



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



SÉRIE « LES VOIES AÉRIENNES DISTALES DANS LA BPCO »
Coordonnée par D. Dusser et N. Roche

L'atteinte des voies aériennes distales d'origine environnementale. Pneumopathie d'hypersensibilité et étiologies rares

Environmental causes of the distal airways disease. Hypersensitivity pneumonitis and rare causes

J.-C. Dalphin^{a,*}, A. Didier^b

^a UMR CNRS 6249 « chrono-environnement », service de pneumologie, hôpital Jean-Minjoz, CHU, 2, boulevard Alexandre-Fleming, 25030 Besançon cedex, France

^b Service de pneumologie-allergologie, hôpital Larrey, CHU, 24, chemin de Pourville, TSA 30030, 31059 Toulouse cedex 09, France

Reçu le 2 novembre 2012 ; accepté le 7 février 2013
Disponible sur Internet le 28 avril 2013

MOTS CLÉS

Bronchiolite ;
Maladie des petites
voies aériennes ;
Environnement ;
Pneumopathie
d'hypersensibilité ;
Fumeurs ;
Poussières minérales

Résumé La pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) est une des causes les plus fréquentes d'atteinte des petites voies aériennes. L'infiltration inflammatoire à prédominance lymphocytaire est centrée par les bronchioles et le granulome comprime et/ou obstrue volontiers celles-ci. Cela explique la fréquence des signes cliniques bronchiques, la présence à l'exploration fonctionnelle respiratoire d'une obstruction distale et, dans près de 20% des cas, proximale, les images tomодensitométriques qui traduisent l'infiltration lymphocytaire et le piégeage aérique, et enfin l'évolution non exceptionnelle vers une maladie obstructive emphysemateuse. Les bronchiolites liées à l'inhalation chronique de poussières minérales et aiguës de gaz toxiques (NO₂ notamment) sont d'autres exemples d'atteinte des petites voies aériennes d'origine environnementale. Les mécanismes physiopathologiques sont ici très différents et l'atteinte bronchiolaire est exclusive ou prédominante. La bronchiolite du fumeur, classée généralement dans les pneumonies interstitielles à l'instar de la PHS, a un diagnostic

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : jean-charles.dalphin@univ-fcomte.fr (J.-C. Dalphin), didier.a@chu-toulouse.fr (A. Didier).

facile grâce au LBA. Son pronostic est lié au tabagisme et à ses autres conséquences respiratoires. Enfin, des expositions complexes dans des contextes particuliers (« World Trade Center », guerres...) peuvent conduire à des atteintes mal caractérisées des petites voies aériennes.

© 2013 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Bronchiolitis;
Small airways
disease;
Environment;
Hypersensitivity
pneumonitis;
Smokers;
Mineral dusts

Summary Hypersensitivity pneumonitis is one of the most frequent causes of distal airways disease. It is associated with inflammation of the bronchioles, predominantly by lymphocytic infiltrates, and with granuloma formation causing bronchial obstruction. This inflammation explains the clinical manifestations and the airways obstruction seen on pulmonary function tests, most often in the distal airways but proximal in almost 20%. CT scan abnormalities reflect the lymphocytic infiltrates and air trapping and, in some cases, the presence of emphysema. Bronchiolitis induced by chronic inhalation of mineral particles or acute inhalation of toxic gases (such as NO₂) are other examples of small airways damage due to environmental exposure. The pathophysiological mechanisms are different and bronchiolar damage is either exclusive or predominant. Bronchiolitis induced by tobacco smoke exposure, usually classified as interstitial pneumonitis, is easily diagnosed thanks to broncho-alveolar lavage. Its prognosis is linked to the other consequences of tobacco smoke exposure including respiratory insufficiency. Finally, the complex lung exposure observed in some rare cases (such as the World Trade Center fire or during wars) may lead to a less characteristic pattern of small airways disease.

© 2013 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) est une pneumopathie de mécanisme immuno-allergique complexe à médiation humorale et cellulaire, due à l'inhalation chronique de substances antigéniques le plus souvent organiques. Au plan histopathologique, elle se traduit par une infiltration cellulaire inflammatoire et granulomateuse des espaces aériens distaux et de l'interstitium pulmonaire. La réaction granulomateuse résulte de l'exposition aux antigènes qui se déposent dans les petites voies aériennes, d'une réponse du sujet exposé qui doit avoir certaines prédispositions et de l'interaction entre les antigènes et l'hôte, qui est influencée par des facteurs génétiques et environnementaux [1,2].

La PHS fait partie des « pneumopathies interstitielles » et, en raison de cette dénomination, on néglige fréquemment l'atteinte des voies aériennes qui est pourtant constante et parfois même au premier plan [3,4]. L'objectif de cet article est de mettre en exergue l'atteinte des petites voies aériennes dans la PHS.

Après un bref rappel de la classification des bronchiolites, nous aborderons succinctement les aspects physiopathologiques et diagnostiques de la PHS. Les principaux aspects histopathologiques seront précisés ainsi que les corrélations anatomoradiologiques. Les manifestations cliniques de cette atteinte bronchique et son retentissement sur la fonction respiratoire au moment du diagnostic et à long terme seront développés.

Enfin, les autres bronchiolites d'origine environnementale, très rares si l'on excepte la bronchiolite du fumeur, feront l'objet de courts paragraphes.

- La pneumopathie d'hypersensibilité est une pneumopathie de mécanisme immuno-allergique complexe à médiation humorale et cellulaire, due à l'inhalation chronique de substances antigéniques le plus souvent organiques auxquelles le sujet a été préalablement sensibilisé.
- On note une infiltration cellulaire inflammatoire et granulomateuse des espaces aériens distaux et de l'interstitium pulmonaire.
- La PHS fait partie des « pneumopathies interstitielles » mais elle inclut de façon quasi constante une atteinte des voies aériennes.

Bronchiolite : généralités et classification

La bronchiole est la petite voie respiratoire non cartilagineuse qui succède aux bronches, dont le diamètre est inférieur à 2 mm. Elle comprend la bronchiole terminale, dont la fonction est de conduire l'air, et la bronchiole respiratoire qui contient des alvéoles dans sa paroi. Les bronchioles respiratoires communiquent directement avec les canaux alvéolaires qui font moins de 5 mm de diamètre. L'acinus ou lobule pulmonaire primaire, l'unité terminale des échanges gazeux comprend une bronchiole terminale, deux à cinq générations de bronchioles respiratoires, des canaux alvéolaires, les sacs alvéolaires et les alvéoles [5]. Les bronchioles terminales et respiratoires sont flasques et peuvent facilement se dilater lorsqu'il y a des processus fibrosants rétractiles à leur périphérie, ou au contraire

s'oblitérer au contact de processus pathologiques exubérants adjacents, notamment en expiration.

La bronchiolite est un terme générique appliqué à divers états inflammatoires, fibrosants ou destructifs, affectant les petites voies aériennes [6]. Cet état pathologique peut atteindre exclusivement la bronchiole ou être étendu aux structures anatomiques adjacentes. On distingue ainsi les atteintes respiratoires dans lesquelles l'atteinte bronchiolaire est prédominante ou isolée et les atteintes respiratoires parenchymateuses (« interstitielles » ou « infiltrantes diffuses ») ou des grosses voies aériennes, dans lesquelles les bronchioles sont atteintes secondairement ou de façon annexe [7]. Cela est à la base de la classification « anatomique » présentée dans le **Tableau 1**. Cette classification fait peu de place aux causes des bronchiolites. Par exemple, la bronchiolite constrictive a de multiples étiologies possibles : infectieuses, toxiques, médicamenteuses, associées au rejet de greffe, associées aux maladies de système, aux maladies inflammatoires du tube digestif, etc. D'autres classifications plus cliniques ou étiologiques ont été proposées [8]. Récemment, un algorithme décisionnel radioclinique a été publié [9].

- « Bronchiolite » est un terme générique appliqué à divers états inflammatoires, fibrosants ou destructifs, affectant les petites voies aériennes, avec parfois extension aux structures anatomiques adjacentes.

La bronchiolite et la pneumopathie d'hypersensibilité (PHS)

Rappels sur la pneumopathie d'hypersensibilité (PHS)

Les pneumopathies d'hypersensibilité (PHS) classiques et les nouvelles PHS

Les PHS sont dues à l'inhalation chronique, professionnelle ou environnementale, d'antigènes le plus souvent organiques, parfois chimiques de faible poids moléculaire. Leur dénomination dépend des circonstances étiologiques et des antigènes inhalés. Les principales étiologies sont répertoriées dans cet article (**Tableau 2**). La maladie du poumon de fermier et la maladie des éleveurs d'oiseaux restent les plus répandues. Mais, des étiologies « nouvelles » en milieux domestiques et industriels rapportées ces dernières années sont de plus en plus fréquentes.

C'est le cas des PHS domestiques dues aux moisissures retrouvées dans l'habitat des patients. Leur fréquence est en augmentation [10], en raison d'une meilleure reconnaissance de cette entité, mais surtout en raison d'habitats économes en énergie, très isolés et parfois mal ventilés, et également du fait de la multiplication des humidificateurs et climatiseurs qui en sont des grands pourvoyeurs. L'enquête « fongique »

Tableau 1 Classification des bronchiolites^a.

<i>Atteinte bronchiolaire prédominante ou isolée</i>
Bronchiolite constrictive (bronchiolite oblitérante)
Bronchiolite aiguë
Panbronchiolite diffuse
Bronchiolite respiratoire (du fumeur)
Maladies des voies aériennes par poussières minérales
Bronchiolite folliculaire
Autres bronchiolites
<i>Pneumopathie infiltrante avec atteinte bronchiolaire</i>
Pneumopathie d'hypersensibilité
Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle
Pneumonie organisée cryptogénique
Autres (histiocytose X, sarcoidose, lymphangioliomyomatose...)
<i>Atteinte bronchiolaire et maladies des grosses voies aériennes</i>
BPCO, dilatations des bronches, asthme

^a Adapté de Ryu et al. [32].

au domicile peut s'avérer fondamentale et permettre de développer des précipitines « à la carte » à partir d'antigènes isolés sur place. L'éloignement du domicile peut représenter un test d'éviction diagnostique et thérapeutique.

Le poumon des jacuzzis, ou « hot tub lung », qui peut également toucher les utilisateurs de saunas ou les maîtres-nageurs, est une PHS secondaire à la colonisation de l'arbre bronchique par *Mycobacterium avium intracellulare*, puis à une sensibilisation immuno-allergique vis-à-vis de cette mycobactérie. Le tableau clinique et l'aspect radiologique sont souvent typiques de PHS, toutefois cette entité présente plusieurs particularités : le scanner peut montrer des nodules bien formés et couramment un aspect de bronchiolite. Un trouble ventilatoire obstructif est majoritairement observé lors des explorations fonctionnelles respiratoires. Enfin, la sérologie est fréquemment négative (car la production de substrats de qualité est difficile). La prise en charge repose sur une éviction et/ou un traitement par corticostéroïdes. Un traitement antibiotique dirigé contre *M. avium intracellulare* est exceptionnellement nécessaire car la présence d'une véritable infection associée est rare [11–14].

Le poumon des mécaniciens, ou « machine operator's lung », est également dû à une mycobactérie : *Mycobacterium immunogenum*. Celle-ci est présente dans l'huile de coupe utilisée par les mécaniciens, mais n'est jamais retrouvée dans les expectorations ou les liquides de lavage broncho-alvéolaire à la diffusion du poumon des jacuzzis. Le tableau clinico-radiologique est typique de PHS, la sérologie est quasi constamment positive et peut également discriminer de manière semi-quantitative les patients simplement exposés et malades [15,16].

- Les PHS sont dues à l'inhalation chronique, professionnelle ou environnementale, d'antigènes, les plus fréquentes étant la maladie du poumon de fermier et la maladie des éleveurs d'oiseaux mais ces dernières années sont apparues des formes ayant des étiologies « nouvelles » (notamment domestiques ou industrielles).
- Les PHS domestiques sont dues aux moisissures retrouvées dans l'habitat des patients, et leur fréquence est en augmentation du fait d'une meilleure précision diagnostique, d'un excès d'isolation et de la multiplication des humidificateurs et climatiseurs.
- Le poumon des jacuzzis, ou « hot tub lung », qui peut également toucher les utilisateurs de saunas ou les maîtres-nageurs, est une PHS secondaire à la colonisation de l'arbre bronchique par *M. avium intracellulare*, puis à une sensibilisation immuno-allergique vis-à-vis de cette mycobactérie.
- Le poumon des mécaniciens, ou « machine operator's lung », est également dû à une mycobactérie : *M. immunogenum*.

Critères diagnostiques, classification et physiopathologie

La PHS résulte d'une réponse immune exagérée à l'inhalation d'un antigène auquel le sujet a préalablement été sensibilisé. Cette réponse immune est médiée par l'accumulation pulmonaire de lymphocytes de type Th1. Elle est caractérisée par la formation de granulomes, notamment en situation péribronchiolaire. D'autres constatations histologiques sont décrites (pneumopathie interstitielle non spécifique, pneumopathie organisée).

Le diagnostic de PHS peut être rendu difficile par la grande variété des manifestations cliniques. Toutefois, six critères simples permettent de suspecter une PHS avec une bonne valeur prédictive et de surseoir à l'obtention d'une confirmation histologique :

- l'exposition à un antigène connu pour être pathogène ;
- la positivité de la sérologie sanguine vis-à-vis de cet antigène ;
- la récurrence des symptômes (fièvre, frissons, douleurs diffuses, toux, dyspnée...);
- ces symptômes survenant quatre à huit heures après l'exposition à l'antigène ;
- la présence de crépitations à l'auscultation ;
- une perte de poids [17].

Trois modes de présentation ont été décrits par Richerson en 1989 [18] : PHS aiguë, subaiguë ou chronique. Toutefois, cette classification ancienne, établie avant l'avènement du scanner, est essentiellement basée sur le mode d'installation du tableau sans tenir compte du processus physiopathologique ou de l'activité de la maladie, qu'elle soit aiguë ou chronique. Ainsi, deux présentations clinico-radiologiques distinctes ont récemment été proposées :

- la PHS de type 1 est plus volontiers aiguë, caractérisée par la récurrence de symptômes généraux (malaise, frissons) apparaissant quelques heures seulement après

l'inhalation de l'allergène ; la radiographie thoracique peut être normale ;

- la PHS de type 2 fait suite à une exposition prolongée ; on observe plus fréquemment un hippocratisme digital et des anomalies gazométriques et fonctionnelles (hypoxémie, trouble ventilatoire restrictif et/ou obstructif, altération de la DLCO) ; elle peut générer une fibrose pulmonaire ou un emphysème qui peuvent ensuite évoluer pour leur propre compte malgré l'éviction [19].

- La PHS, due à une réponse immune excessive à un antigène inhalé, se caractérise histologiquement par une accumulation pulmonaire de lymphocytes de type Th1 et la formation de granulomes, notamment péribronchiolaires.
- On propose actuellement deux présentations clinico-radiologiques distinctes des PHS : la PHS de type 1, aiguë, le plus souvent réversible, et la PHS de type 2 qui fait suite à une exposition prolongée et peut conduire à des séquelles à type de fibrose.

Aspects histopathologiques de la pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) et corrélation anatomoradiologiques

Aspects histopathologiques

La bronchiolite de la PHS est souvent négligée car le processus histopathologique principal, même s'il intéresse de façon constante les petites voies aériennes, se développe dans les régions péribronchiolaires, alvéolaires et interstitielles, et conduit à un trouble fonctionnel respiratoire essentiellement restrictif [4]. Les descriptions histopathologiques sont issues généralement de PHS aviaires et de maladies du poumon de fermier [20–23]. Dans les formes récentes, il existe une infiltration inflammatoire péribronchiolaire composée principalement de lymphocytes, mais aussi de polynucléaires neutrophiles, de macrophages, de plasmocytes et de mastocytes. Cette infiltration s'étend à l'interstitium et aux alvéoles adjacentes. Il s'agit de lymphocytes T classiquement CD 8+. Dans les formes aiguës, même en l'absence d'organisation granulomateuse, on observe la plupart du temps des cellules géantes (Fig. 1).

De façon habituelle, dans la forme subaiguë mais également dans la forme aiguë, cette infiltration inflammatoire s'organise en granulomes de petite taille, classiquement mal formés, sans nécrose caséuse. Ces granulomes touchent les bronchioles dont la paroi est épaissie et riche en lymphocytes (Fig. 2). De localisation centrolobulaire, ils entourent et/ou compriment les bronchioles terminales et respiratoires, dont la lumière est en outre volontiers encombrée de mucus, de fibrine et également de cellules inflammatoires (Fig. 1 et 2). Il s'y associe dans 10 à 50 % des cas des bourgeonnements de fibrose lâche cellulaire de type bronchiolite oblitérante [24,25]. Le processus inflammatoire peut entraîner une oblitération totale des bronchioles et prendre un aspect de bronchiolite constrictive non fibreuse (Fig. 3).

Les lésions de fibrose bronchiolaire et interstitielle sont vues préférentiellement dans les formes aviaires d'évolution

Tableau 2 Principales étiologies des pneumopathies d'hypersensibilité^a : milieu agricole et apparenté.

Dénomination	Réservoir antigénique habituel
Maladie du poumon de fermier	Foin, fourrages, paille, céréales, fumier, substances végétales moisies
Alvéolite aux engrais	Engrais et débris végétaux contaminés
Poumon des minotiers (ou maladie des grainetiers)	Blé contaminé par les charançons
Poumon de compost	Compost (fabrication ou utilisation, notamment horticulture et maraîchage)
Maladies des éleveurs d'oiseaux	Déjections, sérums d'oiseaux : pigeons, poules, dindons, oies, hiboux, oiseaux sauvages, rapaces. . .
Maladies des fromagers	Moisissures des fromages : gruyères (surtout « Emmenthal »), bleu d'Auvergne, Cantal, fourme d'Ambert, Roquefort. . .
Maladies des champignonnistes	Compost des champignons et champignons eux-mêmes : vesses de loup, pholiotes, shiitakes, pleurotes, tricholomes
Alvéolites liées au travail du bois	Moisissures sous l'écorce d'arbres
Maladie des écorceurs d'érable	Moisissures dans la sciure (chêne et érable, notamment)
Subérose	Moisissures de liège (bûcherons ou entreprises de fabrication de bouchons)
Poumon des ouvriers du paprika	Poussières de paprika
Bagassose	Résidus moisies de cannes à sucre
Poumon des ouvriers du malt	Orge moisie, houblon germé
Maladies des torréfacteurs de café	Poussières de café vert
Alvéolites au soja	Aliments pour animaux contenant du soja
Étiologies professionnelles non agricoles	
Dénomination	Réservoir antigénique habituel
Alvéolite des ouvriers de l'industrie chimique ou de secteurs industriels utilisateurs (dues essentiellement aux isocyanates)	Industries (et utilisation) du plastique, laques, vernis, peintures, mousses polyuréthanes ; moulage en fonderie
Poumon des mécaniciens	Aérosols de liquide d'usinage des métaux (refroidissement, lubrification)
Prothésistes dentaires	Résines, métaux
Alvéolite au saucisson	Fabrication de saucissons secs et de salamis
Maladie des climatiseurs ou des humidificateurs	Système de climatisation et/ou d'humidification à usage professionnel (industrie photographique par exemple)
Alvéolite des coquillages de mollusque	Mollusque ; coquillages
Alvéolite des pêcheurs de perles	Fabrication et conditionnement de la nacre
Stipatose (décrite en Espagne)	Huîtres perlières
Poumon des plâtriers	Sparte : herbe de la famille de graminées entrant dans la composition de paniers, cordes, ficelles, plâtre, produits et fibres de nettoyage (décrite surtout chez les plâtriers)
Maladie des détergents	Enzymes des lessives et détergents
Alvéolite aux métaux	Cobalt, fumées de zinc, zirconium
Maladies des ouvriers du tabac	Tabac (manufactures)
Poumon des ouvriers de papeterie	Pâte à papier
Poumon du saxophoniste	Moisissures dans les pièces buccales
Alvéolite des ouvriers de la tourbe	Empaquetage de tourbe
Étiologies non professionnelles	
Dénomination	Réservoir antigénique habituel
Alvéolites aviaires domestiques	Tourterelles, perruches, inséparables, perroquets, colombes, canaris. . .
Maladie des climatiseurs ou des humidificateurs domestiques	Système de climatisation et/ou d'humidification, ou système de ventilation ou de chauffage par air pulsé
Fièvre d'été (Japon)	Moisissures domestiques provenant des toits ou des sols

Tableau 2 (Suite)

Dénomination	Réservoir antigénique habituel
Alvéolites domestiques dues à diverses moisissures Poumon des jacuzzis ou des saunas	Moisissures se développant dans des habitats humides, mal ventilés, riches en matières organiques (boiseries notamment) Moisissures ou bactéries dans les salles de bains, jacuzzis ou saunas mal ventilés
Maladie des toits de chaume Alvéolites aux plumes d'oie Poumon de la nourriture de poisson	Moisissures dans les toits de chaume Duvet (de lit) en plumes d'oie Nourriture pour poissons d'aquarium

^a Adapté de : Étiologies des alvéolites allergiques extrinsèques. GERM'O'P-2001. Hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis-Pradel, 69394 Lyon cedex 03.

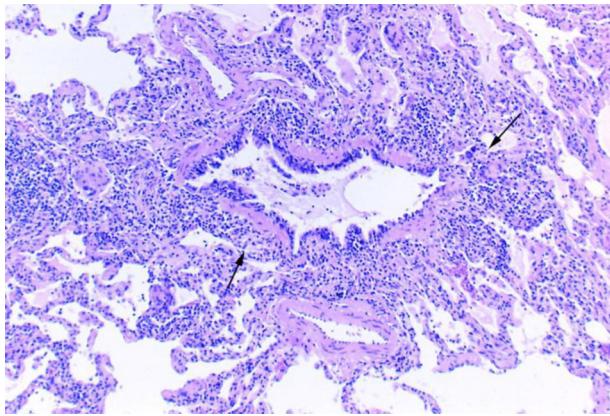


Figure 1. Infiltrat péribronchiolaire dense constitué principalement de lymphocytes et de quelques cellules géantes multinucléées isolées (flèches). La lumière bronchiolaire est aplatie et remplie de sécrétions et d'éléments inflammatoires libres. Pas de véritable organisation granulomateuse. Pneumopathie d'hypersensibilité d'origine aviaire.

insidieuse et sont assez rares dans les PHS liées aux moisissures, comme le poumon de fermier ou dans les PHS liées aux expositions intermittentes. Dans ces formes purement fibrosantes, il existe une fibrose bronchiolaire associée à la fibrose parenchymateuse, qui est peu spécifique mais toutefois moins intense que ce que l'on observe dans la

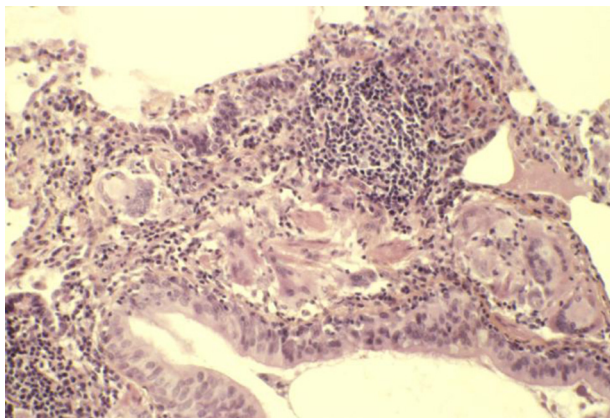


Figure 2. Granulomes à cellules géantes très riches en lymphocytes. Absence d'organisation folliculaire. Le granulome comprime en partie la bronchiole respiratoire. Forme subaiguë de maladie du poumon de fermier.

fibrose pulmonaire idiopathique. En outre, dans ces formes fibrosantes, mais également en cas d'évolution emphysema-teuse prédominante, on observe volontiers la persistance d'une infiltration lymphocytaire avec quelques cellules géantes.

- Le principal processus histopathologique de la PHS survient dans les régions péribronchiolaires, alvéolaires et interstitielles, avec trouble fonctionnel respiratoire restrictif, mais il existe également une atteinte bronchiolaire, souvent négligée.
- Dans les formes récentes, aiguës ou subaiguës, on note une infiltration inflammatoire péribronchiolaire composée principalement de lymphocytes, mais aussi de polynucléaires neutrophiles, de macrophages, de plasmocytes et de mastocytes, puis cette infiltration inflammatoire s'organise en granulomes de petite taille, classiquement mal formés, sans nécrose caséuse.
- Dans les formes aiguës, même en l'absence d'organisation granulomateuse, on observe la plupart du temps des cellules géantes.
- Le processus inflammatoire peut obstruer complètement les bronchioles et prendre un aspect de bronchiolite constrictive non fibreuse.
- Les lésions de fibrose bronchiolaire et interstitielle sont observées surtout dans les formes aviaires d'évolution insidieuse (PHS dites de type 2) et sont plus rares dans les PHS liées aux moisissures ou aux expositions intermittentes (PHS dites de type 1).

Aspect radiologique

Dans 20% des formes récentes de PHS, le cliché thoracique est normal [26]. Le scanner thoracique haute résolution est par conséquent un élément clé du diagnostic. Dans l'immense majorité des cas, on observe deux types d'anomalies [3,27,28]:

- celles, directes, qui sont en rapport avec l'infiltration inflammatoire et granulomateuse interstitielle, qui se traduisent par des opacités en verre dépoli (reflets des infiltrats inflammatoires) et des micronodules flous centrolobulaires. Les opacités en verre dépoli sont de densité inhomogène et de contours irréguliers, contours qualifiés

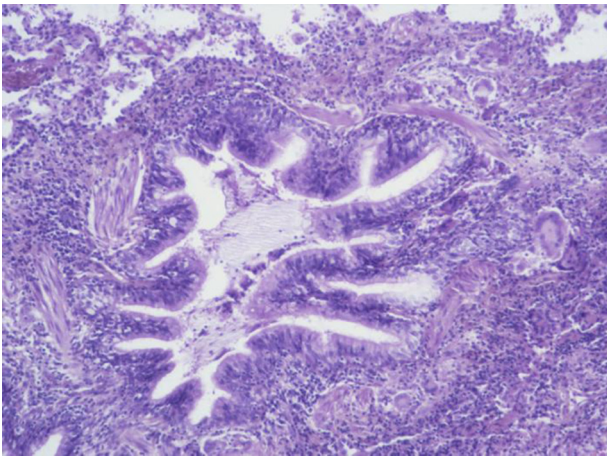


Figure 3. Aspect de bronchiolite constrictive avec granulomes à cellules géantes dans la paroi bronchique et infiltrat lymphocytaire étendu aux cloisons alvéolaires adjacentes. PHS « domestique » liée à des moisissures dans un faux-plafond.

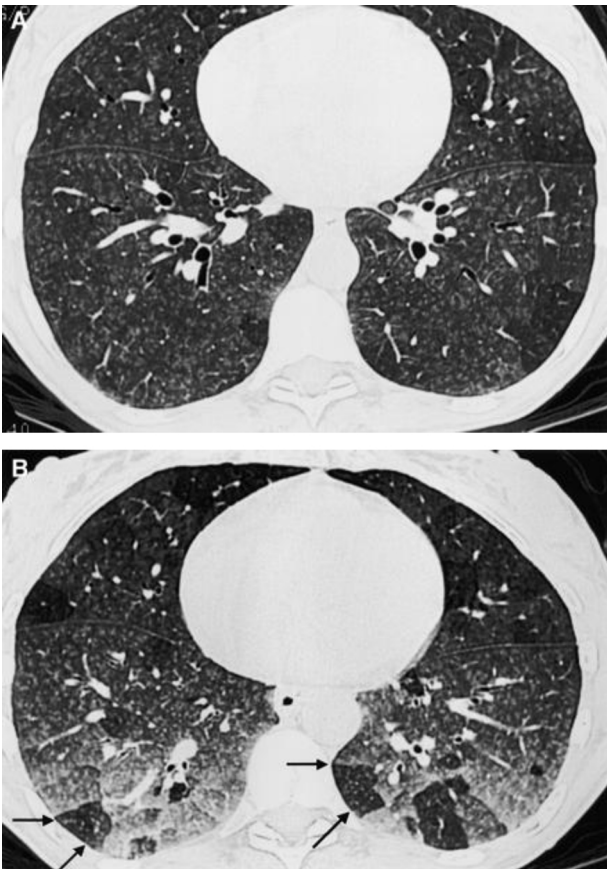


Figure 4. A. Tomodensitométrie HR en inspiration, coupes millimétriques. Micronodules flous centrolobulaires intéressant la totalité des deux plages pulmonaires. Quelques zones plus claires dans les régions postérieures et sur la face antérieure de la grande scissure gauche. B. Tomodensitométrie HR en expiration chez le même patient, coupes millimétriques. Accentuation de la densité des opacités micronodulaires, qui prennent dans les zones postérieures un aspect en verre dépoli. Multiples hyperclartés lobulaires (flèches), correspondant au piégeage aérique lié à la bronchiolite. Forme subaiguë de maladie du poumon de fermier.



Figure 5. Tomodensitométrie thoracique HR en inspiration, coupes millimétriques. Opacités micronodulaires floues de l'ensemble des deux champs pulmonaires. Forme subaiguë de maladie du poumon de fermier.

parfois de « carte de géographie ». Les micronodules sont flous car ils imagent les granulomes mal organisés ou mal formés (Fig. 4–6) ;

- celles, indirectes, en rapport avec l'atteinte bronchiolaire et le trappage aérique. Les lésions de bronchiolite se traduisent par des plages d'atténuation (zones de poumon plus claires mal ventilées et mal perfusées) qui donnent un aspect en mosaïque (Fig. 7 et 8) et par des hyperclartés résultant de l'air trappé (ou piégé) par les lésions obstructives bronchiolaires, qui peuvent n'apparaître qu'en expiration [29] (Fig. 4B). L'association de ces images est très évocatrice de la PHS, voire pathognomonique. Les images d'emphysème sont le plus souvent observées dans les formes chroniques où elles côtoient volontiers les images de fibrose. Mais on peut les observer également dans les formes aiguës et subaiguës [30–32]. Dans les



Figure 6. Tomodensitométrie thoracique HR en inspiration, coupes millimétriques. Association de micronodules flous et d'opacités en verre dépoli. À noter quelques hyperclartés lobulaires. Forme subaiguë de maladie du poumon de fermier.

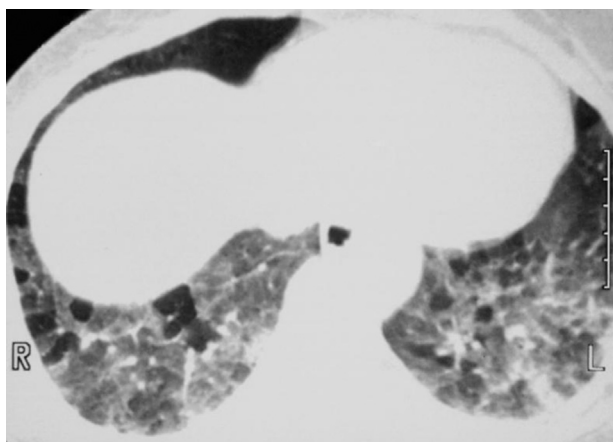


Figure 7. Tomodensitométrie HR en inspiration. Coupes centimétriques. Condensations alvéolaires et opacités en verre dépoli des deux bases entrecoupées d'hyperclartés lobulaires donnant un aspect en mosaïque. Forme aiguë sévère de maladie du poumon de fermier.

formes chroniques fibrosantes, l'aspect est peu différent des fibroses pulmonaires idiopathiques et ne sera pas précisé.

- Le meilleur outil diagnostique est le scanner thoracique haute résolution, et on retrouve deux types d'anomalies :
 - les atteintes directes, avec opacités en verre dépoli (reflets des infiltrats inflammatoires) et des micronodules fous centrolobulaires,
 - les atteintes indirectes, liées à l'atteinte bronchiolaire et au trappage aérien, avec plages d'atténuation en mosaïque, et hyperclartés résultant de l'air trappé.
- Les images d'emphysème, souvent associées à des images de fibrose, sont le plus souvent observées dans les formes chroniques.

Manifestations cliniques de l'atteinte bronchique

Bronchite chronique

Curieusement, la bronchite chronique ne fait pas partie des descriptions classiques de la PHS. Pourtant, dans les formes aiguës et subaiguës, la toux productive est très fréquente. De vastes études épidémiologiques ont permis d'évaluer la fréquence de la bronchite chronique dans les formes récentes de PHS aux alentours de 50% [33–36]. En outre, il a été observé chez les éleveurs de pigeons qu'approximativement 10% des sujets exposés avaient une bronchite chronique comme la seule manifestation de leur maladie, avec de surcroît une corrélation positive, pratiquement linéaire, entre la fréquence de l'expectoration chronique et la sensibilisation sérique (anticorps sériques dirigés sont les antigènes aviaires) [33,34]. Dans le Doubs, une étude réalisée en 1988 a permis de dépister 77 cas de poumon de fermier, dont 39 (50,6%) avaient une

expectoration chronique sans relation avec les habitudes tabagiques [36]. Une étude de type cas témoins, en outre, a objectivé un lien étroit entre la présence d'une bronchite chronique chez les producteurs laitiers non fumeurs et les antécédents d'épisodes respiratoires aigus fébriles évocateurs d'une PHS [37].

Dans les formes chroniques obstructives, où il existe un trouble ventilatoire obstructif fixé et un emphysème, l'expectoration chronique est habituelle. On peut l'observer également de façon non spécifique dans les formes chroniques fibrosantes. Mais, dans ce dernier cas, les symptômes bronchiques sont au second plan.

Hyperréactivité bronchique (HRB)

Les manifestations cliniques d'HRB (asthme, sibilances) ont été rapportées de façon accrue chez les sujets porteurs de PHS dans l'évolution de leur maladie, notamment en zone de production laitière [38,39]. En outre, plusieurs études suggèrent fortement un excès d'HRB chimique chez les patients atteints de PHS [40–42]. L'absence de standardisation des tests de réactivité bronchique et généralement de groupes témoins ne permet pas toutefois de préciser l'intensité de l'HRB de ces patients.

- La symptomatologie de bronchite chronique est très fréquente dans les formes récentes de PHS, mais elle est souvent omise dans les descriptions classiques.
- Dans les formes chroniques obstructives, l'expectoration chronique est habituelle, mais on peut l'observer également de façon non spécifique dans les formes chroniques fibrosantes.
- Il existe une hyperréactivité bronchique au cours des PHS, mais son intensité reste à déterminer.

Conséquences fonctionnelles et pronostiques

Formes récentes

La PHS, dans les formes récentes, donne classiquement un trouble ventilatoire restrictif avec une réduction variable des capacités totale et vitale, et une diminution de la compliance pulmonaire et de la capacité de transfert de l'oxyde de carbone. La diminution des volumes est moins homogène que dans la plupart des autres pneumopathies infiltrantes diffuses et il est fréquent d'observer un volume résiduel normal, voire augmenté. Dans les formes subaiguës de PHS, une corrélation significative a été observée entre la valeur du volume résiduel et les images radiologiques de piégeage aérien [27].

Peu d'études ont été consacrées à l'évaluation fonctionnelle de la PHS. À l'instar de la sarcoïdose, la présence d'une obstruction distale est commune [43]. Sa fréquence n'a jamais été toutefois précisée, à notre connaissance. En revanche, la fréquence de l'obstruction proximale, définie par un abaissement pathologique du rapport de Tiffeneau, a été chiffrée entre 10 et 17% au moment du diagnostic, à l'occasion de trois études épidémiologiques portant sur des PHS aviaires et des poumons de fermier [34,36,38].

Dans de rares cas, la présentation de la PHS est celle d'une BPCO. Les signes cliniques sont peu spécifiques :

toux, expectoration, dyspnée d'effort, distension thoracique et hypoventilation à l'examen clinique. L'alvéolite lymphocytaire et l'existence de « signes d'activité » en tomographie haute résolution permettent de rattacher cette « BPCO » à la PHS. Cette présentation, rare quoique non exceptionnelle, a fait l'objet d'un développement en 2004 [44].

Retentissement à long terme

Dans les suites d'une maladie aiguë ou subaiguë, selon les séries, entre 30 et 65 % des patients restent symptomatiques et environ un tiers, avec d'assez grandes divergences d'une étude à l'autre, gardent une insuffisance respiratoire chronique séquellaire. On considère classiquement que cette insuffisance respiratoire est la plupart du temps restrictive, avec ou sans fibrose pulmonaire. Or, l'analyse du suivi des grandes cohortes [45–47] et l'apport d'études plus récentes, qui comportent un suivi fonctionnel et tomographique, révèlent que l'évolution vers une maladie obstructive avec souvent emphysème est fréquente [30,48]. Elle serait même la plus commune dans le poumon de fermier ou dans les PHS liées à une exposition antigénique intermittente. En revanche, en cas d'exposition aviaire chronique à faible concentration d'antigènes, comme c'est le cas dans la PHS domestique liée aux pigeons et colombes observée fréquemment au Mexique, l'évolution vers une fibrose pulmonaire est la règle [49].

- La PHS, dans ses formes récentes, donne un trouble ventilatoire restrictif avec réduction variable des capacités totale et vitale, et diminution de la compliance pulmonaire et de la capacité de transfert du CO, mais le volume résiduel est souvent normal, voire augmenté. Dans les formes subaiguës, il existe une corrélation significative entre la valeur du volume résiduel et les images radiologiques de piégeage aérien.
- Sur le plan fonctionnel, on note fréquemment une obstruction distale et, dans 10 à 17 %, une obstruction proximale.
- Dans de rares cas, la PHS simule une BPCO, mais l'alvéolite lymphocytaire et l'existence de « signes d'activité » en tomographie haute résolution permettent de rattacher cette « BPCO » à la PHS.
- À long terme, l'évolution se fait dans un tiers des cas environ vers une insuffisance respiratoire chronique séquellaire, restrictive mais aussi obstructive.

Les autres bronchiolites environnementales

La bronchiolite du fumeur

Les lésions pulmonaires générées par le tabac présentent un large éventail histopathologique qui concerne les grosses voies aériennes, les petites voies aériennes mais aussi le parenchyme pulmonaire et les zones péribronchiolaires. Cette atteinte distale liée au tabac, que constituent la

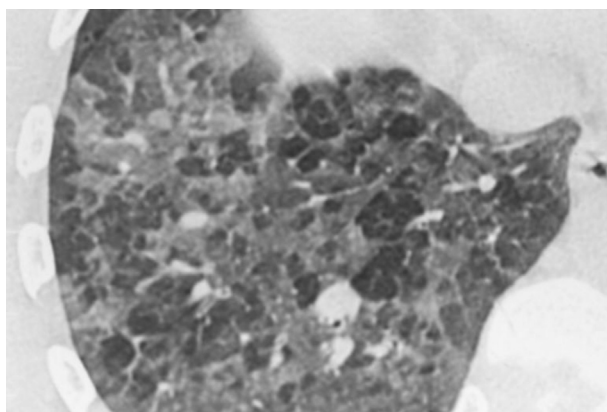


Figure 8. Tomodensitométrie HR en inspiration. Coupes millimétriques. Opacités en verre dépoli entrecoupées d'hyperclartés lobulaires donnant un aspect en mosaïque. Forme aiguë de pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) liée à la sciure de bois contaminée par des moisissures.

bronchiolite respiratoire et la bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle, est classiquement incluse dans les pneumopathies interstitielles, malgré le caractère prédominant de l'atteinte bronchiolaire [8].

En leur sein, on distingue la bronchiolite respiratoire et la bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle.

La bronchiolite respiratoire, dont la fréquence n'est pas précisément évaluée chez les fumeurs, est souvent asymptomatique. Elle révèle en tomographie des micronodules centrolobulaires, souvent flous, et des opacités en verre dépoli inconstantes. Ces micronodules peuvent disparaître à l'arrêt du tabac. On peut les observer chez des jeunes sujets, généralement gros fumeurs, avant le stade de BPCO selon la définition fonctionnelle. Ces nodules peuvent être remplacés par des lésions d'emphysème [50] mais on ne peut cependant pas affirmer qu'ils sont de stade précoce, bronchiolaire, de l'emphysème, dont la physiopathologie fait intervenir des mécanismes complexes.

La bronchiolite respiratoire peut s'associer à une inflammation interstitielle, avec hypercellularité macrophagique. Les symptômes sont variables. Les râles crépitants sont inconstants. Les anomalies tomographiques



Figure 9. Tomodensitométrie HR en inspiration. Coupes millimétriques. Opacités micronodulaires floues de l'ensemble des deux champs pulmonaires. Bronchiolite du fumeur.



Figure 10. Tomodensitométrie HR en inspiration. Coupes millimétriques. Opacités en verre dépoli entrecoupées d'hyperclarté donnant un aspect en mosaïque. Pneumopathie interstitielle du fumeur.

comportent des opacités en verre dépoli associées parfois à un trappage expiratoire [51]. Quand ces images sont associées à des nodules centrolobulaires, l'aspect peut être très proche de celui rencontré dans la PHS (Fig. 9 et 10). Au plan fonctionnel, il existe constamment une altération du transfert du CO et habituellement un trouble ventilatoire restrictif, obstructif ou mixte, comme on le rencontre également dans la PHS. Le lavage alvéolaire en revanche montre une hypercellularité qui peut atteindre, voire dépasser 1000 cellules/mm³ à très large prédominance de macrophages, ce qui en fait un indicateur discriminant des autres pneumopathies interstitielles diffuses [52].

- Chez le sujet tabagique, l'atteinte porte sur les grosses et petites voies aériennes, le parenchyme pulmonaire et les zones péribronchiolaires.
- On distingue la bronchiolite respiratoire, souvent asymptomatique et avec présence de micronodules centrolobulaires, et la bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle, avec hypercellularité macrophagique et au scanner opacités en verre dépoli associées parfois à un trappage expiratoire.
- Dans les atteintes interstitielles, au plan fonctionnel, on retrouve une altération du transfert du CO et habituellement un trouble ventilatoire restrictif, obstructif ou mixte.
- Le lavage alvéolaire montre une hypercellularité à prédominance de macrophages, ce qui permet de distinguer cette atteinte des autres pneumopathies interstitielles diffuses.

La bronchiolite liée à l'inhalation de poussières minérales

L'impact de l'inhalation professionnelle chronique de poussières ou de fibres minérales sur les bronchioles est surtout

documenté pour les composés à base de silice ou de silicate, et a été longtemps discuté pour les fibres d'amiante, jusqu'à un article récent qui semble les innocenter [6,53]. Oxydes de fer et d'aluminium, talc, mica peuvent également être en cause. Les lésions intéressent les bronchioles membraneuses et respiratoires et comportent des dépôts pariétaux ou interstitiels de substances minérales, une fibrose murale des bronchioles et une distorsion de l'axe bronchiolaire. Cette atteinte des petites voies aériennes avec bronchiolite et fibrose pariétale s'intègre dans le cadre plus large des BPCO professionnelles, qui est exclu de notre propos.

- Dans les expositions aux poussières minérales, les lésions intéressent les bronchioles membraneuses et respiratoires, avec dépôts pariétaux ou interstitiels de substances minérales, fibrose murale des bronchioles et distorsion de l'axe bronchiolaire.

Les bronchiolites d'accidents d'inhalation

L'inhalation de gaz peut être à l'origine d'une bronchiolite avec TVO. La plupart des cas rapportés concernent l'exposition aiguë massive et accidentelle, ou bien prolongée en cas de mauvaise ventilation ou de non respect des consignes, d'oxyde d'azote en milieu industriel ou agricole (maladie des silos). Au plan histopathologique, les lésions associent des aspects de bronchiolite constrictive et de bronchiolite avec bourgeons endoluminaux [54]. Des évolutions comparables ont été décrites après inhalation d'oxyde de soufre, d'ammoniac, d'isocyanates de méthyle (catastrophe de Bhopal) [55], de gaz moutarde de combat ou de fumées d'incendie où les expositions sont la plupart du temps complexes.

Enfin, citons des travailleurs affectés au flocage du nylon, qui ont développé une pneumopathie infiltrante, des lésions histopathologiques caractéristiques de bronchiolite lymphocytaire et de péribronchiolite avec hyperplasie lymphoïde. L'observation d'opacités en verre dépoli associées à des micronodules rend le diagnostic différentiel avec la PHS difficile, d'autant que le milieu du textile peut en être pourvoyeur.

- Les bronchiolites d'inhalation sont dues à l'inhalation d'oxyde d'azote, d'oxyde de soufre, d'ammoniac, d'isocyanates de méthyle (catastrophe de Bhopal), de gaz moutarde ou de fumées d'incendie...

Bronchiolites environnementales mal caractérisées

« World Trade Center »

Les professionnels, pompiers, policiers, ambulanciers et ouvriers affectés au déblaiement, notamment, qui ont eu une exposition précoce dans les suites du désastre, ont fait l'objet d'un suivi médical et d'études épidémiologiques qui ont permis d'identifier un excès de troubles respiratoires :

asthme induit par les irritants, bronchite chronique non spécifique, bronchiolite chronique et atteinte des petites voies aériennes et aggravation d'une éventuelle BPCO pré-existante. L'exposition précoce (48 premières heures), le tabagisme et les antécédents respiratoires sont les facteurs de risque les plus clairement identifiés. Même si quelques observations ont permis de clairement documenter l'atteinte des petites voies aériennes au plan histopathologique, celle-ci repose principalement sur des arguments indirects, fonctionnels et radiologiques. Les causes précises et les mécanismes de l'atteinte bronchiolaire sont mal caractérisés. L'exposition d'animaux d'expérience à la poussière déposée à partir du quatrième jour n'a pas montré de potentiel inflammatoire très prononcé sur l'arbre bronchique [56].

Bronchiolites des anciens combattants des guerres d'Irak et d'Afghanistan

Une étude a été réalisée chez 80 jeunes soldats, qui se plaignaient de dyspnée à l'exercice au retour des guerres d'Irak et d'Afghanistan, confirmée par une épreuve d'exercice pathologique. Parmi ceux-ci, 49 ont bénéficié d'une biopsie pulmonaire par thoracoscopie et 38 cas de bronchiolite constrictive ont été documentés. Les données histopathologiques sont en faveur d'une pathologie d'inhalation. Les gaz de combat et le dioxyde de soufre ont été prioritairement incriminés, mais il apparaît qu'un tiers des sujets n'ont probablement pas eu ce type d'exposition. Les tempêtes de sable, mais surtout les fumées d'incinération, ont peut-être joué un rôle.

Comme pour les travailleurs du « World Trade Center », ces soldats avaient une fonction respiratoire de repos dans les limites de la normale au moment du diagnostic, mais significativement altérée par rapport à leur valeur de base quand celle-ci a été mesurée avant l'exposition [57].

- Les bronchiolites environnementales mal caractérisées comportent les bronchiolites post-« World Trade Center » et les bronchiolites des anciens combattants des guerres d'Irak et d'Afghanistan.

Conclusion

L'atteinte histopathologique de la PHS intéresse de façon constante les petites voies aériennes. L'infiltration inflammatoire à prédominance lymphocytaire est centrée par les bronchioles. Le granulome péribronchiolaire comprime volontiers les petites voies aériennes et, dans une proportion élevée de cas, il existe des lésions de bronchiolite oblitérante surajoutées. L'aspect peut même être celui d'une bronchiolite constrictive. Tout cela explique l'existence de signes cliniques bronchiques dans environ 50% des cas, la présence à l'exploration fonctionnelle respiratoire d'une obstruction distale et, dans près de 20% des cas, proximale, les images tomographiques qui traduisent l'infiltration lymphocytaire mais aussi le piégeage aérique

en rapport avec la bronchiolite, et enfin la fréquente évolution vers une maladie obstructive emphysemateuse.

Les bronchiolites liées à l'inhalation chronique de poussières minérales et aiguës de gaz toxiques (NO₂ notamment) sont d'autres exemples d'atteinte des petites voies aériennes d'origine environnementales. Les mécanismes physiopathologiques sont ici très différents et l'atteinte bronchiolaire est exclusive ou prédominante.

La bronchiolite du fumeur, classée généralement dans les pneumonies interstitielles à l'instar de la PHS, a un diagnostic facile grâce au LBA. Son pronostic est lié au tabagisme et à ses autres conséquences respiratoires.

Enfin, des expositions complexes dans des contextes particuliers (« World Trade Center », guerres...) peuvent conduire à des atteintes mal caractérisées des petites voies aériennes.

POINTS ESSENTIELS

- La pneumopathie d'hypersensibilité est une des causes les plus fréquentes d'atteinte des petites voies aériennes.
- La pneumopathie d'hypersensibilité induit une obstruction distale et, dans 10 à 20% des cas, également proximale.
- D'autres causes d'atteinte des voies aériennes distales sont les bronchiolites liées à l'inhalation chronique de poussières minérales et aiguës de gaz toxiques, et le tabagisme.
- En histopathologie, l'atteinte de la PHS porte constamment sur les petites voies aériennes, avec une infiltration inflammatoire à prédominance lymphocytaire centrée par les bronchioles, et on note en outre des lésions de bronchiolite oblitérante.
- Des bronchiolites liées à l'inhalation chronique de poussières minérales et aiguës de gaz toxiques sont également possibles: leurs mécanismes physiopathologiques sont très différents et l'atteinte bronchiolaire est exclusive ou prédominante.

Déclaration d'intérêts

Au cours des cinq dernières années, Jean-Charles Dalphin a perçu des honoraires pour participation à des congrès, actions de formation, conseil et participation à des groupes d'experts, de la part des laboratoires Chiesi.

Au cours des cinq dernières années, Alain Didier a perçu des honoraires pour participation à des congrès d'experts pour les laboratoires Chiesi.

Références

- [1] Bourke SJ, Dalphin JC, McSharry CP, et al. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J* 2001;18:815–925.
- [2] Girard M, Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Allergy* 2009;64:322–34.
- [3] Selman M, Vargas MH. Airway involvement in hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4:9–15.

- [4] Selman M, Perez-Padilla R. Airflow obstruction and airway lesions in hypersensitivity pneumonitis. *Clin Chest Med* 1993;14:699–714.
- [5] Colby TV. Bronchiolitis: pathologic considerations. *Am J Clin Pathol* 1998;109:101–9.
- [6] Fournier M, Couvelard A, Mal H, et al. Bronchiolites constrictives de l'adulte, hors contexte de transplantation. *Rev Mal Respir* 2006;23, 6S57–66.
- [7] Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1277–92.
- [8] Cordier JF. Bronchiolites. *EMC Pneumologie* 2005, 6-034-A-10.
- [9] Devakonda A, Raouf S, Sung A, et al. Bronchiolar disorders: a clinico-radiological diagnostic algorithm. *Chest* 2010;137:938–51.
- [10] Hanak V, Golbin JM, Ryu JH. Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. *Mayo Clin Proc* 2007;82:812–6.
- [11] Glazer CS, Martyny JW, Lee B, et al. Nontuberculous mycobacteria in aerosol droplets and bulk water samples from therapy pools and hot tubs. *J Occup Environ Hyg* 2007;4:831–40.
- [12] Hanak V, Kalra S, Aksamit TR, et al. Hot tub lung: presenting features and clinical course of 21 patients. *Respir Med* 2006;100:610–5.
- [13] Hartman TE, Jensen E, Tazelaar HD, et al. CT findings of granulomatous pneumonitis secondary to *Mycobacterium avium intracellulare* inhalation: "hot tub lung". *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:1050–3.
- [14] Sood A, Sreedhar R, Kulkarni P, et al. Hypersensitivity pneumonitis-like granulomatous lung disease with nontuberculous mycobacteria from exposure to hot water aerosols. *Environ Health Perspect* 2007;115:262–6.
- [15] Bernstein DI, Lummus ZI, Santilli G, et al. Machine operator's lung. A hypersensitivity pneumonitis disorder associated with exposure to metalworking fluid aerosols. *Chest* 1995;108:636–41.
- [16] Tillie-Leblond I, Grenouillet F, Reboux G, et al. Hypersensitivity pneumonitis associated to metalworking fluid contaminated by *Mycobacterium immunogenum*. *Eur Resp J* 2011;37: 640–7.
- [17] Lacasse Y, Selman M, Costabel U, et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:952–8.
- [18] Richerson HB, Bernstein IL, Fink JN, et al. Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. Report of the Subcommittee on Hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:839–44.
- [19] Lacasse Y, Selman M, Costabel U, et al. Classification of hypersensitivity pneumonitis: a hypothesis. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;149:161–6.
- [20] Coleman A, Colby TV. Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis. *Am J Surg Pathol* 1988;12:514–8.
- [21] Iwata M, Colby TV, Kitaichi M. Diffuse panbronchiolitis: diagnosis and distinction from various pulmonary diseases with centrilobular interstitial foam cell accumulations. *Hum Pathol* 1994;25:357–63.
- [22] Perez-Padilla R, Gaxiola M, Salas J, et al. Bronchiolitis in chronic pigeon breeder's disease: morphologic evidence of a spectrum of small airway lesions in hypersensitivity pneumonitis induced by avian antigens. *Chest* 1996;110:371–7.
- [23] Reyes CN, Wenzel FJ, Lawton BR, et al. The pulmonary pathology of farmer's lung disease. *Chest* 1982;81:142–6.
- [24] Katzenstein AL, Askin FB. Immunological lung disease. In: Katzenstein AL, Askin FB, editors. *Surgical pathology of non-neoplastic lung disease*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997. p. 138–67.
- [25] Kawanami O, Basset F, Barrios R, et al. Hypersensitivity pneumonitis in man: light –and electron– microscopic studies of 18 lung biopsies. *Am J Pathol* 1983;110:275–89.
- [26] Hodgson MJ, Parkinson DK, Harf M. Chest X rays in hypersensitivity: a meta-analysis of secular trend. *Am J Ind Med* 1989;16:45–53.
- [27] Hansell DM, Wells AU, Padley SP, et al. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of individual CT patterns with functional abnormalities. *Radiology* 1996;199:123–8.
- [28] Moysan PH, Attali P, Valeyre D, et al. Les pneumopathies d'hypersensibilité: aspects tomodensitométriques. *J Radiol* 1995;76:435–40.
- [29] Boehler A, Vogt P, Speich R, et al. Bronchiolitis obliterans in a patient with localized scleroderma treated with D-penicillamine. *Eur Respir J* 1996;9:1317–9.
- [30] Cormier Y, Brown M, Worthly S, et al. High-resolution computed tomographic characteristics in acute farmers' lung and in its follow-up. *Eur Respir J* 2000;16:56–60.
- [31] Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:25.
- [32] Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, et al. Subacute and chronic bird breeder hypersensitivity pneumonitis: sequential evaluation with CT and correlation with lung function tests and bronchoalveolar lavage. *Radiology* 1993;189: 111–8.
- [33] Bourke SJ, Anderson K, Lynch PP, et al. Chronic simple bronchitis in pigeon fanciers: relationship of cough with expectoration to avian exposure and pigeon breeder's disease. *Chest* 1989;95:598–601.
- [34] Bourke SJ, Carter R, Anderson K, et al. Obstructive airway disease in non-smoking subjects with pigeon fanciers' lung. *Clin Exp Allergy* 1989;19:629–32.
- [35] Dalphin JC, Debieuvre D, Pernet D, et al. Prevalence and risk factors for chronic bronchitis and farmer's lung in French dairy farmers. *Br J Ind Med* 1993;50:941–4.
- [36] Depierre A, Dalphin JC, Pernet D, et al. Epidemiological study of farmer's lung in five districts of the French Doubs province. *Thorax* 1988;43:429–35.
- [37] Dalphin JC, Pernet D, Dubiez A, et al. Etiologic factors of chronic bronchitis in dairy farmers. *Chest* 1993;103:417–21.
- [38] Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Recovery of pulmonary function in farmer's lung: a five-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:793–6.
- [39] Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Asthma in patients with farmer's lung during a five-year follow-up. *Scand J Work Environ Health* 1997;23:149–51.
- [40] Freedman PM, Ault B. Bronchial hyperreactivity to methacholine in farmers' lung disease. *J Allergy Clin Immunol* 1981;67:59–63.
- [41] Mönkäre S, Haahtela T, Ikonen M, et al. Bronchial hyperreactivity to inhaled histamine in patients with farmers' lung. *Lung* 1981;159:145–51.
- [42] Orriols R, Aliaga JL, Anto JM, et al. High prevalence of mollusk shell hypersensitivity pneumonitis in nacre factory workers. *Eur Respir J* 1997;10:780–6.
- [43] Petro W, Müller R, Wuthe H, et al. Site and type of impaired lung function in extrinsic allergic alveolitis. *Respiration* 1980;39:87–96.
- [44] Dalphin JC. La maladie du poumon de fermier. Nouveaux visages et concepts actuels. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004;41:245–52.
- [45] American Thoracic Society. Respiratory health hazards in agriculture. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:S1–76.
- [46] Braun SR, doPico GA, Tsiatis A, et al. Farmer's lung disease: long-term clinical and physiologic outcome. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:185–91.
- [47] Fink JN, Ortega HG, Reynolds HY, et al. Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:792–8.
- [48] Erkinjuntti-Pekkanen R, Rytönen H, Kokkarinen JI, et al. Long-term risk of emphysema in patients with farmers' lung

- and matched control farmers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:662–5.
- [49] Perez-Padilla R, Salas J, Chapela R, et al. Mortality in Mexican patients with chronic pigeon breeder's lung compared to those with usual interstitial pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:49–53.
- [50] Remy-Jardin M, Edme JL, Boulenguez C, et al. Longitudinal follow-up study of smoker's lung with thin-section CT in correlation with pulmonary function tests. *Radiology* 2002;222:261–70.
- [51] Park JS, Brown KK, Tuder RM, et al. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: radiologic features with clinical and pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:13–20.
- [52] Domagala-Kulawik J, Skirecki T, Maskey-Warzechowska M, et al. Bronchoalveolar lavage total cell count in interstitial lung diseases – does it matter? *Inflammation* 2012;35:803–9.
- [53] Ameille J, Letourneux M, Paris C, et al. Does asbestose exposure cause airway obstruction, in the absence of confirmed asbestosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:526–30.
- [54] Dalphin JC. Pathologie respiratoire en milieu agricole. In: Aubier M, Crestani B, Fournier M, Mal H, editors. *Traité de pneumologie*. 2^e éd. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2009. p. 819–25.
- [55] Vijayan VK, Sankaran K. Relationship between lung inflammation changes in lung function and severity of exposure in victims of the Bhopal tragedy. *Eur Respir J* 1996;9:1977–82.
- [56] de la Hoz RE. Occupational lower airway disease in relation to World Trade Center inhalation exposure. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:97–102.
- [57] King MS, Eisenberg R, Newman JH, et al. Constrictive bronchiolitis in soldiers returning from Iraq and Afghanistan. *N Engl J Med* 2011;365:222–30.