec une PHS chronique peuvent présenter des exacerbations aiguës qui sont associées à un mauvais pronostic. Différents facteurs ont été identifiés comme prédictifs de la survenue d'une exacerbation aiguë : le tabagisme, une fonction respiratoire plus altérée ou un faible taux de lymphocytes dans le LBA [16].

La détermination de l'aspect histologique reste l'élément majeur de la démarche diagnostique devant une suspicion de PHS. Elle permet de retrouver dans les formes chroniques une fibrose péribronchiolaire, un pattern pouvant se rapprocher de celui des PINS ou des PIC, une fibrose bronchiolo-centrique et parfois des cellules géantes, des granulomes (souvent mal limités), des corps de Schaumann ou des dépôts linéaires de cholestérol, dont l'absence n'exclut pas le diagnostic [17]. Le type de profil histologique semble influencer la survie, avec un meilleur pronostic suspecté pour les formes PINS-like comparativement aux formes PIC-like [18].

La prise en charge des PHS repose en premier lieu sur l'éviction antigénique, traitement primordial et souvent seul efficace [19], même si, dans les formes fibrosantes, la maladie peut continuer à évoluer pour son propre compte. Il n'existe aucun traitement pharmacologique permettant de guérir les PHS chroniques et chez les patients ayant une fonction respiratoire altérée, seule la transplantation pulmonaire peut permettre d'améliorer la survie [20]. Même si les mécanismes de l'inflammation pulmonaire et de la fibrose dans les PHS chroniques sont complexes, un rôle central est probablement joué par les lymphocytes T et B [2]. Ceci soutient l'utilisation de drogues anti-inflammatoires ou immunosuppressives comme les corticoïdes systémiques, qui sont prescrits dans les formes subaiguës ou chroniques, mais sans influence sur la survie à long terme [21]. Le traitement des PHS chroniques ne se base sur aucune étude prospective randomisée (hormis l'étude INBUILD) et repose uniquement sur des données observationnelles et des avis d'experts [22]. Plusieurs études rétrospectives évaluant d'autres molécules immunorégulatrices ou anti-fibrosantes ont été publiées. Les premières concernaient la pirfenidone [23], le mycophénolate mofétil ou l'azathioprine [24] et n'avaient pas montré d'efficacité majeure sur le déclin de la fonction respiratoire. Une autre étude rétrospective a mis en évidence une amélioration de la DLCO et une réduction de la dose de corticoïdes avec le mycophénolate mofétil ou l'azathioprine chez des patients porteurs d'une PHS

chronique [25]. Plus récemment, l'étude INBUILD, prospective, randomisée, en double aveugle, a permis de montrer une limitation du déclin annuel de la CVF chez des patients avec une pathologie interstitielle pulmonaire fibrosante évolutive, traités par nintedanib. Un quart de ces patients avaient une PHS chronique, dont la moitié avaient un pattern scannographique de PIC [26].

Une autre piste de traitement proposée comme alternative serait l'utilisation du rituximab dans les PHS réfractaires à une corticothérapie [27]. Le rituximab un anticorps monoclonal anti-CD20 déplétant les lymphocytes B qui a montré un bénéfice dans les PID associées aux connectivites [28]. Un cas clinique d'un patient avec une PHS prouvée histologiquement sans exposition antigénique retrouvée et après échec des corticoïdes, a montré une amélioration de sa CVF après utilisation de rituximab [29]. Deux autres cas cliniques publiés en 2019 vont également dans ce sens [27][30]. Une étude rétrospective sur 6 patients atteints de PHS a montré une stabilisation ou une amélioration des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) chez 3 d'entre eux et une poursuite de la dégradation chez les 3 autres, après traitement par rituximab [31]. A l'heure actuelle, il n'existe donc aucune recommandation de prise en charge thérapeutique pour les patients dont la fonction respiratoire continue à se dégrader malgré une éviction antigénique.

Notre hypothèse est que le rituximab pourrait apporter un bénéfice aux patients porteurs de PHS chroniques et n'ayant pas répondu à une prise en charge comprenant au moins l'essai de l'éviction antigénique et une corticothérapie.

Objectifs

L'objectif principal était d'étudier l'évolution de la CVF sous rituximab, à 6 mois, des patients atteints de PHS chroniques et présentant un déclin persistant de leur fonction respiratoire malgré une éviction antigénique.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'évolution de la CVF sous rituximab à 12 mois, l'évolution de la DLCO sous rituximab à 6 mois, l'évolution de la consommation de corticoïdes à 6 mois, l'évolution des opacités scannographiques à 6 mois ainsi que la tolérance du rituximab.

MATERIELS ET METHODES

Design et Population

Nous avons mené une étude française rétrospective, observationnelle et multicentrique. Cette dernière a été réalisée dans les services de pneumologie du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours, de l'hôpital universitaire Bichat-Claude Bernard de Paris, de l'hôpital européen Georges Pompidou de Paris, de l'hôpital Tenon de Paris, du CHRU de Lille, du CHU de Nice et du CHRU de Grenoble.

Nous avons sélectionné, de façon rétrospective, du 1^{er} novembre 2018 au 31 juillet 2019, tous les dossiers de patients âgés d'au moins 18 ans ($n = 23$) pour lesquels un diagnostic de PHS chronique a été validé lors d'une discussion multidisciplinaire (DMD) avec des critères adaptés de Morisset et al. [3] (**Tableau 1**). Nous avons inclus des patients présentant l'absence d'amélioration de leur fonction respiratoire (détérioration ou augmentation de moins de 10% de leur CVF) après au moins 3 mois d'une prise en charge comportant au moins l'essai de l'éviction antigénique. Ces patients devaient avoir bénéficié dans ce cadre, d'au moins une injection de rituximab (**Tableau 2**). Il n'y avait aucun critère d'exclusion.

Le critère de jugement principal était la variation de la CVF (en % de la valeur prédite) entre l'initiation du traitement par rituximab et à 6 mois de l'introduction. Les critères secondaires comportaient la variation du pourcentage de la valeur prédite de la CVF à 12 mois et la variation du pourcentage de la valeur prédite de la DLCO à 6 mois. Nous avons étudié également l'évolution de la consommation de corticoïdes à 6 mois, l'évolution semi-quantitative des anomalies scannographiques entre l'initiation et à 6 mois de traitement ainsi que les effets secondaires, en particulier infectieux, dans les 12 mois suivant le traitement par rituximab.

Données recueillies

Pour chaque dossier sélectionné, les données recueillies étaient les suivantes : date de naissance, âge au diagnostic, sexe, données histologiques de la biopsie pulmonaire chirurgicale (si réalisée : classement en pattern PIC-like, PINS-like ou autre), aspect radiologique au scanner haute résolution lors du diagnostic, exposition à un antigène connu pour être pourvoyeur de PHS et/ou précipitines sériques, résultat de la cytologie du LBA, symptômes éventuels compatibles avec le diagnostic de PHS (dyspnée, toux sèche), présence de crépitants secs aux bases à l'auscultation, indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la perte de poids au diagnostic, comorbidités cardiovasculaires et respiratoires, présence d'un reflux gastro-œsophagien (RGO), statut tabagique et origine de l'exposition antigénique (professionnelle ou domestique). Les résultats des EFR, comprenant la CVF ainsi que la DLCO 6 mois avant l'initiation, à l'initiation, 6 mois après et 12 mois

après l'initiation du rituximab, ont été enregistrés. La posologie de corticoïdes oraux 6 mois avant, à l'initiation et 6 mois après l'initiation du rituximab a été relevée. L'évolution scannographique a été évaluée selon les mêmes critères qu'au diagnostic, de façon semi-quantitative, à 6 mois après l'initiation du rituximab. Enfin, la tolérance du rituximab a été évaluée par la recherche d'infections, urinaires ou respiratoires.

Explorations fonctionnelles respiratoires

Pour un même patient, les mesures étaient réalisées dans le même centre, selon les mêmes conditions et sur les mêmes appareils. La capacité vitale a été exprimée en pourcentage de la valeur prédite. Les mesures de spirométrie ont été réalisées selon les recommandations ATS/ERS.

Les valeurs prédites de spirométrie, de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) provenaient des valeurs fournies par l'ERS.

Données tomодensitométriques

A partir de tomодensitométries thoraciques réalisées en coupes millimétriques, nous avons analysé la présence de micronodules centrolobulaires, de verre dépoli, d'aspect de poumon en mosaïque (sur le scanner en inspiration) et de piégeage expiratoire (quand le scanner était disponible), de kystes à parois fines, de bronchectasies de traction, de réticulations intralobulaires, de distorsions scissurales et lobulaires, de rayon de miel et d'emphysème. La lecture des scanners étaient effectuée par deux pneumologues en simultanée, sans double lecture, mais en aveugle de la réponse au rituximab à 6 mois de son introduction.

Nous avons étudié, quand une imagerie était disponible, à 6 mois, l'évolution de ces paramètres. Nous avons donc déterminé pour chacun d'entre eux et pour chaque patient, s'il existait une aggravation, une amélioration ou s'ils étaient inchangés par rapport à la tomодensitométrie de référence réalisée à l'initiation du rituximab. Nous avons considéré d'une part les opacités évocatrices d'inflammation pulmonaire (verre dépoli et poumon en mosaïque) et d'autre part les opacités évocatrices de fibrose (bronchectasies de traction, réticulations intralobulaires, distorsions scissurales et rayon de miel).

Analyses statistiques

Pour la description des caractéristiques de la population, les variables quantitatives ont été décrites à l'aide de la médiane [minimum-maximum]. Les variables qualitatives ont été décrites par leur fréquence.

Concernant l'analyse du critère de jugement principal, au vu du faible nombre de patients attendus, des tests non paramétriques ont été utilisés. Le test de Wilcoxon a été utilisé pour les données appariées non paramétriques de la variation de la CVF et de la DLCO avant et après traitement par rituximab.

Pour analyser les caractéristiques des 2 groupes de patients, répondeurs ou non répondeurs au rituximab (variation positive ou strictement négative), et chercher des facteurs prédictifs de réponse au traitement, un test de Mann Whitney a été choisi pour les variables quantitatives non appariées et un test du Chi2 pour les variables qualitatives. L'effectif de l'étude était trop réduit pour réaliser des analyses statistiques multivariées.

Les analyses statistiques et les graphiques ont été réalisés à l'aide du logiciel Excel et du logiciel GraphPadPrism 6. Pour toutes les analyses, un $p < 0,05$ était considéré comme significatif.

RESULTATS

Population à l'étude

23 patients (dont 12 femmes), d'âge médian de 63 ans [41;83 ans] au diagnostic, ont reçu du rituximab entre le 8 janvier 2014 et le 14 juin 2019. La durée médiane de suivi après la 1^{ère} administration de rituximab était de 16 mois [6;50 mois]. Quarante-huit pourcent (11/23) des patients étaient tabagiques, tous sevrés au moment du diagnostic, avec un tabagisme cumulé médian de 30 paquets-années [5;60 paquets-années].

L'exposition antigénique n'était pas retrouvée chez 2 des 23 patients (9%). Quand elle était présente, cette exposition était dans 82% (19/23) des cas d'origine domestique et dans 9% (2/23) d'origine professionnelle. Les précipitines les plus fréquemment retrouvées étaient des précipitines aviaires (44%) ou des moisissures domestiques (9%) ; 30% des patients (7/23) avaient une exposition antigénique retrouvée sans précipitines mises en évidence.

Soixante-dix pourcent (16/23) des patients ont eu une biopsie pulmonaire chirurgicale, dont l'analyse histologique était toujours en faveur du diagnostic de PHS. L'ensemble des scanners étaient évocateurs de PHS. Ainsi, la probabilité diagnostique, selon critères adaptés de Morisset et al. [3], était certaine pour 57% des patients (13/23) et très probable pour les 43% de patients restants (10/23) (**Tableau 1**). Le schéma thérapeutique par rituximab différait selon les patients et selon les centres. Le nombre médian de perfusions reçues était de 3 [2;10] avec une posologie à chaque dose de 500 ou 1000mg et un espacement entre les doses de 6 mois. Les caractéristiques détaillées de la population sont présentées dans le **Tableau 3**.

Gravité de l'atteinte pulmonaire des patients pré-rituximab

Six mois avant l'introduction du rituximab (M-6), les 23 patients avaient une fonction respiratoire altérée avec une CVF médiane de 63% [35;112%] et une DLCO médiane de 37% [14;68%]. Tous les patients ont reçu du rituximab car ils présentaient une aggravation significative de leur fonction respiratoire avec une CVF médiane à l'initiation du rituximab (M0) de 56% [29;102%] ($p < 0,0001$). Lors de l'initiation du rituximab, tous les patients avaient reçu un traitement immunosuppresseur de type corticothérapie systémique, avec une dose médiane de 20 mg [10;60 mg] (**Tableau 3**).

Effet du traitement sur la variation de la CVF

Nous avons analysé la variation de la CVF 6 mois après le début du traitement (M+6) ; cette donnée était manquante chez 3 des 23 patients et a donc été cotée à 0% pour la valeur de M+6.

Malgré ces 3 patients, entre M0 et M+6, la CVF restait stable (56% [29;102%] versus 61% [0;99%] ; $p=0,06$) (**Figure 1**). Alors que tous les patients présentaient une baisse de leur CVF entre M-6 et M0, sept patients (30%) présentaient une amélioration ou une stabilité de leur CVF à M+6 (**Figure 1**). Même si la CVF continuait de décliner après rituximab, son déclin entre M0 et M+6 (-3% [-38;+19%]) était significativement moins important que celui entre M-6 et M0 (-8% [-21;0%]) ; $p = 0,0002$).

A M+12, la valeur de la CVF était disponible pour 13 des 23 patients. Pour ces 13 patients, entre M0 et M+12, la CVF à M0 (55% [39;74%]) était significativement plus basse que la CVF à M-6 (62% [51;80%] ; $p=0,03$) alors qu'elle ne changeait pas significativement entre M0 et M+12 (52% [61;74%] ; $p=0,10$). Le déclin de la CVF sur une période de 12 mois, entre M0 et M+12 (-6% [-15;+10%]), était significativement moins important que celui de la CVF sur une période de 6 mois, entre M-6 et M0 (-8% [-21;0%] ; $p = 0,002$).

Effet du traitement sur la variation de la DLCO

Les données pour la DLCO à l'initiation du rituximab n'étaient disponibles que pour 9 des 23 patients. Chez ces patients, 6 mois avant le début du rituximab, la DLCO médiane était de 38% [14;68%] et de 37% [16;73%] lors de l'initiation du rituximab.

Entre M-6 et M0, on observait une tendance à la diminution de la DLCO. A M+6, la DLCO médiane est restée stable (42% [15;70%] ; $p=0,12$) (**Figure 2**). Six des 9 patients (67%) amélioraient leur DLCO à M+6.

Baisse de la dose de corticoïdes prescrite

La dose médiane de corticoïdes entre M-6 et M0 est restée stable (respectivement 15mg [0;40mg] et 20mg [10;60mg] ; $p=0,75$) tandis qu'elle a diminué significativement entre M0 et M+6 (12mg [0;30mg] ; $p=0,008$) (**Figure 3**). Treize des 23 patients ont vu leur dose de corticoïdes baisser entre M0 et M+6, 9 patients n'ont pas eu de modification de la posologie de leur corticothérapie et seul un patient a eu une augmentation de 10mg de sa corticothérapie, avec un retour à la dose de M-6.

Evolution scannographique

Quinze des 23 patients avaient un scanner à 6 mois disponible pour l'interprétation. Pour l'ensemble de ces 15 patients, l'aspect de micronodulation centrolobulaire diffuse, les kystes à parois fines (absents ou présents) ou l'emphysème restait stable entre M0 et M+6. Concernant les opacités évocatrices d'inflammation (verre dépoli et poumon en mosaïque), 7 patients présentaient une amélioration de leurs lésions et 8 une aggravation. Pour les opacités évocatrices de fibrose (bronchectasies de traction, réticulations intralobulaires, distorsions scissurales et rayon de miel), 3 patients amélioraient leurs anomalies scannographiques, 4 avaient des anomalies qui restaient stables et 8 des anomalies qui s'aggravaient. Il n'y avait pas de corrélation entre l'évolution des opacités scannographiques et celle de la CVF.

Tolérance du rituximab

7 patients (30%) ont présenté une infection dans les 6 mois suivant la première injection de rituximab, dont 6 étaient des infections respiratoires sans identification microbiologique, sans pneumocystose et une infection urinaire à *Escherichia coli*. Parmi les 6 patients ayant présenté une infection respiratoire virale ou bactérienne, un seul n'avait pas de prophylaxie par *co-trimoxazole*. Un patient (4%) est décédé de son infection respiratoire.

Facteurs prédictifs de réponse au rituximab

Nous avons séparé notre effectif en 2 groupes : le groupe de patients considérés comme « répondeurs » (n=7), dont la CVF à M+6 montrait une variation positive ; et le groupe de patients « non répondeurs » (n=16), dont la CVF montrait une variation strictement négative par rapport à la valeur de M0.

En analyse monovariée, la variation de la CVF à M+6 n'était pas corrélée à l'âge ($p=0,12$), au sexe ($p=0,55$), à l'IMC au diagnostic ($p=1$) ou au tabagisme cumulé ($p=0,92$). Nous n'avons pas non plus retrouvé de corrélation significative entre la CVF à M+6 et la lymphocytose initiale au LBA ($p=0,55$), la dose de corticoïdes à l'initiation du rituximab ($p=0,36$) ou encore la CVF à l'initiation du rituximab ($p=0,74$).

Les deux seuls paramètres associés significativement à une amélioration de la CVF à M+6 étaient l'existence d'une fibrillation auriculaire ($p=0,02$) ou l'absence de pattern de PIC ou de PINS sur l'histologie ($p=0,03$) (**Tableau 4**).

DISCUSSION

Cette étude est à notre connaissance la première montrant un effet bénéfique du rituximab dans le traitement des PHS chroniques fibrosantes s'aggravant malgré une éviction antigénique et une corticothérapie. Elle a permis de mettre en évidence que le rituximab limitait le déclin de la CVF et avait un effet d'épargne cortisonique. Sept des 23 (30%) patients inclus dans cette étude ont présenté une amélioration ou une stabilisation de leur CVF 6 mois après l'introduction de rituximab. Lorsqu'une analyse anatomopathologique était disponible, l'absence d'aspect de PIC était associée à une amélioration de la CVF.

Population étudiée

Selon les critères diagnostiques proposés par Morisset et al (**Tableau 1**) [3], nos patients avaient une PHS certaine ou une PHS très probable (probabilité >70%). D'ailleurs, la population de notre étude était globalement comparable à celle d'autres cohortes de PHS fibrosantes décrites [22][24][32][33][34][35]. Dans ces études, 32 à 57% des patients étaient de sexe masculin (47% dans notre étude), l'âge des patients inclus était compris entre 61 et 65 ans (63 ans pour notre population) et 34 à 56% étaient non-fumeurs (52% pour nos patients). Lorsqu'une exposition antigénique était mise en évidence, il s'agissait d'une exposition aviaire dans 41 à 59% des cas (48% dans notre étude). Sur le plan radiologique, du rayon de miel était retrouvé sur 37 à 60% des scanners (48% pour notre étude) et un aspect de poumon en mosaïque dans 54 à 82% des cas (61% pour notre étude).

On peut cependant noter que nos patients différaient par certaines caractéristiques de ceux de ces cohortes : les patients de notre étude avaient à M-6 et M0 une CVF plus altérée que les patients de la littérature (CVF au diagnostic comprise entre 65 et 73% contre 63% et 56% respectivement à M-6 et M0). L'exposition antigénique n'était pas retrouvée dans 9% de nos cas contre 11 à 41% des cas de la littérature. Enfin, la valeur médiane de la lymphocytose au LBA était plus élevée chez nos patients (32%) que dans la littérature (14 à 20%).

Traitements immunosuppresseurs et PHS chroniques

La prise en charge des PHS est complexe et ne repose sur aucun essai randomisé hormis l'étude INBUILD [26]. Il est habituel de proposer un traitement pharmacologique pour les formes chroniques de PHS, évolutives malgré une éviction antigénique bien réalisée [19]. Les corticoïdes administrés par voie systémique sont le traitement pharmacologique de première intention utilisés dans ces formes fibrosantes. Cependant, ces traitements n'ont pas montré d'efficacité sur la mortalité associées aux PHS chroniques et aucun effet sur la fonction respiratoire n'a été mis en évidence [11][22][24][32].

Des études rétrospectives ont évalué l'intérêt potentiel d'autres molécules immunosuppressives, dites de seconde ligne. Morisset et al. a montré que l'utilisation d'azathioprine ou de mycophénolate mofetil était associée à une amélioration de la DLCO de 4,2% après 1 an de traitement et à une réduction de 10 mg de la dose médiane de corticoïdes à 6 mois, sans effet significatif sur la CVF [24]. Plus récemment, Fiddler et al. a montré les mêmes effets de l'azathioprine ou du mycophénolate mofetil, avec une amélioration de la DLCO et une réduction de la dose de corticothérapie de 12 mg à 1 an [25].

En parallèle avec les traitements utilisés dans la fibrose interstitielle idiopathique, un essai randomisé en double aveugle contre placebo, a montré que le nintedanib permet, dans le cas de pneumopathies fibrosantes évolutives, de réduire significativement le déclin annuel de la CVF de 100 mL à 12 mois par rapport au placebo [26]. Dans cet essai, 25% des patients avaient une PHS (soit environ 80 patients dans chaque bras), mais nous ne disposons pas encore des résultats spécifiquement dans ce sous-groupe.

A l'heure actuelle, aucune étude n'est en cours pour évaluer quelconque traitement immunosuppresseur dans les PHS chroniques. Une autre étude avec un anti-fibrosant est en cours [23].

Rituximab et PHS chroniques

Le rituximab a été envisagé comme alternative thérapeutique, de par son action sur les lymphocytes B. En 2013, une étude rétrospective incluant diverses PID n'a pas montré d'efficacité de cette molécule chez six patients avec une PHS chroniques : 3 patients se sont stabilisés, 3 se sont aggravés et sont décédés dans les 4 premiers mois de traitement [31]. Aucune autre étude rétrospective n'a étudié spécifiquement le rituximab dans les PHS chroniques. Nous avons montré ici que sur 23 patients s'aggravant sous corticoïdes et après éviction antigénique, l'utilisation de rituximab permettait une limitation du déclin de la CVF et une baisse de la dose de corticoïdes prescrite avec une diminution significative de la posologie de 8 mg entre M0 et M+6. Notre étude manquait de puissance pour pouvoir montrer une amélioration significative de la DLCO à M+6.

Le rituximab est un anticorps monoclonal déplétant les lymphocytes B [29]. Après la liaison entre le fragment Fab du Rituximab et l'antigène CD20 des lymphocytes B, le fragment Fc active des effecteurs immunitaires responsables de la lyse des lymphocytes B [36]. Il a donc été initialement utilisé dans les syndromes lymphoprolifératifs et est maintenant utilisé dans de nombreuses pathologies dysimmunitaires avec une efficacité constatée dans des pathologies interstitielles diffuses associés au syndrome des anti-synthétases ou à la sclérodermie [37][38]. Malgré l'absence d'essais randomisés évaluant le rituximab dans les PHS chroniques, de nombreux centres l'ont utilisé chez des patients ne répondant pas à l'éviction antigénique et/ou à une corticothérapie ; en analogie avec son efficacité en tant que traitement de recours dans les PID sévères associées aux connectivites [28]. Le rationnel d'utiliser cette molécule est de parvenir à désactiver la réponse inflammatoire systémique

afin de stabiliser et éventuellement améliorer la maladie pulmonaire d'un point de vue clinique, fonctionnel et radiologique pour empêcher la progression de la fibrose [39].

Les mécanismes hypothétiques via lesquels le rituximab permettrait une stabilisation ou une amélioration de la fonction respiratoire des patients avec une PID sur fond dysimmunitaire sont multiples. L'utilisation de rituximab induit une déplétion rapide des lymphocytes B CD20+ présents dans la circulation périphériques ; même si le rôle de ces lymphocytes dans la production d'auto-anticorps est bien documenté, l'action du rituximab dans les PID n'est probablement qu'en partie expliqué par l'inhibition de cette fonction [40]. Des observations cliniques de traitement par rituximab chez des patients atteints de purpura thrombocytopénique idiopathique ou de réaction de greffon contre l'hôte ont suggéré que le rituximab permettrait de « normaliser » les lymphocytes T auto-réactifs [41]. La repopulation lymphocytaire B suivant l'introduction de rituximab serait constituée de cellules B non déterminée sur le plan antigénique, suggérant une réinitialisation du système immunitaire, pouvant contribuer à l'effet thérapeutique [31].

Dans notre étude, le rituximab semble surtout avoir une action sur les lésions scannographiques inflammatoires (7 patients en amélioration), moins sur les lésions scannographiques de fibrose (3 patients en amélioration). De plus, la présence en anatomopathologie d'un aspect de PIC n'était pas associée à une amélioration de la CVF. Or, on sait que le mauvais pronostic des patients atteints de PHS chronique est lié à la présence de fibrose (histologique et radiologique) [42]. Une étude rétrospective récente portant sur une cinquantaine de patients atteints d'une PID en lien avec une connectivite a montré que le rituximab était plus efficace chez les patients avec un pattern histologique de PINS comparativement à ceux avec un pattern de PIC [43]. Il pourrait sembler pertinent de débiter le rituximab de façon précoce, afin que les lésions de fibrose ne soient pas encore prédominantes.

Enfin, l'utilisation de rituximab semble sécurisée : nous avons documenté 30% d'infections (7/23 patients), la plupart respiratoires avec un seul décès rapporté, imputable à une infection pulmonaire. Dans la seule étude rétrospective ayant testé le rituximab chez 50 patients atteints de PID (6 PHS), le taux d'infections respiratoires était de 22% sans décès directement rapporté à une toxicité du rituximab ou à une infection secondaire à son utilisation [28].

Forces et limites de l'étude

Cette étude représente la cohorte avec le nombre le plus important de patients atteints d'une PHS chroniques et traités par rituximab.

Néanmoins, cette étude rétrospective, sans groupe contrôle présente de fait certaines limites. Un nombre important de données manquantes peut être pointé : nous ne disposons pas d'assez de données des EFR pour pouvoir calculer des déclin mensuels de CVF ou de DLCO. De plus, l'aspect de limitation du déclin de la CVF peut être expliqué par l'effet du traitement mais pourrait en partie être expliqué par l'évolution naturelle de la CVF, qui n'est pas linéaire mais plutôt inversement

exponentielle. Il aurait été aussi intéressant de pouvoir déterminer l'évolution de la présence des précipitines sériques ou du taux d'immunoglobulines G des patients. Enfin, le nombre différent de perfusions de rituximab reçu par les patients de l'étude ne permet pas une parfaite comparabilité entre ces individus. Bellan et al. soulignait donc l'importance de répéter les cures de rituximab afin de pouvoir observer un bénéfice du traitement [44].

Il nous semble que certains facteurs prédictifs de réponse auraient pu être statistiquement significatifs en cas d'effectif et donc de puissance plus importante.

CONCLUSION

La démonstration d'une possible efficacité du rituximab chez les patients présentant une PHS chronique sévère évolutive représente un espoir pour les cliniciens et les patients. En effet, ces patients font souvent face à de faibles alternatives thérapeutiques, les essais cliniques sont rares et lorsque la transplantation pulmonaire n'est pas envisageable, une prise en charge palliative est le plus souvent décidée. La décision d'instaurer un traitement immunosuppresseur autre que la corticothérapie est multifactorielle, guidée à la fois par des paramètres cliniques et fonctionnels respiratoires.

Nous avons pu montrer ici qu'une proportion de patients pouvait répondre au rituximab (30%), avec un profil de tolérance tout à fait acceptable. A l'heure de la médecine personnalisée en pneumologie, il serait utile de déterminer des facteurs épidémiologiques, cliniques, biologiques ou scannographiques prédictifs de réponse à cette molécule, afin de déterminer à quels patients il serait licite de proposer ou de ne pas proposer de traitement par rituximab.

Cette étude soutient l'intérêt d'une étude prospective randomisée et contrôlée.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Selman M, Pardo A, King TE. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:314–24. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0513CL>.
- [2] Lacasse Y, Girard M, Cormier Y. Recent advances in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2012;142:208–17. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2479>.
- [3] Morisset J, Johannson KA, Jones KD, Wolters PJ, Collard HR, Walsh SLF, et al. Identification of Diagnostic Criteria for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: An International Modified Delphi Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2017. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-1986OC>.
- [4] Solaymani-Dodaran M, West J, Smith C, Hubbard R. Extrinsic allergic alveolitis: incidence and mortality in the general population. *QJM Mon J Assoc Physicians* 2007;100:233–7. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcm008>.
- [5] Cormier Y, Létourneau L, Racine G. Significance of precipitins and asymptomatic lymphocytic alveolitis: a 20-yr follow-up. *Eur Respir J* 2004;23:523–5.
- [6] Fernández Pérez ER, Swigris JJ, Forssén AV, Tourin O, Solomon JJ, Huie TJ, et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2013;144:1644–51. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2685>.
- [7] Hanak V, Golbin JM, Ryu JH. Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. *Mayo Clin Proc* 2007;82:812–6. <https://doi.org/10.4065/82.7.812>.
- [8] Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:680–9. <https://doi.org/10.1164/rccm.201611-2201PP>.
- [9] Nunes H, Schubel K, Piver D, Magois E, Feuillet S, Uzunhan Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: survival is influenced by the underlying cause. *Eur Respir J* 2015;45:746–55. <https://doi.org/10.1183/09031936.00148613>.
- [10] Jacob J, Bartholmai BJ, Brun AL, Egashira R, Rajagopalan S, Karwoski R, et al. Evaluation of visual and computer-based CT analysis for the identification of functional patterns of obstruction and restriction in hypersensitivity pneumonitis. *Respirol Carlton Vic* 2017;22:1585–91. <https://doi.org/10.1111/resp.13122>.
- [11] Gimenez A, Storrer K, Kuranishi L, Soares MR, Ferreira RG, Pereira CAC. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax* 2018;73:391–2. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210035>.
- [12] 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;196:690–9. <https://doi.org/10.1164/rccm.201608-1675PP>.
- [13] Salisbury ML, Gu T, Murray S, Gross BH, Chughtai A, Sayyoub M, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Radiologic Phenotypes Are Associated With Distinct Survival Time and Pulmonary

Function Trajectory. *Chest* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.08.1076>.

[14] Salisbury ML, Gross BH, Chughtai A, Sayyoub M, Kazerooni EA, Bartholmai BJ, et al. Development and validation of a radiological diagnosis model for hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2018;52. <https://doi.org/10.1183/13993003.00443-2018>.

[15] Ohshimo S, Bonella F, Cui A, Beume M, Kohno N, Guzman J, et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1043–7. <https://doi.org/10.1164/rccm.200808-1313OC>.

[16] Miyazaki Y, Tateishi T, Akashi T, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y. Clinical predictors and histologic appearance of acute exacerbations in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2008;134:1265–70. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0866>.

[17] Akashi T, Takemura T, Ando N, Eishi Y, Kitagawa M, Takizawa T, et al. Histopathologic analysis of sixteen autopsy cases of chronic hypersensitivity pneumonitis and comparison with idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Am J Clin Pathol* 2009;131:405–15. <https://doi.org/10.1309/AJCPNWX4SLZRP9SW>.

[18] Churg A, Bilawich A, Wright JL. Pathology of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis What Is It? What Are the Diagnostic Criteria? Why Do We Care? *Arch Pathol Lab Med* 2018;142:109–19. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0173-RA>.

[19] 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;88:175–82. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61993-X](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61993-X).

[20] Kern RM, Singer JP, Koth L, Mooney J, Golden J, Hays S, et al. Lung transplantation for hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2015;147:1558–65. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1543>.

[21] Agache IO, Rogozea L. Management of hypersensitivity pneumonitis. *Clin Transl Allergy* 2013;3:5. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-3-5>.

[22] Adegunsoye A, Oldham JM, Fernández Pérez ER, Hamblin M, Patel N, Tener M, et al. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res* 2017;3. <https://doi.org/10.1183/23120541.00016-2017>.

[23] Behr J, Neuser P, Prasse A, Kreuter M, Rabe K, Schade-Brittinger C, et al. Exploring efficacy and safety of oral Pirfenidone for progressive, non-IPF lung fibrosis (RELIEF) - a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center, phase II trial. *BMC Pulm Med* 2017;17:122. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0462-y>.

[24] Morisset J, Johansson KA, Vittinghoff E, Aravena C, Elicker BM, Jones KD, et al. Use of Mycophenolate Mofetil or Azathioprine for the Management of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* 2017;151:619–25. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.029>.

[25] Fiddler CA, Simler N, Thillai M, Parfrey H. Use of mycophenolate mofetil and azathioprine for the treatment of chronic hypersensitivity pneumonitis-A single-centre experience. *Clin Respir J* 2019. <https://doi.org/10.1111/crj.13086>.

[26] Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in

Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908681>.

[27] Morell F, Ojanguren I, Villar A, Ramon MA, Muñoz X, Cruz MJ. Addition of Rituximab to Oral Corticosteroids in the Treatment of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Arch Bronconeumol* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.07.013>.

[28] Keir GJ, Maher TM, Hansell DM, Denton CP, Ong VH, Singh S, et al. Severe interstitial lung disease in connective tissue disease: rituximab as rescue therapy. *Eur Respir J* 2012;40:641–8. <https://doi.org/10.1183/09031936.00163911>.

[29] Lota HK, Keir GJ, Hansell DM, Nicholson AG, Maher TM, Wells AU, et al. Novel use of rituximab in hypersensitivity pneumonitis refractory to conventional treatment. *Thorax* 2013;68:780–1. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203265>.

[30] Tamm AM, Kremens K. Rituximab for Salvage Therapy of Refractory Hypersensitivity Pneumonitis. *WMJ Off Publ State Med Soc Wis* 2019;118:95–7.

[31] Keir GJ, Maher TM, Ming D, Abdullah R, de Lauretis A, Wickremasinghe M, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirol Carlton Vic* 2014;19:353–9. <https://doi.org/10.1111/resp.12214>.

[32] De Sadeleer LJ, Hermans F, De Dycker E, Yserbyt J, Verschakelen JA, Verbeken EK, et al. Effects of Corticosteroid Treatment and Antigen Avoidance in a Large Hypersensitivity Pneumonitis Cohort: A Single-Centre Cohort Study. *J Clin Med* 2018;8. <https://doi.org/10.3390/jcm8010014>.

[33] Ojanguren I, Morell F, Ramón M-A, Villar A, Romero C, Cruz MJ, et al. Long-term outcomes in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Allergy* 2019;74:944–52. <https://doi.org/10.1111/all.13692>.

[34] Vourlekis JS, Schwarz MI, Cherniack RM, Curran-Everett D, Cool CD, Tuder RM, et al. The effect of pulmonary fibrosis on survival in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med* 2004;116:662–8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.12.030>.

[35] Wälscher J, Gross B, Morisset J, Johansson KA, Vasakova M, Bruhwyler J, et al. Comorbidities and survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respir Res* 2020;21:12. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1283-8>.

[36] Cartron G, Blasco H, Painsaud G, Watier H, Le Guellec C. Pharmacokinetics of rituximab and its clinical use: thought for the best use? *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;62:43–52. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2006.09.004>.

[37] Sem M, Molberg O, Lund MB, Gran JT. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome: a retrospective case series. *Rheumatol Oxf Engl* 2009;48:968–71. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep157>.

[38] Daoussis D, Liossis S-NC, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Sirinian C, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatol Oxf Engl* 2010;49:271–80. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep093>.

[39] Koo S-M, Uh S-T. Treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: the pulmonologist's point of view. *Korean J Intern Med* 2017;32:600–10. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.212>.

- [40] Youinou P, Hillion S, Jamin C, Pers J-O, Saraux A, Renaudineau Y. B lymphocytes on the front line of autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2006;5:215–21. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2005.06.011>.
- [41] Stasi R, Del Poeta G, Stipa E, Evangelista ML, Trawinska MM, Cooper N, et al. Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2007;110:2924–30. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-02-068999>.
- [42] Churg A, Sin DD, Everett D, Brown K, Cool C. Pathologic patterns and survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1765–70. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181bb2538>.
- [43] Duarte AC, Cordeiro A, Fernandes BM, Bernardes M, Martins P, Cordeiro I, et al. Rituximab in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2019;38:2001–9. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04557-7>.
- [44] Bellan M, Patrucco F, Barone-Adesi F, Gavelli F, Castello LM, Nerviani A, et al. Targeting CD20 in the treatment of interstitial lung diseases related to connective tissue diseases: A systematic review. *Autoimmun Rev* 2019:102453. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102453>.

TABLEAUX ET FIGURES

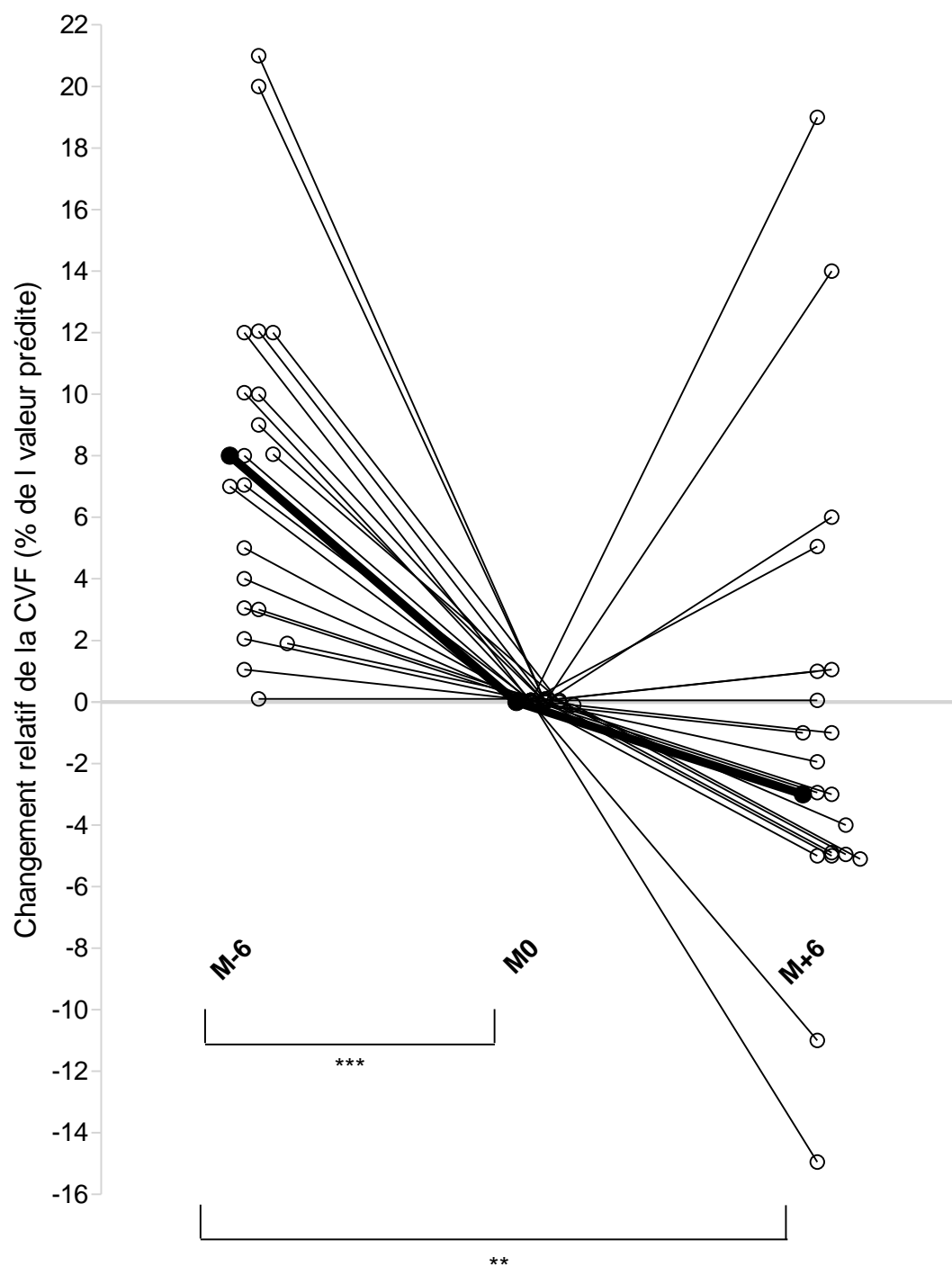


Figure 1 : changement relatif de la CVF (% de la valeur prédite), 6 mois avant et après l'introduction de rituximab (n=20). La valeur médiane est représentée par la ligne en gras. Les 3 patients pour lesquels la CVF à M+6 n'était pas disponible (cotée 0%) n'ont pas été représentés sur le graphique.

** et *** : $p < 0,01$ et $< 0,001$, respectivement.

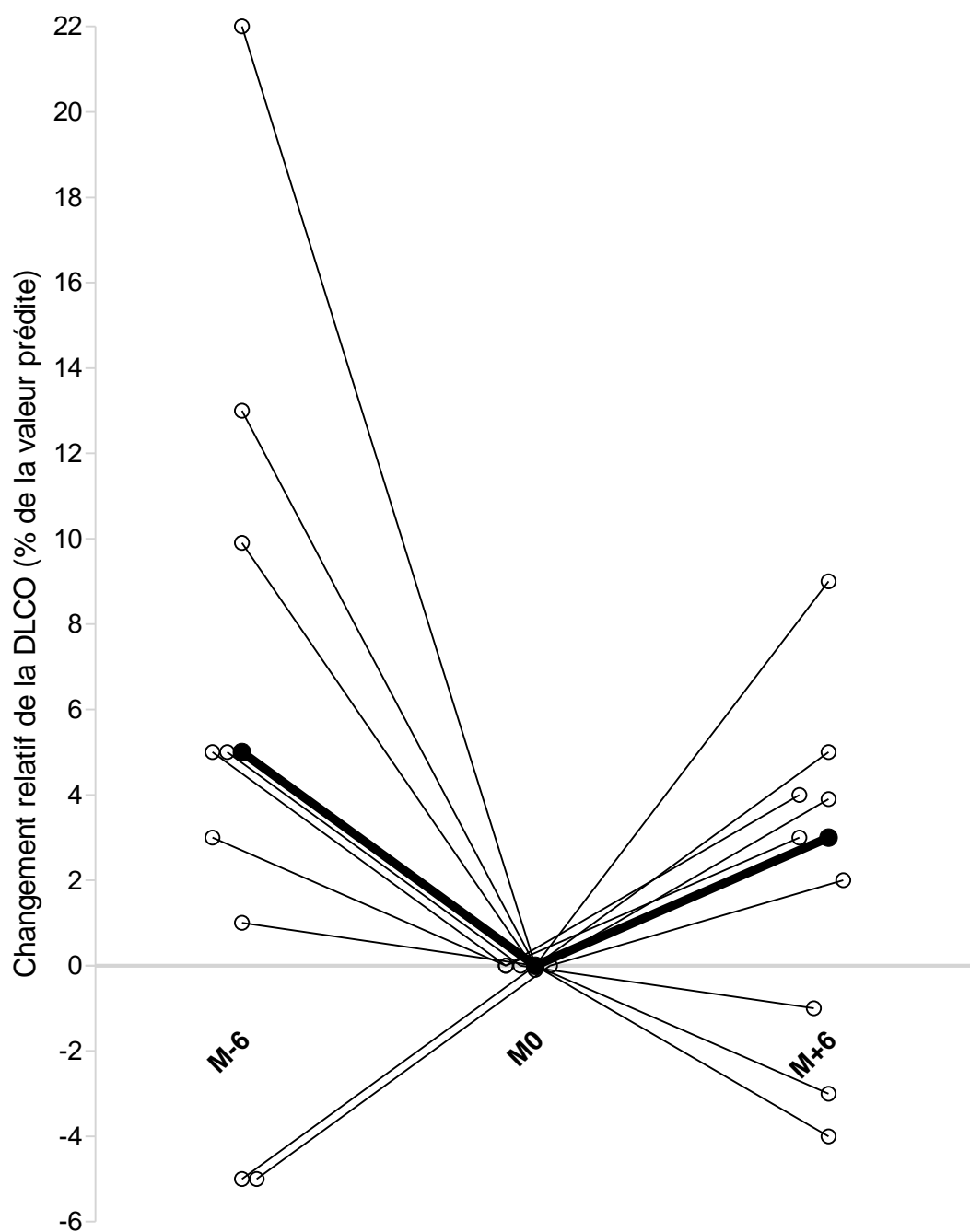


Figure 2 : changement relatif de la DLCO (% de la valeur prédite) chez 9 patients (pour lesquels une valeur de DLCO était disponible à l'initiation du rituximab), 6 mois avant et après l'introduction de rituximab. La valeur médiane est représentée par la ligne en gras.

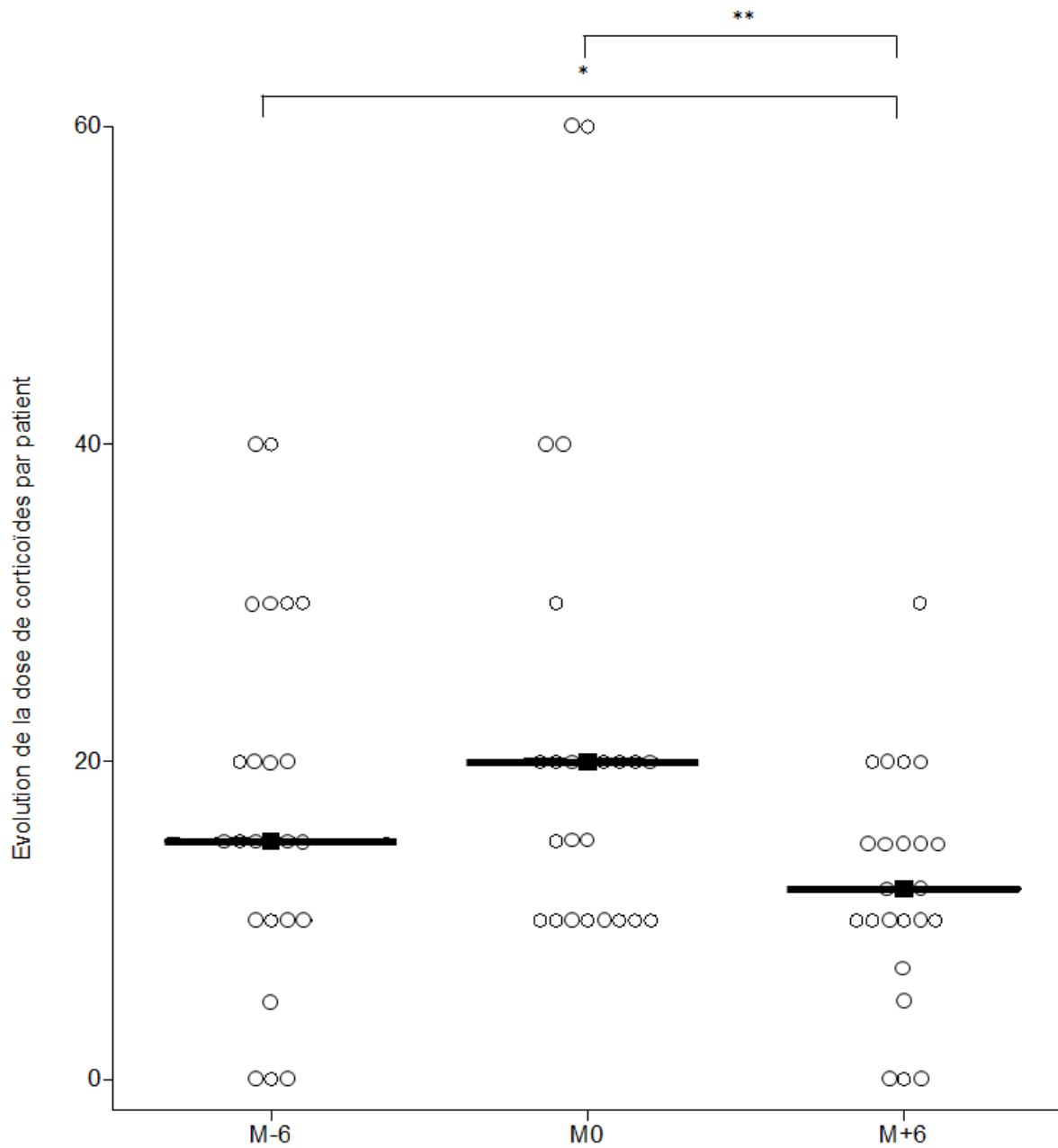


Figure 3 : évolution de la dose de corticoïdes par voie systémique 6 mois avant et après l'introduction de rituximab (n=23). Les valeurs médianes sont représentées par les lignes en gras.* et **: $p < 0,05$ et $< 0,01$ respectivement.

Diagnostic	Certain	Certain	Très probable	Très probable	Probable	Probable	Non retenu
Histologie*	Evocatrice	Pas de prélèvement	Evocatrice	Pas de prélèvement	Pas de prélèvement	Pas de prélèvement	Pas de prélèvement
TDM**	Non	Compatible	Compatible	Compatible	Compatible	Non	Compatible
Exposition antigénique et/ou précipitines	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Lymphocytes > 40% au LBA	Non	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Non
Autre diagnostic évoqué	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non

Tableau 1 : critères diagnostiques de PHS chronique (adapté de Morisset [3]). Le diagnostic est « très probable » quand la probabilité est supérieure à 70% ; le diagnostic est « probable » quand la probabilité est supérieure à 50%.

**Histologie évocatrice : infiltration lymphocytaire péribronchiolaire, granulomes mal formés, cellules géantes, fibrose péribronchiolaire.*

***Images compatibles au scanner thoracique : micronodulation centrolobulaire diffuse, verre dépoli diffus, lobules préservés (mosaïque) et piégeage expiratoire, présence de kystes à parois fines, bronchectasies de traction, réticulations intralobulaires, rayon de miel, emphysème*

Homme et femme, de plus de 18 ans
Diagnostic de PHS chronique validé lors d'une DMD (adapté de Morisset [3])
Patients présentant l'absence d'amélioration de la fonction respiratoire (définie par une augmentation de moins de 10% de la CVF) après au moins 3 mois d'une prise en charge comportant au moins l'essai de l'éviction antigénique
Patients ayant bénéficié d'au moins une injection de 500 mg de rituximab dans le cadre du traitement de la PHS

Tableau 2 : critères d'inclusion

Age au diagnostic (années)	63 [41;83]
IMC (kg/m ²)	28 [20;41]
Sexe M/F	11/12
Tabac : n (%)	
Fumeur actif	0 (0)
Fumeur sevré	11 (48)
Non-fumeur	12 (52)
Quantité de tabac (paquet-années)	30 [5;60]
Présence d'un RGO : n (%)	11 (48)
Exposition antigénique (interrogatoire/enquête environnementale) : n (%)	
Professionnelle	2 (9)
Domestique	19 (82)
Non retrouvée	2 (9)
Précipitines sériques : n (%)	
Aviaires	10 (44)
Poumons de fermier	1 (4)
Moisissures domestiques	2 (9)
Minérales	1 (4)
Exposition antigénique sans précipitines retrouvées	7 (30)
Pas d'exposition antigénique, pas de précipitines retrouvées	2 (9)
Biopsie chirurgicale : n (%)	16 (70)
Posologie de corticoïdes à l'initiation du rituximab (mg)	20 [10;60]
Crépitanes : n (%)	20 (87)
CVF à l'initiation du rituximab (n=23)	56 [29;102]
DLCO à l'initiation du rituximab (n=11)	37 [16;73]
Anomalies au scanner : n (%)	
Micronodulation centrolobulaire diffuse	4 (17)
Verre dépoli diffus	20 (87)
Lobules préservés (mosaïque) et piégeage expiratoire	14 (61)
Présence de kystes à parois fines	4 (17)
Bronchectasies de traction	21 (91)
Réticulations intra-lobulaires	18 (78)
Distorsions scissurales et lobulaires	16 (70)
Rayon de miel	11 (48)
Emphysème	3 (15)
Anomalies histologiques (n=16/23) : n (%)	
Infiltration lymphocytaire péribronchiolaire	16 (100)
Granulomes mal formés	9 (56)
Cellules géantes	14 (88)
Fibrose péribronchiolaire	16 (100)
PIC like	3 (19)
PINS like	9 (56)
Aspect non évocateur de PIC ou de PINS	4 (25)
Lymphocytose LBA (n=19/23) :	
Lymphocytose présente n (%)	14 (74)
Médiane	32 [10;50]
Probabilité diagnostique de PHS : n (%)	
Probable	0 (0)
Très probable	10 (43)
Certaine	13 (57)

Tableau 3 : caractéristiques épidémiologiques des patients de l'étude (effectif total n=23)

Données présentées sous forme de médiane [minimum-maximum] ou n (%)

		Répondeurs n=7	Non répondeurs n=16	p
Age au diagnostic (années)		68 [56;83]	61 [41;74]	0,12
Sexe masculin (%)		4 (57)	7 (44)	0,55
Prélèvement histologique Répondeurs (n=4/7) Non répondeurs (n=12/16)	Infiltration lymphocytaire péribronchiolaire (%)	4 (100)	12 (100)	1
	Granulome mal formé (%)	2 (50)	7 (58)	0,77
	Cellules géantes (%)	4 (100)	11 (92)	0,55
	Fibrose péribronchiolaire (%)	4 (100)	12 (100)	1
	PIC like (%)	0 (0)	3 (25)	0,03
	PINS like (%)	1 (25)	8 (66)	
	Aspect non évocateur de PIC ou de PINS	3 (75)	1 (9)	
TDM compatible (%)		7 (100)	16 (100)	1
Exposition à un antigène connu de PHS (%)		6 (86)	14 (88)	0,91
Lymphocytose au LBA (LBA disponible : répondeurs n=5/7, non répondeurs n=9/16)		5 (71)	14 (88)	0,37
Taux de la lymphocytose		32 [18;43]	30 [10;50]	0,55
Probabilité diagnostique	Certaine (%)	2 (29)	10 (63)	0,13
	Très probable (%)	5 (71)	6 (3)	
	Probable (%)	0 (0)	0 (0)	
Symptômes cliniques	Dyspnée (%)	7 (100)	16 (100)	1
	Toux (%)	5 (71)	12 (75)	0,86
	AEG (%)	2 (29)	5 (31)	0,90
	Crépitations (%)	6 (86)	14 (88)	0,91
Altération de la DLCO (%)		6 (86)	15 (94)	0,53
Hypoxémie aux GDS (%)		6 (86)	14 (88)	0,91
TDM au diagnostic	Micronodulation centrolobulaire diffuse (%)	2 (29)	2 (13)	0,35
	Verre dépoli diffus (%)	7 (100)	13 (81)	0,22
	Poumons en mosaïque et piégeage (%)	3 (43)	11 (69)	0,24
	Présence de kystes à parois fines (%)	1 (14)	3 (19)	0,79
	Bronchectasies de traction (%)	6 (86)	15 (94)	0,53
	Réticulations intra-lobulaires (%)	6 (86)	13 (75)	0,57
	Distorsions scissurales et lobulaires (%)	6 (86)	10 (63)	0,27
	Rayon de miel (%)	4 (57)	7 (44)	0,55
	Emphysème (%)	2 (29)	1 (6)	0,14
IMC au diagnostic		28 [20;41]	29 [22;37]	1
Comorbidités cardiovasculaires	HTA (%)	3 (43)	8 (50)	0,75
	Cardiopathie ischémique (%)	1 (14)	3 (19)	0,79
	Fibrillation auriculaire (%)	2 (29)	0 (0)	0,02
	Diabète de type 2 (%)	2 (29)	2 (13)	0,35
	Dyslipidémie (%)	0 (0)	1 (6)	0,50
	Obésité (%)	2 (29)	6 (38)	0,68
	Rétrécissement aortique serré (%)	1 (14)	0 (0)	0,12
Comorbidités respiratoires	Syndrome d'apnées du sommeil (%)	2 (29)	2 (13)	0,35
	Hypertension pulmonaire (%)	1 (14)	1 (6)	0,53
Tabac	Antécédent de tabagisme (%)	3 (43)	8 (50)	0,75
	Sevrés ou non-fumeurs au diagnostic (%)	7 (100)	16 (100)	1
	Paquets-années	30 [5;35]	25 [5;60]	0,92
RGO (%)		2 (29)	9 (56)	0,22
Exposition professionnelle (%)		1 (14)	1 (6)	0,53
Exposition au domestique (%)		6 (86)	13 (81)	0,79
Exposition non retrouvée (%)		0 (0)	2 (13)	0,33
Rituximab	Nombre de perfusions	4 [3;6]	3 [2;10]	0,15
Corticoides	Posologie M-6	15 [10;30]	15 [0;40]	0,95
	Posologie initiation rituximab	15 [10;20]	20 [0;60]	0,36
	Posologie M+6	13 [10;20]	11 [0;30]	0,66
CVF	M-6	62 [51;96]	65 [35;112]	0,89
	M0	54 [39;93]	59 [29;102]	0,74
	M+6	61 [40;99]	60 [38;97]	0,30
DLCO	M-6	31 [14;68]	45 [21;57]	0,91
	M0	50 [30;73]	35 [16;47]	0,15
	M+6	52 [26;70]	41 [15;51]	0,30
Infection	Infection respiratoire sous rituximab (%)	1 (14)	6 (38)	0,39

Tableau 4 : Déterminants de la variation de la CVF (analyse monovariée) n=23 chez les patients répondeurs (variation de CVF à M+6 supérieure ou égale 0% vs non répondeurs (variation de CVF à M+6 inférieure strictement à 0%))

Vu, le Directeur de Thèse

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

FERREIRA Marion

41 pages – 4 tableaux – 3 figures

Résumé : Evaluation de l'efficacité et de la tolérance du rituximab chez les patients atteints d'une pneumopathie d'hypersensibilité chronique (PHS) : étude observationnelle rétrospective

Introduction : au sein des PHS, il existe des formes chroniques qui peuvent évoluer vers une fibrose pulmonaire scannographique avec parfois des aspects histologiques de pneumopathie interstitielle non spécifique ou de pneumopathie interstitielle commune. L'éviction antigénique, traitement primordial et souvent seul efficace, n'empêche pas certaines formes fibrosantes d'évoluer pour leur propre compte. Il n'existe aucune recommandation concernant le traitement des patients s'aggravant sur le plan respiratoire malgré une éviction antigénique. Il semblerait que le rituximab, par la déplétion des lymphocytes B, puisse apporter un bénéfice chez les patients avec une forme fibrosante de PHS. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité du rituximab sur la fonction respiratoire de patients atteints de PHS fibrosantes.

Matériels et méthodes : cette étude rétrospective multicentrique française a été menée de novembre 2018 à juillet 2019. L'évolution de la capacité vitale forcée (CVF) à 6 mois de l'introduction du rituximab a été mesurée chez 23 patients atteints de PHS fibrosantes.

Résultats : Vingt-trois patients, dont 12 femmes, d'âge médian de 63 ans ont été inclus au sein de 7 centres hospitaliers universitaires français. Alors que la CVF baissait significativement dans les 6 mois précédant l'introduction du rituximab (63% [35;112%] à M-6 versus 56% [29;102%] à M0 ; $p < 0,0001$), la CVF à 6 mois de l'introduction du rituximab (61% [38;99%]) n'était pas significativement différente de celle de M0. Alors que tous les patients présentaient une baisse de leur CVF entre M-6 et M0, sept patients (30%) présentaient une amélioration ou une stabilité de leur CVF à M+6. Le déclin de la CVF entre M0 et M+6 (-3% [-38;+19%]) était significativement moins important que celui entre M-6 et M0 (-8% [-21;0%]) ($p = 0,0002$). Entre M0 (37% [16;73%]) et M+6 (42% [15;70%]), la capacité de transfert du monoxyde de carbone (DLCO) médiane est restée stable ($p=0,12$). Six des 9 patients (67%) pour lesquels une valeur de DLCO était disponible à M+6 amélioraient leur DLCO. La dose médiane de corticoïdes entre M-6 et M0 est restée stable (15mg [0;40mg] versus 20mg [10;60mg] ; $p=0,75$) tandis qu'elle a diminué significativement entre M0 et M+6 (12mg [0;30mg] ; $p=0,008$). Sept patients (30%) ont présenté une infection lors de leur traitement par rituximab, dont 6 étaient des infections respiratoires sans identification microbiologique. Un patient (4%) est décédé de son infection respiratoire.

Conclusion : Le rituximab pourrait être une alternative thérapeutique chez les patients présentant une PHS chronique fibrosante résistante à une éviction antigénique bien menée et/ou à une corticothérapie. Son utilisation semble s'accompagner d'une bonne tolérance en plus d'une stabilisation ou d'une amélioration de la fonction respiratoire de certains patients.

Mots clés : pneumopathies d'hypersensibilité, rituximab, capacité vitale forcée

Jury :

Président du Jury :	Professeur Patrice DIOT
Directeur de thèse :	Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM
Membres du Jury :	Professeur Laurent PLANTIER
	Professeur François MAILLOT
	Docteur Julie MANKIKIAN
	Docteur Hélène HENIQUE
Date de soutenance :	13 mars 2020