



HAL
open science

Apport de l'analyse quantitative du lobule clair dans le diagnostic tomодensitométrique de la pneumopathie d'hypersensibilité chronique fibrosante

Adrien Rispal

► **To cite this version:**

Adrien Rispal. Apport de l'analyse quantitative du lobule clair dans le diagnostic tomодensitométrique de la pneumopathie d'hypersensibilité chronique fibrosante. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02418323

HAL Id: dumas-02418323

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02418323>

Submitted on 18 Dec 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2019

N°3020

Thèse pour le

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 24 avril 2019 par

Adrien RISPAL

né le 03/10/1989 à Bordeaux

**APPORT DE L'ANALYSE QUANTITATIVE DU LOBULE
CLAIR DANS LE DIAGNOSTIC TOMODENSITOMETRIQUE
DE LA PNEUMOPATHIE D'HYPERSENSIBILITE
CHRONIQUE FIBROSANTE**

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur François LAURENT

Monsieur le Professeur Michel MONTAUDON	Président de jury
Monsieur le Professeur Jean-Luc PELLEGRIN	Juge
Monsieur le Docteur Hugues BEGUERET	Juge
Monsieur le Docteur Gaël DOURNES	Juge
Monsieur le Professeur François LAURENT	Juge
Madame le Docteur Marjorie SALEL	Rapporteur

Remerciements aux membres du jury :

Au président du jury, Monsieur le Professeur Michel MONTAUDON

*Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Service de Radiologie et d'Imagerie médicale et interventionnelle (Sud),
Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux*

Tu me fais l'honneur de présider mon jury de thèse.
J'ai un profond respect pour la personne que tu es et pour ton travail.
Durant mon stage, tu m'as inculqué la vision anatomique de la radiologie.
Tu m'avais projeté vers une carrière universitaire. Je te suis reconnaissant de ta compréhension devant mon changement d'orientation professionnelle.
Reçois, par cette thèse, le témoignage de ma reconnaissance et de ma sympathie.

A Monsieur le Professeur Jean-Luc PELLEGRIN

*Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Service de Radiologie et d'Imagerie médicale et interventionnelle (Sud),
Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux*

Je ne sais s'il existe des précédents. Tu as jugé la thèse de mon père. Vingt-sept ans plus tard, tu me fais l'honneur d'évaluer la mienne. C'est tout sauf un hasard.
Trouve ici le témoignage de la constance de notre admiration et de notre amitié.

A Monsieur le Docteur Hugues BEGUERET

*Praticien Hospitalier,
Service de Pathologie (Sud),
Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux*

Vous avez mis à notre disposition les données indispensables à notre étude.
Disponibilité et gentillesse servent votre expertise.
Trouvez dans ce travail le témoignage de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur Gaël DOURNES

*Maître de conférences des Universités, Praticien Hospitalier
Service de Radiologie et d'Imagerie médicale et interventionnelle (Sud),
Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux*

Ton intelligence et tes qualités scientifiques sont admirables.
Tes conseils pendant l'internat ont toujours été judicieux.
Je garde le souvenir de bon moments partagés au travail comme en dehors.

Au directeur de thèse et membre du jury, Monsieur le Professeur François LAURENT,

*Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Service de Radiologie et d'Imagerie médicale et interventionnelle (Sud),
Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux*

Vous nous avez fait l'honneur de diriger notre thèse.
Votre investissement a réorienté notre travail vers une approche originale d'un sujet d'actualité.

Vous êtes l'équilibre parfait entre la confiance et l'encadrement attentif. Votre enseignement est d'une rare qualité.

Que cette thèse soit la marque de notre reconnaissance et de notre respect.

Au rapporteur, Madame le Docteur Marjorie SALEL

Ancienne chef de clinique des Universités-Assistant des Hôpitaux,

Service de Radiologie,

Clinique Pasteur, Toulouse

Tu es la première à croire qu'un tremblement émotif n'empêche pas de planter une aiguille.

Tu es une personne rare. Ta gentillesse et ton humour donnent confiance.

Ta jovialité a égayé nos sorties.

Même si tu ne peux être là, tu es présente par ton investissement et la qualité de ta relecture.

Reçois par cette thèse le témoignage de mon amitié.

Remerciements

A mon père, qui nous a tout donné et qui a su me transmettre la passion de son sacerdoce. Je conçois la chance, que Pierrick et moi, avons eue. Merci pour ton implication dans l'ensemble de ma formation, notamment dans ce travail. En contrepartie, j'accepte d'augmenter le lest du gilet de course pour te laisser une chance.

A mon frère, Pierrick, le premier de mes amis. Notre enfance a été le socle d'une relation rare que je chéris plus que tout. Maintenant que cette thèse est terminée, et que je passe les BMU, tu vas devoir faire plus attention aux tableaux des scores, petit joueur. Merci à toi Audrey qui supporte mon frère depuis 8 ans. Ton intelligence et ton humour égayent nos soirées. Et merci de me laisser gagner à chaque WOD. Je vous souhaite tout le bonheur à vous quatre (dédicace à Chachou et Chouchou).

A mes cousins, Aurore et William, nous avons eu le bonheur d'être élevés ensemble. J'ai deux frères et une sœur. Merci à toi Ludo pour ces sorties courses à pied et repas lors de ces derniers mois compliqués.

A mes oncles et tantes,

Joëlle et Domi, pour tout ce que vous m'avez apporté. Vous m'avez hébergé et soutenu lors des moments difficiles. Vous avez toujours été là pour vos quatre enfants. Nous sommes privilégiés.

Martine, à toi, la seule intellectuelle de la famille. Merci pour ta gentillesse et ta disponibilité.

A Papou et Mamie, Pour Péniscola et le reste

A mes amis

A Rémi. J'ai la chance d'avoir un ami d'enfance toujours présent malgré l'éloignement. Je me rappelle encore la première fois en CE1 lorsque l'on s'était parlé. Certains souvenirs restent indélébiles. A toutes ces années que nous avons partagées en primaire, collège, et lycée. A ces vrais fous rires incoercibles : « Le petit gnome, se baladait dans la forêt ». Je sais que ton travail sur le prochain Disney te retient à Londres. A bientôt.

A Francois. Je suis fortuné de te compter parmi mes amis. Tu es quelqu'un de rare. Toutes mes années d'externat ont un goût plus doux grâce à toi et à ta bonne humeur légendaire. J'ai souvent des flash-back avec petite maxime que j'ai toujours au coin de la tête et qui me donne un sourire nostalgique : « J'en ai marre. On va ramasser les pièces ? ». Vivement la Martinique avec deux chevilles.

A Aurélie. Je suis chanceux dans le sens où mes amis sont éclectiques et notre amitié n'a tenu qu'à un fil (merci Kukusk de m'avoir accepté au sein de cette « famille », par pur hasard et gentillesse). Nous avons surtout partagé par écrans interposés mais que de souvenirs : les raids avec Lucas, les fous rires sur les wipes (en partie provoqués par votre serviteur), nos interminables conversations téléphoniques lors de ma P1... Reste comme tu es.

A Fred, à tous ces bons moments partagés depuis la terminale, entre les soirées avec Marine et Doudou, les vacances sur le Bassin et la P1. Merci pour tout, Banane !

A Edouard, ami d'enfance. Merci pour ta gentillesse et ton humour farceur incomparable. Le duo infernal de la BU avec Chloé. Je pense que vous auriez pu faire croire n'importe quoi à n'importe qui. Malheureusement trop d'yeux chastes se poseront sur cette thèse et je ne peux tout raconter

A Marine. Comment cité Doudou et Chloé sans parler de la dernière du trio infernal. Merci pour tout ces moments depuis la terminale, pour ta gentillesse et ta candeur rafraichissante. Reste telle quelle.

A Auré. Merci pour tout ces bons souvenirs avec l'équipe de bras cassés. Garde ta bonne humeur.

A John, tu es brillant. Même si je rage en permanence IRL et ingame, tu comptes pour moi. L'aide que tu m'as apportée pour ce travail vaut largement une Aubergade.

A Matthieu, qui a su recruter (voir détourner) des personnes complémentaires pour constituer une équipe jeune et dynamique dans un CH improbable. Tu vas avoir ton harem de docteurs au complet, pleureuse.

A Louis, le hipster du groupe. L'équilibre. Je te souhaite bonheur et réussite pour ton mariage futur. Vivement juillet !

A Alexandre, mon premier chef de radiologie et diplômé ES sémantique. A bientôt sur Agen !

A Tibo et Nadeem, vous avez permis que le stage chez NG soit parfait. Y'a encore de la place sur Agen pour vous.

A Nicolas. Les remerciements d'une thèse s'adressent aussi bien aux personnes que l'on connaît depuis longtemps qu'à celles que l'on côtoie depuis peu. Tu m'as aidé dans la dernière ligne droite en supportant mes récriminations entre deux sessions, merci.

A Ilyes, pour ta rigueur et ta disponibilité. Sans ton aide et tes connaissances, ce travail n'aurait pu voir le jour.

A mes chefs, vous m'avez tous transmis une partie de votre savoir. Un interne de radiologie à la fin de son cursus est un patchwork des connaissances ingurgitées. Vous avez construit le radiologue que je suis.

A Amaury et ta théorie de l'hôtesse de l'air.

A Padelis, pour tes astuces en vasculaire et ta phrase : « Yes, yes, yes αιματηρή κόλαση ».

A Bruno, patient et pédagogue, tu as réussi à me transmettre ta vision globale du patient.

A Cécile et Nora, vous m'avez converti à l'imagerie digestive. Merci pour les pauses verminages.

A Xavier et Jean, vous m'avez transmis la rigueur en RI. Merci pour votre humanité.

A Olivier, pour ta gentillesse, et tes anecdotes.

Table des matières

Introduction	9
PARTIE I : PNEUMOPATHIE D’HYPERSENSIBILITE CHRONIQUE.	11
ETAT DES CONNAISSANCES.	11
I. Physiopathologie	11
1. Réponse antigénique :	11
2. Susceptibilité génétique :	12
3. Rôle environnemental :	12
II. Epidémiologie	13
III. Clinique	13
IV. Classification	14
V. Paraclinique	15
1. Biologie :	15
2. Epreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) :	16
3. Lavage bronchiolo-alvéolaire (LBA) :	17
4. Anatomopathologie :	18
5. Tomodensitométrie :	23
VI. Diagnostics différentiels	32
VII. Critères diagnostiques	34
VIII. Analyse semi-automatisée :	35
1. L’analyse quantitative dans la PHS chronique :	36
2. L’outil de quantification CALIPER :	36
PARTIE II : APPORT DE L’ANALYSE QUANTITATIVE DU LOBULE CLAIR DANS LE DIAGNOSTIC TOMODENSITOMETRIQUE DE LA PNEUMOPATHIE D’HYPERSENSIBILITE CHRONIQUE FIBROSANTE	39
II. Méthodes	40
1. Structure de l’étude :	40
2. Population :	40
3. Eléments cliniques et paracliniques hors imagerie :	41
4. Analyse anatomopathologique :	41
5. Protocole TDM :	41
6. Analyse des images :	42
7. Analyse statistique :	43
III. Résultats	44
1. Population :	44

2. Antigènes responsables :.....	44
3. LBA ET EFR :	45
4. Résultats anatomopathologiques :.....	46
5. Analyse TDM :	48
IV. Discussion :	52
V. Conclusion	57
BIBLIOGRAPHIE	59

Introduction

La pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) est une maladie respiratoire, secondaire à l'inhalation d'un antigène chez un sujet prédisposé. Cet antigène est responsable d'une réaction immunitaire locale exagérée des voies aériennes distales et du parenchyme pulmonaire [1].

La liste des antigènes responsables est en constante augmentation, avec comme principaux candidats les protéines aviaires et les moisissures. Pourtant, il n'existe pas de données épidémiologiques précises sur les incidences et prévalences réelles de la maladie.

La littérature décrit habituellement trois formes cliniques de maladie que sont les PHS aiguë, sub-aiguë et chronique [2]. Cependant, cette classification est peu adaptée à l'imagerie, et tend à évoluer vers une classification tomodensitométrique (TDM) de PHS aiguë ou chronique. La forme chronique est classée en PHS avec ou sans fibrose.

La PHS chronique est souvent difficile à diagnostiquer car la symptomatologie et l'épreuve fonctionnelle respiratoire ne sont pas spécifiques, ce d'autant que l'anamnèse ne retrouve pas systématiquement une atteinte aiguë antérieure [1].

Il n'existe pas de marqueur spécifique (« gold standard ») de la maladie. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments épidémiologiques, cliniques et paracliniques.

La prévalence de la PHS est souvent sous-estimée et la distinction avec les autres maladies interstitielles chroniques, en particulier la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et la Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique (PINS), n'est pas aisée.

Or, le traitement et le pronostic diffèrent pour chacune de ces trois étiologies.

Une étude de Silva et al [3], a suggéré que le scanner pulmonaire en coupes fines peut jouer un rôle important dans le diagnostic de PHS chronique, et éviter ainsi la réalisation d'une biopsie pulmonaire chirurgicale. Dans la littérature et dans notre expérience, l'élément sémiologique le plus discriminant en faveur d'une PHS chronique semble être le lobule clair.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer les performances d'une analyse quantitative de la profusion de lobules clairs présents au sein d'une pneumopathie interstitielle

diffuse fibrosante comme marqueur diagnostique tomодensitométrique de la Pneumopathie d'Hypersensibilité chronique fibrosante.

PARTIE I : PNEUMOPATHIE D'HYPERSENSIBILITE CHRONIQUE. ETAT DES CONNAISSANCES.

Une des définitions les plus communément admise pour la PHS est celle du *National Heart and Lung Institute* :

“La pneumopathie d’hypersensibilité (PHS), également appelée alvéolite allergique extrinsèque, est un syndrome complexe avec une intensité, une présentation clinique et une histoire naturelle variable. La PHS est le résultat d’une inflammation d’origine immunologique du parenchyme pulmonaire en réponse à l’inhalation d’une large variété d’antigènes.”

I. Physiopathologie

La gamme des antigènes est hétéroclite, dominée par les protéines aviaires (Maladie des éleveurs d’oiseaux) et les moisissures (Maladie du poumon du fermier).

1. Réponse antigénique :

Tous les sujets exposés aux antigènes ne développeront pas une PHS. Ainsi, la physiopathologie de la PHS sous-tend une exposition initiale et une nette diminution de la tolérance antigénique.

La réponse immunitaire est modulée par des profils génétiques - polymorphisme des molécules présentatrices et des transporteurs du Complexe Majeur d’Histocompatibilité (CMH) de classe II [4,5] - des formes familiales [6] et des facteurs environnementaux [7].

La symptomatologie est secondaire à l'inhalation de particules organiques de taille suffisamment petite ($<5\mu\text{m}$) pour pouvoir atteindre les alvéoles. Ces antigènes provoquent alors une réponse immunitaire locale, de type IV, des voies aériennes distales et du parenchyme pulmonaire [5]. La réponse, disproportionnée, est secondaire à l'activation des récepteurs immunitaires de type toll-like (TLRs) par l'antigène inhalé. Les TLRs activés, via la voie intracellulaire, sont responsables de la libération de facteurs pro inflammatoires. Cette libération induit des lésions irréversibles et persistantes des cellules épithéliales et engendre une réponse lymphocytaire médiée par la voie Th1 [5], avec alvéolite résultante.

Les cytokines de la voie Th1 (Interféron γ , IL-1, TNF- α ...) sont produites, générant un mécanisme de rétrocontrôle positif culminant avec la chimio-attraction de fibroblastes responsables d'une augmentation de la production de collagène, d'un remodelage interstitiel et enfin d'une fibrose.

Certains auteurs postulent que l'incapacité des lymphocytes à détruire les antigènes inhalés serait responsable d'une réponse immunitaire Th2 avec un risque de progression vers une maladie chronique avec fibrose [8,9].

Les fumeurs présentent une incidence de la maladie plus faible en rapport avec l'activité anti-inflammatoire de la nicotine qui diminue l'activation macrophagique, et la prolifération lymphocytaire [10,11]. De plus, le tabac est responsable d'une obstruction bronchiolaire distale limitant la progression des antigènes.

2. Susceptibilité génétique :

L'étude du polymorphisme génétique souligne le rôle prépondérant du CMH de classe II dans cette réponse pathologique. Ainsi, les polymorphismes associés à HLA-DR et HLA-DQ (protéines de surface présentatrices) expliquent que des individus sont plus à risque de PHS [5].

3. Rôle environnemental :

L'état pro-inflammatoire secondaire à une infection virale ou bactérienne des voies aériennes distales notamment à *Haemophilus influenzae* favoriserait la survenue d'une PHS [12].

L'exposition importante aux pesticides est également un facteur de risque à la survenue d'une PHS, de type maladie du « poumon de fermier » [13].

II. Epidémiologie

Les données de registre provenant de trois pays européens sur les maladies interstitielles pulmonaires montrent que les PHS représentent 4 à 15 % de l'ensemble des atteintes interstitielles. Aux Etats-Unis, les PHS représentent 20% des pneumopathies interstitielles diffuses [14].

Cependant il n'existe pas de réel recueil de données objectives, et la prévalence de la maladie est variable en fonction des régions, et des expositions, notamment professionnelles. Ainsi, 0,5 à 3 % des fermiers développeront une PHS au cours de leur vie [1].

De plus, les PHS sont peu communes chez les fumeurs comparativement aux non-fumeurs [10,15]. En revanche, lorsqu'une PHS aiguë survient chez un fumeur, l'évolution se fait plus volontiers vers la chronicisation avec un pronostic plus sombre car l'exposition à la fumée de cigarette majorerait l'inflammation pulmonaire associée à la fibrose [16].

III. Clinique

L'interrogatoire doit être policier, et réalisé par un clinicien expérimenté, à la recherche d'une exposition antigénique. Les symptômes lors d'une exposition aiguë sont essentiellement respiratoires à type de dyspnée et de toux. Une atteinte systémique pseudo-grippale avec fièvre, frissons, céphalées peut compléter la présentation clinique.

La symptomatologie est parfois plus insidieuse avec instauration d'une dyspnée et d'une toux chronique. Le diagnostic repose alors sur la mise en exergue d'une exposition antigénique lors de l'interrogatoire.

En cas d'expositions antigéniques au long cours ou itératives, l'atteinte tend à se chroniciser, avec apparition d'une dyspnée chronique, et de crépitants à l'auscultation pulmonaire.

La forme chronique présente un pronostic plus péjoratif et peut évoluer, pour son propre compte, vers l'insuffisance respiratoire chronique (IRC) [4,13].

IV. Classification

Bien que la distinction entre PHS aiguë, subaiguë et chronique mérite d'être critiquée, elle est encore largement utilisée en pratique clinique.

La symptomatologie de la forme aiguë apparaît quatre à six heures après l'exposition antigénique. Dans les formes sévères, elle nécessite une hospitalisation, et se résout quelques heures ou jours après la fin de l'exposition. Les éléments sémiologiques radiologiques retrouvés sont le verre dépoli diffus associé à des micronodules, prédominant dans les lobes inférieurs et moyens.

Lors d'une PHS subaiguë, les symptômes sont moins marqués et perdurent pendant des semaines ou des mois.

La PHS chronique fibrosante représente le dernier stade de la maladie, lorsque l'exposition prolongée à un antigène donné induit une fibrose.

La ligne de démarcation entre ces différentes formes est imprécise notamment entre les formes chroniques et subaiguës, avec un chevauchement entre les deux.

Il semblerait plus pertinent de répartir les patients en deux catégories selon les données cliniques, anatomopathologiques et radiologiques :

- Forme inflammatoire aiguë durant généralement quelques semaines et le plus souvent réversible.
- Forme chronique fibrosante reflétant une exposition prolongée ou répétée pendant plusieurs mois, généralement plus de 6 mois [17].

Cette répartition basée sur l'anamnèse mais aussi la TDM [9,17], est plus simple et reproductible en pratique clinique. De plus, elle permet de distinguer deux profils évolutifs différents avec des pronostics opposés. Cependant elle n'est pas utilisée dans les différentes recommandations des sociétés savantes. Mais clairement, ces deux phénotypes de la maladie doivent être gardés à l'esprit. La PHS aiguë/subaiguë qui dure quelques semaines, le plus souvent réversible, avec un bon pronostic par opposition à la PHS chronique qui se développe sur plusieurs mois et évolue volontiers vers la fibrose pulmonaire et/ou l'emphysème, associée à un pronostic plus sombre.

V. Paraclinique

Les examens para cliniques apportent des arguments pour le diagnostic, affirmé définitivement par l'histologie.

1. Biologie :

Il n'existe pas de marqueurs biologiques spécifiques de la maladie. Cependant, lorsqu'une PHS est suspectée, la tâche la plus importante est de traquer l'antigène responsable. Ainsi, en cas d'identification d'un antigène, la probabilité qu'une PHS soit responsable des symptômes est multipliée par 38 comparativement à un patient chez qui aucune exposition antigénique n'est objectivée [18].

Les antigènes circulants sont des marqueurs d'exposition. Ainsi de nombreux fermiers et éleveurs d'oiseaux asymptomatiques présentent des antigènes circulants. En l'absence de symptômes, leur positivité ne permet pas de porter un diagnostic de certitude. Cependant, le dosage des précipitines sériques (anticorps circulants) a un rôle important d'orientation dans l'arbre diagnostique. Leur détection multiplie par cinq la probabilité de PHS [18].

De plus, l'identification de l'antigène permet une prise en charge thérapeutique optimale par son éviction.

Plusieurs méthodes d'identification d'anticorps circulants ont été décrites. L'électrosynthèse est un outil diagnostique intéressant pour discriminer les sujets présentant une PHS des sujets sains exposés (sensibilité 87% et spécificité 100%) dans la maladie du poumon fermier [19].

Cependant il n'existe pas de cut-off validé pour les différentes techniques. De plus l'électrosynthèse manque de standardisation à cause des différences de composition des extraits antigéniques d'un lot à un autre.

Il est également important d'utiliser un panel d'antigènes représentatif de l'environnement du patient.

Des nouvelles techniques telles que les protéomiques permettent de caractériser les protéines responsables. En utilisant des antigènes recombinants avec une technique ELISA, le diagnostic serait plus standardisé, efficace et rapide que les précipitines sériques [20].

La dernière étape reste de confirmer le lien de causalité entre l'antigène suspecté et la maladie. L'éviction de l'antigène permet généralement la résolution des PHS aiguës, argument supplémentaire pour sa responsabilité et pour le diagnostic.

Dans certains cas, une réexposition précautionneuse ou un test de provocation peut être proposé, notamment quand l'agent causal n'est pas clairement identifié.

2. Epreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) :

Le rôle principal des EFR est d'évaluer la sévérité de la maladie et le retentissement fonctionnel au diagnostic et lors du suivi.

Les EFR peuvent être normales ou montrer une atteinte restrictive, non spécifique, avec diminution de la compliance et une réduction modérée à sévère de la diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) [1]. Cette altération est retrouvée notamment dans les formes fibrosantes. La diminution du volume pulmonaire est moins homogène que lors des autres pneumopathies interstitielles diffuses. La diminution de la DLCO est l'anomalie la plus sensible et prédictive d'une désaturation en oxygène.

L'existence d'une atteinte des voies aériennes distales est commune, même dans les formes chroniques [21,22].

Après l'éviction antigénique, le volume pulmonaire, les débits et l'hypoxémie lorsqu'elle est présente, se normalisent en quelques semaines ou mois à l'instar des anomalies scanographiques et cliniques [23,24]. Au contraire, les perturbations de la DLCO peuvent persister pendant plusieurs mois.

Dans les formes actives des PHS chroniques, le pattern fonctionnel dépend de la forme de l'atteinte : un pattern restrictif est retrouvé dans les formes fibrosantes alors que dans les formes emphysémateuses le pattern est volontiers obstructif.

De plus, une diminution de la capacité vitale expiratoire forcée est un facteur prédictif de mortalité [25].

3. Lavage bronchiolo-alvéolaire (LBA) :

Le LBA est un outil diagnostique sensible et intéressant dans le cadre des PHS, d'autant plus dans les formes chroniques.

Il retrouve une atteinte pulmonaire inflammatoire avec une lymphocytose supérieure à 30% dans les formes aiguës chez les non-fumeurs et supérieure à 20% chez les fumeurs [1]. A cette lymphocytose, peuvent s'associer des macrophages spumeux, et souvent des mastocytes et autres cellules plasmatisques.

En l'absence de lymphocytose, le diagnostic de PHS active peut être écarté avec une valeur prédictive négative proche de 100%. La lymphocytose alvéolaire persiste plusieurs mois après l'exposition, ce qui permet au LBA d'être un outil diagnostique rétrospectif intéressant. A noter qu'une augmentation du taux de neutrophiles et même d'éosinophiles peut être objectivée si

l'examen est réalisé dans les 48h qui suivent l'exposition antigénique. Dans cette situation, le pourcentage de lymphocyte peut être inférieur à 30% pendant quelques jours [26]. Cependant, l'augmentation du taux de lymphocyte n'est pas spécifique des PHS et peut être observée dans d'autres atteintes interstitielles telles que les sarcoïdoses ou PINS [27]. Mais dans les formes chroniques, lorsque le diagnostic différentiel avec une fibrose pulmonaire idiopathique est difficile, une lymphocytose supérieure à 30% est un argument fort pour la PHS.

Pour autant, dans les PHS fibrosantes, le taux de lymphocyte est volontiers abaissé, nécessitant une approche diagnostique précautionneuse, notamment si l'exposition a cessé.

Le ratio CD4/CD8 est fréquemment abaissé, argument diagnostique pour la PHS versus la sarcoïdose, où il est volontiers supérieur à 3,5.

Actuellement, des facteurs lymphangiogéniques sont étudiés au sein des prélèvements alvéolaires, avec également plusieurs chémokines et cytokines, et pourraient devenir des marqueurs d'activité et pronostiques.

4. Anatomopathologie :

Le degré d'agressivité dans la démarche diagnostique doit être corrélé à la situation clinique. Ainsi les biopsies pulmonaires chirurgicales doivent être envisagées s'il existe une forte probabilité de diagnostics différentiels, notamment si aucune exposition antigénique n'a été mise en exergue, comme dans certaines PHS chroniques. L'ensemble des autres explorations doit être pris en compte lors d'une RCP spécialisée puisque la biopsie pulmonaire chirurgicale doit être proposée en dernier recours, car les complications ne sont pas rares avec un taux de mortalité de 3 à 4% dans les 30 jours suivant la procédure.

La biopsie chirurgicale reste l'examen gold standard pour obtenir une histologie pulmonaire et contribuer de manière substantielle au diagnostic final (taux diagnostique aux environs de 91%), notamment dans les formes chroniques [28]. Dernièrement, les cryobiopsies transbronchiques semblent être une alternative émergente sûre et reproductible aux biopsies pulmonaires chirurgicales [29].

PIC, PINS fibrosante et « la fibrose broncho-centrée » (FBC ou ACF pour les anglosaxons) sont les trois principaux patterns anatomopathologiques de fibrose pulmonaire. Ces

aspects correspondent en pratique clinique à la fibrose pulmonaire idiopathique, à la PINS, et à la PHS fibrosante.

L'aspect radiologique est le pendant macroscopique des aspects microscopiques retrouvés lors de l'analyse anatomopathologique. Ainsi, une connaissance plus approfondie des anomalies microscopiques permet une meilleure compréhension des signes sémiologiques radiologiques.

Le poumon normal est composé de lobules pulmonaires secondaires, mesurant environ 1,7 centimètres, délimité par les septa interlobulaires qui maintiennent l'architecture du poumon et transportent les vaisseaux lymphatiques et veineux. Elles sont difficilement individualisables à l'état normal. La plèvre est typiquement fine en l'absence de pathologie. Une fibrose, un œdème aigu pulmonaire ou une lymphangite carcinomateuse peuvent par exemple donner un épaississement des septa. Si des bronchectasies de traction ou des bronchocèles s'y associent, l'atteinte est alors fibrosante. La bronche et son artère sont au centre du lobule, et les alvéoles sont disposées au pourtour, avec leurs fines membranes afin de permettre les échanges gazeux (Fig. 1).

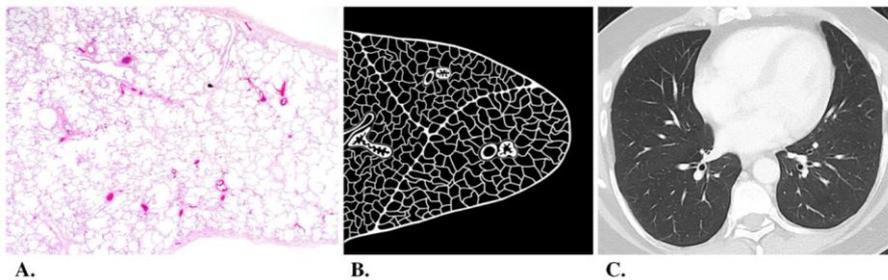


Figure 1. Poumon sain.

A et B. Anatomie normale du lobule pulmonaire secondaire avec le paquet broncho vasculaire au centre et les septa en périphérie.

C. Image tomodensitométrique normale du parenchyme pulmonaire.

Adapté de [Salvatore et al. Cross sectional imaging of pulmonary fibrosis translating pathology into radiology, Clinical Imaging 51 (2018) 332–336]

4.1 PHS chronique :

Les biopsies pulmonaires chirurgicales retrouvent classiquement un pattern anatomopathologique de fibrose broncho-centrée ou airway-centered fibrosis (ACF) entourant le paquet broncho-vasculaire (Fig. 2). Dans la majorité des cas, il s'y associe une inflammation des voies aériennes distales et une métaplasie péri bronchiolaire suggérant que la fibrose pourrait être secondaire à cette atteinte chronique des voies aériennes.

Le pattern fibrosant respecte la périphérie du lobule. L'ACF peut présenter une infiltration focale de fibroblastes, typiquement broncho-centrée. Dans les formes avancées, du rayon de miel microscopique peut être retrouvé.

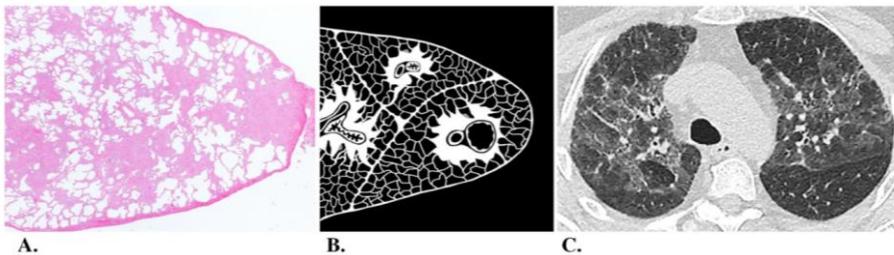


Figure 2. PHS chronique

A. Anomalies histologiques de la PHS chronique. Fibroses centro-lobulaires. B. Schéma d'une PHS chronique avec modifications péri-bronchovasculaires et bronchocèles.

C. Pattern radiologique avec topographie péri bronchovasculaire des anomalies et piégeage.

Adapté de [Salvatore et al. Cross sectional imaging of pulmonary fibrosis translating pathology into radiology, Clinical Imaging 51 (2018) 332–336]

Le diagnostic anatomopathologique de PHS chronique repose sur cet aspect d'ACF avec la triade :

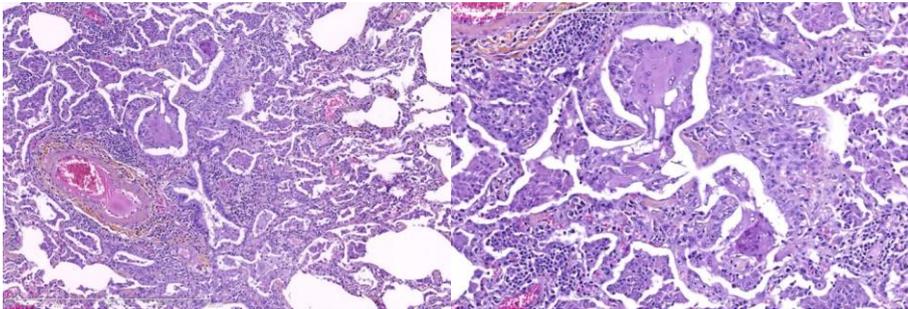
- Infiltration inflammatoire interstitielle péri bronchiolaire [30], composée de lymphocytes, macrophages, et a minima d'éosinophiles et neutrophiles (photographie 1).
- Activation fibroblastique avec production de matrice extra-cellulaire et fibrose péri-bronchiolaire [31].

- Cellules géantes péri-bronchiolaires avec ou sans granulomes non nécrotiques et non caséeux. Ces granulomes sont faits de lymphocytes, macrophages, et d'histiocytes [32] (photographie 2).

L'ensemble granulomes et infiltration interstitielle tend à englober et comprimer les bronchioles avec apparition d'une bronchiolite oblitérante.

Des zones focales de pneumonie organisée avec polype au sein de la lumière bronchiolaire peuvent être observées. Dans certaines formes de PHS chronique, des lésions d'emphysème constituent l'anomalie principale [33,34].

Dans les formes fibrosantes, la présence de cellules géantes, de granulomes, ou de zones d'inflammation granulomateuse interstitielle suggère le diagnostic de PHS chronique. Il n'existe pas cependant de lésion pathognomonique de PHS et il est essentiel de corréler l'histologie avec les résultats radiologiques et l'histoire clinique [35].



Photographie 1 *Infiltration lymphocytaire péri-bronchiolaire*

Photographie 2 *Réaction histiocytaire épithélioïde. Photographie du Docteur H.Begueret, CHU Haut-Lévêque, Pessac.*

Alors que les PINS et les FPI ont une prédominance lobaire inférieure, les PHS fibrosantes ont souvent une prédominance lobaire supérieure probablement en rapport avec une inhalation antigénique à ce niveau, favorisée par des flux aériens importants.

A la différence de la FPI de topographie sous pleurale, la PHS a une distribution péri-broncho-vasculaire. Au lieu d'être homogène comme une PINS, la PHS est volontiers hétérogène.

4.2 Pneumopathie interstitielle commune :

L'aspect anatomopathologique de la PIC/FPI (Fig. 3) est caractérisé par une hétérogénéité géographique et temporelle. Ainsi il existe une association de zones de fibrose dense au contact de parenchyme pulmonaire sain et des parois alvéolaires fines avec des cicatrices d'âge variable, anciennes (cicatrices denses collagéniques avec métaplasie musculaire et graisseuse) ou récentes (focus fibroblastique).

Les foci fibroblastiques sont des polypes de fibrose immature souvent rencontrés à la frontière entre le parenchyme sain et les zones de fibroses.

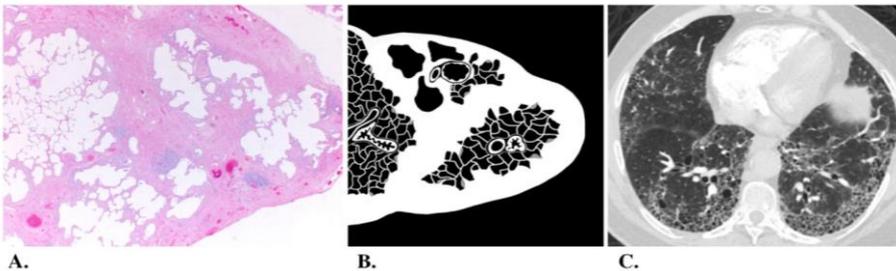


Figure 3. Illustration de la PIC.

A. Anomalies histologiques de la PIC. Fibrose sous pleurale, périphérique et paraseptale en anneaux avec poumon central épargné.

B. Schéma de PIC avec fibrose sous pleurale (blanc) avec hétérogénéité géographique (zones d'épargnes).

C. Image TDM soulignant la prédominance cortico-basale de la fibrose. L'hétérogénéité spatiale est reflétée par les zones de poumon normal, adjacentes à la fibrose. L'hétérogénéité temporelle se manifeste par du rayon de miel au contact des bronchectasies de traction.

Adapté de [Salvatore et al. Cross sectional imaging of pulmonary fibrosis translating pathology into radiology, Clinical Imaging 51 (2018) 332–336]

4.3 Pneumopathie interstitielle non spécifique fibrosante :

L'atteinte fibrosante est uniforme avec épaissement des septa inter-lobulaires. Le parenchyme pulmonaire normal est absent des zones remaniées. Il peut s'y associer une infiltration inflammatoire cellulaire, malgré la prédominance de la forme fibrosante par rapport à la PINS cellulaire.

L'hétérogénéité temporelle et géographique, le rayon de miel et les foci fibroblastiques sont typiquement absents (Fig. 4).

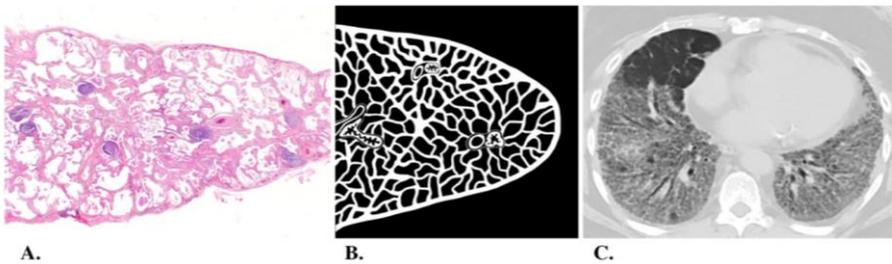


Figure 4. Illustration de la PINS.

A. Aspect anatomopathologique de PINS fibrosante. Fibrose diffuse avec anomalies interstitielles homogènes.

B. Schéma de NSIP fibrosante avec épaissement homogène des septas interlobulaires, et de la plèvre.

C. Image TDM en fenêtre parenchymateuse d'une NSIP. Fibrose homogène du lobe inférieur avec bronchiectasies, verre dépoli et réticulations.

Adapté de [Salvatore et al. Cross sectional imaging of pulmonary fibrosis translating pathology into radiology, Clinical Imaging 51 (2018) 332–336]

5. Tomodensitométrie :

Nous décrivons chaque élément sémiologique scanographique individualisable dans une pneumopathie interstitielle diffuse [36]:

5.1.1. Aspect en mosaïque :

Ce pattern radiologique apparait comme un mélange de régions d'atténuations différentes pouvant correspondre une maladie interstitielle diffuse, une atteinte oblitérante des voies aériennes distales, ou une maladie vasculaire occlusive. Une atténuation en mosaïque ou un aspect en mosaïque sont des termes plus précis que la dénomination originale « perfusion en mosaïque ». Le piégeage expiratoire est également responsable de zones avec une densité diminuée. Par définition, il ne peut être détecté que sur des images tomodensitométriques acquises en expiration.

L'aspect en mosaïque peut également être secondaire à une maladie interstitielle diffuse caractérisée par du verre dépoli. Dans cette situation, les zones de densité augmentée correspondent au processus interstitiel pathologique et les zones de densité diminuée représentent le poumon normal.

La majorité des TDM sont réalisées en inspiration, sans acquisition en expiration. Ainsi, la dénomination sémiologique de « lobule piégé », qui n'a de sens que lors d'une acquisition en expiration, est un glissement sémantique et il est beaucoup plus judicieux de parler de « lobule clair ».

5.1.2. Bronchectasie :

Une bronchectasie est une dilatation bronchique irréversible, localisée ou diffuse, résultant habituellement d'une infection chronique, une obstruction proximale des voies aériennes, ou une anomalie bronchique congénitale. Les critères scanographiques morphologiques incluent les dilations bronchiques avec respect de l'artère pulmonaire au contact (« aspect en bague à chaton »), l'absence de rétrécissement des bronches et l'individualisation de bronches à moins d'un centimètre des surfaces pleurales. Les bronchectasies peuvent être classées en cylindriques, variqueuses et kystiques, en fonction de l'apparence de la bronche pathologique. Il existe fréquemment un épaissement des parois bronchiques, des impactions mucoïdes et des anomalies des voies aériennes distales.

Les bronchectasies de tractions correspondent aux bronches irrégulières, secondaires à la rétraction du poumon fibreux adjacent. Elles se distinguent des bronchectasies simples

l'altération du poumon environnant avec souvent présence de réticulations. La dilatation des espaces aériens peut prendre cet aspect mais également celui de kystes ou de microkystes (bronchioles dans le poumon périphérique). Ainsi, la juxtaposition de multiples espaces aériens kystiques peut rendre la distinction difficile entre bronchectasies et rayon de miel.

5.1.3. Condensation :

La consolidation représente un exsudat ou toute autre production pathologique, qui remplace l'air alvéolaire, rendant le poumon « solide ». La consolidation apparaît comme une augmentation homogène de la densité parenchymateuse pulmonaire, effaçant les vaisseaux et les bronches. Un bronchogramme aérique peut être présent.

5.1.4. Emphysème :

L'emphysème correspond à des espaces aériens, en distalité des bronchioles terminales, élargis de manière permanente avec une destruction des parois alvéolaires. L'emphysème est classifié en fonction de la partie acinaire principalement atteinte : proximale (centro-acinaire, correspondant à l'emphysème centro-lobulaire), distale (para septal), ou totale (pan-acinaire, ou pan-lobulaire). L'emphysème en TDM correspond à des zones de densité aérique, habituellement sans paroi individualisable.

5.1.5. Kystes :

Un kyste est un espace circulaire circonscrit, limité par une paroi épithéliale ou fibreuse d'épaisseur variable. Un kyste apparaît comme un espace parenchymateux circulaire clair ou une zone de faible densité avec une interface bien limitée avec le parenchyme normal. Habituellement, les parois du kyste sont fines (< 2mm), et celui-ci survient sans emphysème pulmonaire associé.

5.1.6. Micronodules centrolobulaires :

Un micronodule centro-lobulaire représente une opacité pulmonaire ronde ou ovoïde, mal définie, mesurant moins d'un centimètre. Les micronodules centro-lobulaires sont séparés de la plèvre, des fissures, et des septa interlobulaires par quelques millimètres.

5.1.7. Piégeage/Lobule clair :

Le piégeage expiratoire est une rétention d'air dans le poumon distal secondaire à une obstruction bronchique partielle. En TDM, le piégeage est individualisé sur les acquisitions en expiration, apparaissant comme des zones avec une densité anormalement basse et une absence de réduction de volume. Si le mot piégeage est utilisé dans la littérature, nous lui préférons le terme de lobule clair, correspondant à la même entité radiologique, mais ce vocable est plus adapté en raison des acquisitions inspiratoires systématiques des images.

5.1.8. Rayon de miel :

Le rayon de miel représente du tissu pulmonaire détruit et fibreux, contenant de nombreux espaces aériques kystiques avec des parois fibreuses épaisses, correspondant au stade ultime des différentes maladies pulmonaires avec une perte complète de l'architecture lobulaire.

Les kystes varient en taille de quelques millimètres à plusieurs centimètres, ont une épaisseur de paroi variable et sont limités par un épithélium bronchiolaire métaplasique. En TDM, le rayon de miel apparaît comme des espaces aériques kystiques regroupés, typiquement de diamètre comparable de l'ordre de trois à dix millimètres [37]. Le rayon de miel est généralement de topographie sous pleurale et est caractérisé par des parois bien limitées. C'est un signe caractéristique de fibrose, et un critère important dans le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique. Ce terme doit être utilisé avec précaution car il modifie la prise en charge des patients.

5.1.9. Réticulations :

Un pattern réticulaire correspond à une association d'innombrables opacités linéaires qui par sommation ressemblent à un filet. Il constitue l'élément sémiologique principal des atteintes pulmonaires interstitielles. Ce pattern englobe les réticulations interlobulaires et intralobulaires. Les réticulations interlobulaires sont des structures linéaires de dix à vingt millimètres de long, qui forment la périphérie des lobules. Elles sont plus ou moins perpendiculaires à la plèvre en périphérie. Les septa interlobulaires sont composés de tissu conjonctif et contiennent les vaisseaux lymphatiques et le réseau veineux pulmonaire. En TDM, les septa interlobulaires apparaissent comme des opacités linéaires fines entre les lobules, individualisables lorsqu'ils sont pathologiques.

5.1.10. Verre dépoli:

En TDM, le verre dépoli apparaît comme une zone présentant une augmentation floue de la densité pulmonaire mais qui n'efface pas les structures bronchiques et vasculaires. Il est secondaire à un remplissage partiel des espaces aériques, une infiltration interstitielle (par des liquides, des cellules ou de la fibrose), un affaissement partiel des alvéoles, une augmentation du volume sanguin capillaire, ou par une combinaison de ces anomalies; le point commun étant un déplacement partiel de l'air. Le verre dépoli est moins dense que la consolidation qui efface les limites des structures bronchovasculaires.

5.2. Caractéristiques tomодensitométriques des PHS :

Le scanner est l'examen le plus sensible pour caractériser les PHS. Il s'agit d'une aide précieuse pour écarter les diagnostics différentiels dans les formes fibrosantes, notamment chez les patients ne pouvant pas bénéficier d'une biopsie pulmonaire chirurgicale.

Ainsi, quel que soit leur stade, plus de 90% des PHS présentent des anomalies tomодensitométriques.

5.2.1. Exposition aiguë (Fig. 5) :

5.2.1.1. Verre dépoli :

Il s'agit du signe radiologique le plus fréquent. La PHS est la deuxième cause de verre dépoli diffus [36] après la surcharge cardiogénique. Il peut être isolé ou associé à d'autres éléments sémiologiques.

5.2.1.2. Micronodules centrolobulaires :

La PHS est l'une des principales étiologies responsables de micronodules centrolobulaires diffus, symétriques, et souvent associés à du verre dépoli (Fig. 5) [37]. La distribution centrolobulaire reflète l'atteinte inflammatoire bronchiolocentrique de la maladie. Les diagnostics différentiels principaux sont les bronchiolites respiratoires, les infections virales aiguës, et plus rarement les pneumoconioses.

5.2.1.3. Atténuation en mosaïque :

Elle est secondaire à la juxtaposition de zones de densité faible, normale ou augmentée. Cette définition englobe les zones avec des lobules clairs (densité faible), avec du parenchyme pulmonaire normale (densité normale) et avec du verre dépoli ou des réticulations (densité augmentée) (Fig 6).

L'association de ces trois zones démarquées est responsable d'un pattern particulier, dit en « fromage de tête » (« headcheese sign » pour les anglo-saxons). Les zones de transition entre les différentes densités correspondent au lobule secondaire. Le signe en « fromage de tête » reflète l'hétérogénéité d'un processus infiltratif (matériel inflammatoire interstitiel) et obstructif (obstruction des voies aériennes distales).

Néanmoins, il paraît important de souligner que les zones lobulaires avec une faible densité peuvent être le reflet d'une obstruction des voies aériennes de petit calibre ou simplement une vasoconstriction réflexe. Lors d'une obstruction bronchiolaire extensive, la réduction de la ventilation dans les zones affectées entraîne une redistribution du flux sanguin vers les portions ventilées en réponse à la vasoconstriction hypoxique, avec aspect en mosaïque. Ces anomalies sont plus facilement mises en évidence sur une TDM en expiration [38,39].

La PHS est la principale étiologie responsable de ce pattern radiologique, avec comme diagnostics différentiels l'asthme, les bronchiolites, les infections virales aiguës, et la sarcoïdose.

5.2.1.4. Condensations :

Rarement, les patients avec une PHS peuvent présenter des condensations parenchymateuses focales, bilatérales, périphériques ou péribronchovasculaires. Les condensations correspondent à des zones de pneumopathie organisée, de surinfections ou à une acutisation de la maladie. Cependant, les foyers de condensation ne sont pas un élément sémiologique important de la maladie [40].

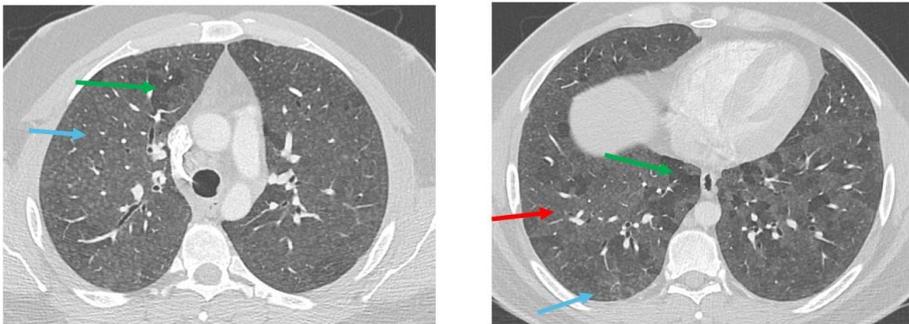


Figure 5. PHS aiguë typique.

Eléments sémiologiques radiologiques de micronodules centrolobulaires (flèche bleu), verre dépoli diffus (flèche rouge) et des lobules clairs (flèche verte).

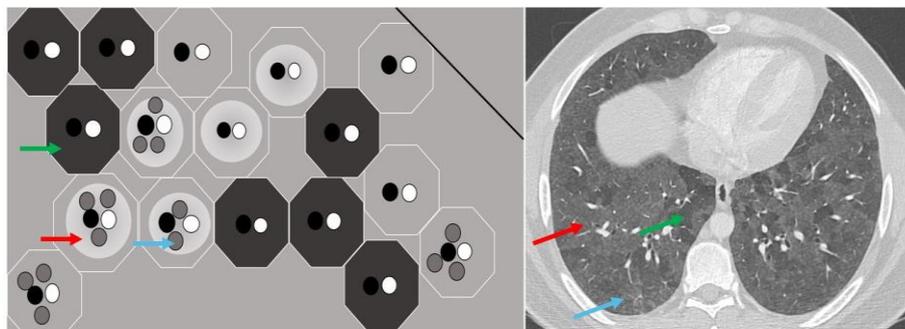


Figure 6. Schéma explicatif de l'aspect en fromage de tête (mosaïque).

Zone de densité augmentée en rapport avec du verre dépoli (flèche rouge), des zones de densité diminuée en rapport avec des lobules clairs (flèche verte). Il s'y associe des micronodules centrolobulaires (flèche bleue) à proximité de zone de densité normale.

5.2.2 Exposition chronique fibrosante :

Lors d'une PHS chronique, les stigmates d'exposition aiguë peuvent encore être présents, supplémentés par les signes de l'atteinte fibrosante.

5.2.2.1 Réticulations et rayons de miel :

Les stigmates de fibrose sont les éléments sémiologiques scanographiques les plus fréquents lors des PHS chroniques. Ainsi, les patients avec une exposition antigénique itérative, volontiers insidieuse, présentent un remplacement progressif des zones de verre dépoli par de la fibrose (Fig. 7 et 8).

Les signes de fibrose correspondant aux réticulations, aux bronchectasies de tractions, et aux rayons de miel [13,40-42].

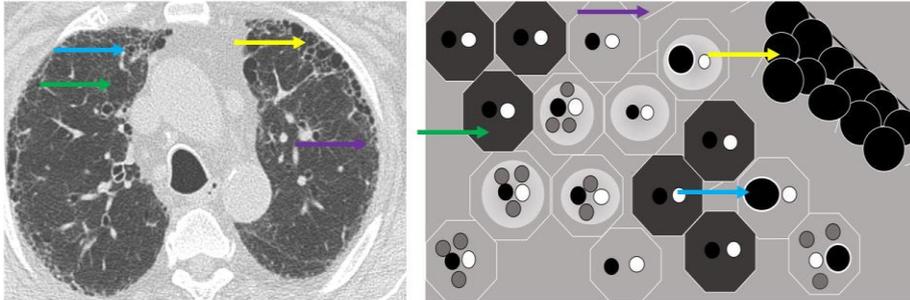


Figure 7. Schéma explicatif de l'atteinte chronique.

Association de rayon de miel (flèche jaune) intéressant préférentiellement les zones moyennes et apicales, les bronchectasies de traction (flèche bleu), de réticulations (flèche violette) et des lobules clairs (flèche verte).

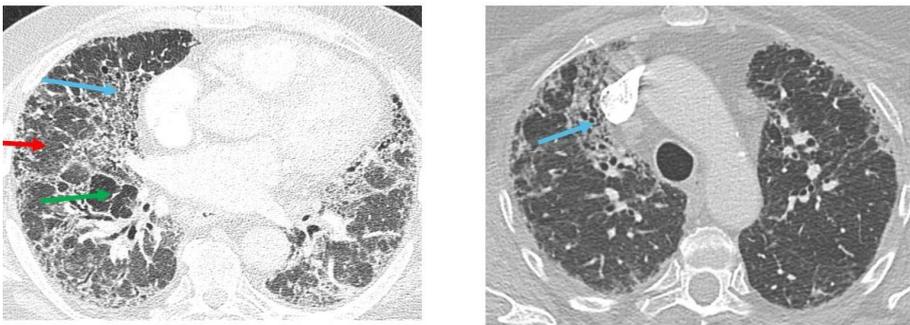


Figure 8. PHS chronique fibrosante.

Lobules clairs (flèche verte), stigmates de fibrose (flèche bleu) et verre dépoli (flèche rouge).

5.2.2.2 Distribution :

La répartition des anomalies est un élément diagnostique important dans la distinction entre PHS fibrosante, FPI et autres atteintes interstitielles diffuses, notamment PINS. Classiquement, la PHS épargne les bases pulmonaires, et prédomine dans les champs pulmonaires moyens et apicaux. Cependant, l'atteinte peut être homogène, s'étendant aux lobes inférieurs [3,13].

5.2.2.3 Kystes :

Environ 15% des patients avec une PHS présente des kystes, avec une forme et une distribution similaire à la pneumopathie interstitielle lymphoïde [42].

5.2.2.4 Emphysème :

L'atteinte fibrosante et emphysémateuse a été décrite, notamment dans le cadre des expositions aux antigènes aviaires. Cette forme a été négligée et est probablement passée inaperçue, malgré son fort taux de prévalence au sein des PHS de type maladie du poumon du fermier [33,43].

Cette atteinte emphysémateuse serait secondaire à une exposition massive et intermittente comparativement aux autres expositions plus volontiers permanentes et moins intenses. Elle peut également être retrouvée chez des patients non-fumeurs mais la physiopathologie reste incertaine [44,45].

VI. Diagnostics différentiels

Dans les stades avancés, comme les formes fibrosantes de la PHS, les altérations tomographiques peuvent avoir un pattern similaire à celui des PINS ou des FPI.

La démarche diagnostique clinico-radiologique dans le cadre des FPI est encadrée, avec des recommandations internationales [46]. La relecture des examens tomodensitométriques lors des réunions de concertation pluridisciplinaire permet la classification des patients en fonction de leur imagerie en PIC incompatible, PIC possible et PIC certaine [47]. Les altérations scanographiques englobent les réticulations, les bronchectasies de traction, peu de verre dépoli et du rayon de miel.

Les indices en faveur de la PHS fibrosante dans ce contexte de pneumopathie interstitielle fibrosante, sont en rapport avec l'atteinte des voies aériennes distales tels que l'aspect en

mosaïque, les lobules clairs, les micronodules centro-lobulaires et l'absence de prédominance basale des anomalies [3,12,48,49].

Dans une étude publiée en 2008, Silva et al. mettaient en exergue les signes radiologiques permettant la distinction entre PHS chronique, PIC (Fig. 9) et PINS (Fig. 10) avec un diagnostic de certitude dans 50% des cas [3]. Ainsi, les modifications scanographiques qui discriminent les PHS fibrosantes des autres PID sont les zones de densités et de vascularisation diminuées, des réminiscences de micronodules centro-lobulaires et l'absence de prédominance des anomalies au sein des lobes inférieurs.

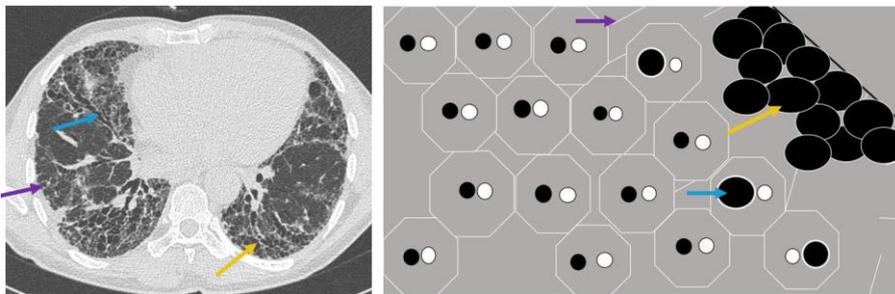


Figure 9. Schéma de PIC.

Rayons de miel (Flèche jaune) de disposition postéro-basale, avec bronchectasies de traction (flèche bleu) et réticulations (flèche violette)

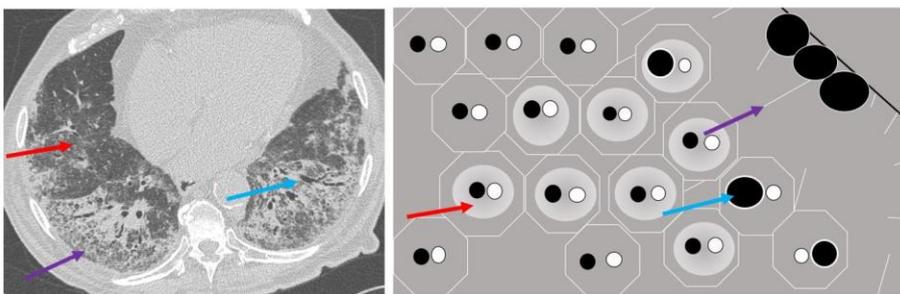


Figure 10. Schéma de PINS.

Association de réticulations sous pleurale (flèche violette) avec des lésions de verre dépoli (flèche rouge) et des bronchectasies de traction (flèche bleu).

Pour Lynch et al [48], l'absence de prédominance basale de la fibrose associée à des micronodules centrolobulaires sont en faveur du diagnostic de PHS fibrosante. Ainsi, une préservation des lobes inférieurs est retrouvée dans près de 48% des PHS fibrosantes versus 8% dans les PIF. L'ensemble des patients avec une PHS fibrosante présenterait une atteinte des lobes supérieurs, avec une distribution plus volontiers péri-broncho-vasculaire.

Cependant, la distinction entre ces deux diagnostics est extrêmement importante car l'approche thérapeutique diffère. Une étude de Morell et al [50], au sein de laquelle 60 cas de patients diagnostiqués FPI ont été réanalysés par des cliniciens, des anatomopathologistes et des radiologues experts, a montré que le diagnostic a été rectifié dans près de la moitié des cas, au profit d'un diagnostic de PHS chronique fibrosante. Une exposition occulte aux antigènes aviaires était l'agent responsable dans la majorité des cas.

En plus des FPI et PINS, les diagnostics radiologiques différentiels de la PHS chronique regroupent l'histiocytose X, les bronchiolites du fumeur, la sarcoïdose, et la pneumopathie interstitielle lymphoïde.

VII. Critères diagnostiques

Le diagnostic est basé sur un faisceau d'arguments cliniques, anamnestiques, radiologiques, fonctionnels, immunologiques et anatomopathologiques, dont aucun n'est réellement spécifique de la maladie.

Une étude internationale multicentrique a proposé une association de critères cliniques et paracliniques simples avec une valeur diagnostique suffisante pour éviter des gestes diagnostiques invasifs dans un nombre significatif de cas [18].

Six facteurs indépendants prédictifs de PHS ont été identifiés, discriminatifs des autres atteintes infiltratives, permettant la réalisation d'un score diagnostique.

Ainsi il est raisonnable de proposer le diagnostic de PHS à partir de cinq critères principaux [51] :

- 1) Symptômes respiratoires compatibles

- 2) Preuve d'une exposition antigénique : anamnèse, présence de précipitines sériques, ou prélèvements au sein du lieu d'exposition.
- 3) Lymphocytose au sein du LBA.
- 4) Diminution du DLCO, ou hypoxémie, ou désaturation à l'exercice.
- 5) Imagerie compatible

Le diagnostic est certain en présence des cinq critères diagnostiques. En l'absence du dernier critère le diagnostic peut être obtenu par un test de provocation ou par un prélèvement histologique.

Plus spécifiquement, des critères diagnostiques ont été proposés pour les formes chroniques. Ainsi, une exposition antigénique connue, la présence de verre dépoli avec un aspect en mosaïque à la tomodensitométrie, sont des éléments en faveur de la PHS chronique.

VIII. Analyse semi-automatisée :

L'évaluation radiologique à travers l'examen tomodensitométrique est essentielle dans la caractérisation et la classification des pneumopathies interstitielles. La sémiologie radiologique peut orienter le diagnostic vers certains processus pathologiques tels que la FPI, PINS, la PHS, la pneumopathie lymphoïde, la pneumopathie organisée, la bronchiolite du fumeur, et la sarcoïdose. Cependant ces maladies présentent le plus souvent une traduction clinique et radiologique non discriminative. De plus, les résultats des prélèvements anatomopathologiques peuvent varier en fonction de la localisation de l'échantillonnage.

La complexité diagnostique de la détection et de la caractérisation des différentes pneumopathies interstitielles reste d'actualité. Le rationnel à l'origine du développement de l'analyse quantitative du parenchyme pulmonaire naît de la difficulté diagnostique : le terme générique « pneumopathies interstitielles » englobe de multiples maladies dont les éléments radiologiques sémiologiques diffèrent en nature et en distribution. Ainsi, la variabilité et la complexité des patterns radiologiques des pneumopathies interstitielles, évolutifs en apparence ou en extension, sont des challenges pour les radiologues.

Ceci est en partie expliquée par les différences de perception et d'interprétation des éléments sémiologiques radiologiques « visuels », responsables de descriptions radiologiques et de diagnostics différents d'un lecteur à un autre. La variabilité interindividuelle ne peut être complétement évitée par l'expérience [53,54]. Les diagnostics par consensus d'experts ou la pratique de formations continues n'assurent pas la reproductibilité des résultats [55].

La variabilité de l'évaluation clinique des pneumopathies interstitielles est une opportunité pour l'analyse quantitative automatisée et assistée par ordinateur, afin d'optimiser la détection des anomalies tomodensitométriques et permettre une quantification reproductible des manifestations radiologiques.

1. L'analyse quantitative dans la PHS chronique :

Un des éléments diagnostiques radiologiques les plus évocateurs de PHS est la présence de lobules clairs. Cet élément a été étudié de manière qualitative (absence ou présence) et semi-quantitative visuelle (grading) dans la principale étude sur le sujet, publiée par Silva [3]. Cependant, dans la littérature, il n'existe pas d'analyse quantitative des lobules clairs, assistée par l'ordinateur, ni de détermination de seuil diagnostique. Or, le lobule clair apparaît comme un biomarqueur prometteur et pourrait améliorer les performances diagnostiques de l'examen TDM.

2. L'outil de quantification CALIPER :

Dans le but d'améliorer les outils d'analyse quantitative pouvant être utilisés en pratique clinique et dans la recherche, une équipe multidisciplinaire de la Mayo Clinic a développé une plate-forme de caractérisation et quantification en temps réel des patterns pulmonaires parenchymateux en TDM, dénommée CALIPER pour « Computed Aided Lung Informatics for Pathology Evaluation and Rating » [56].

La détection et la quantification des différents patterns radiologiques du parenchyme pulmonaire grâce à CALIPER est basée sur une méthode dite supervisée utilisant des volumes d'intérêt (VOI), prédéfinis à partir d'un consensus de radiologues experts sur une base de données d'examens pathologiques.

La cartographie d'histogramme de chaque VOI a été analysée afin de déterminer les critères discriminant des VOI permettant la classification la plus compatible avec le consensus des experts.

Puis, les équivalences quantitatives sont évaluées en utilisant un partitionnement (clusters) automatique des similarités, permettant de répartir les VOI dans des clusters naturels. Une analyse en cluster vise ainsi à classer un ensemble de données en différents groupes homogènes, en ce sens que les données de chaque cluster sont plus similaires les unes aux autres que celles des autres groupes.

3. Clustering spectral :

Le clustering spectral permet une classification qui prend en compte les propriétés spectrales des données. A partir d'une matrice de similarité entre les données, un graphique des k des plus proches voisin (KNN) est construit représentant les vecteurs et les valeurs propres de ces données. Une deuxième étape consiste à calculer la matrice laplacienne du graphique. La dernière étape consiste à appliquer un algorithme des k moyennes (k-means) afin de classer les éléments de la matrice (Figures 11 et 12).

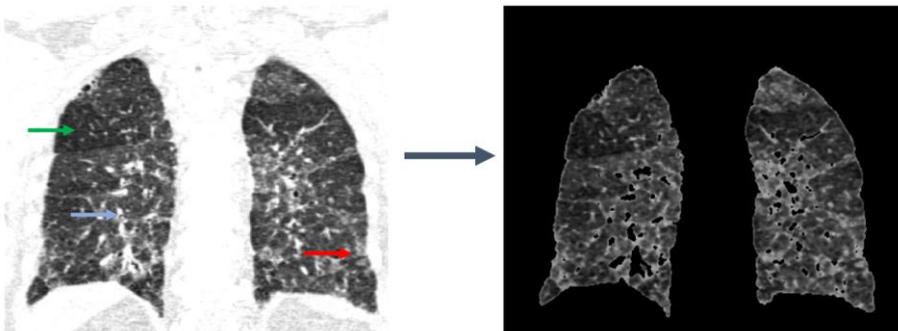


Figure 11. Segmentation automatique du poumon avant une analyse en cluster

Les structures aériennes normales de type bronche (flèche bleu) et trachée ainsi que les tissus extra-parenchymateux sont exclus. Exemple avec des lobules clairs (flèche verte) et des réticulations (flèche rouge).

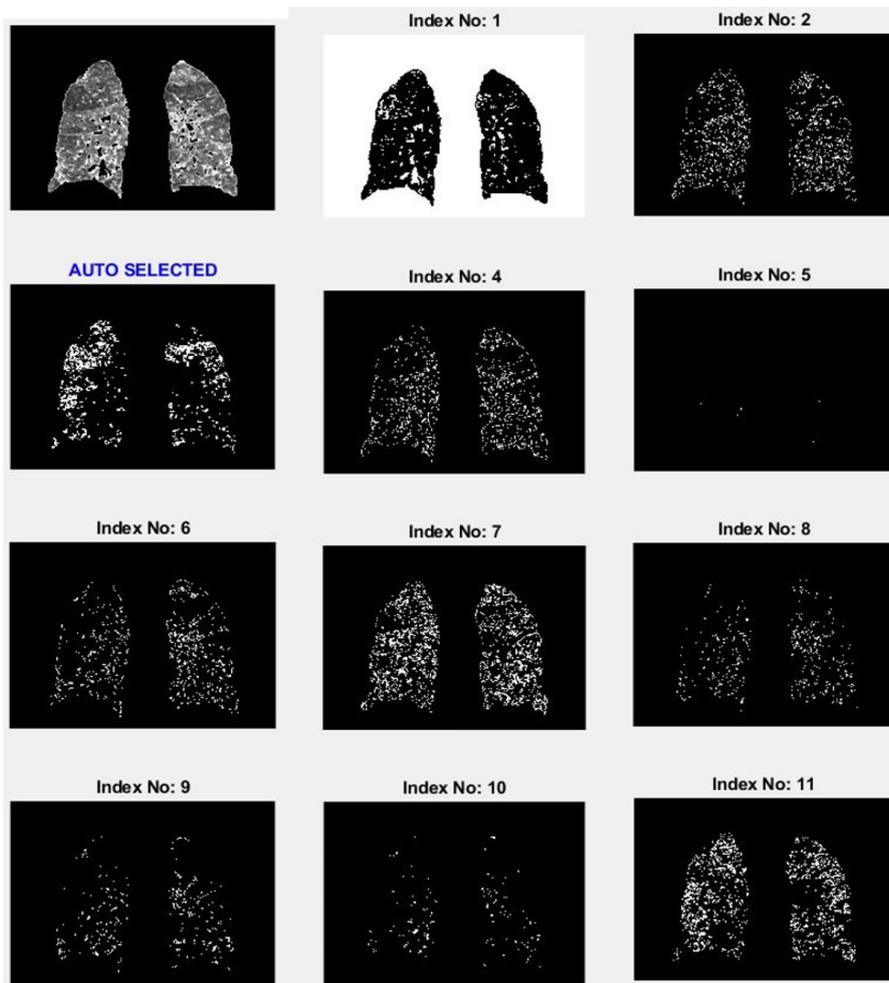


Figure 12. Clusters obtenus après analyse de l'histogramme des niveaux de gris.

Le cluster le plus représentatif des lobules clairs est le numéro 3 (auto-sélectionné). Le cluster 7 représente le parenchyme sain dans cet exemple.

PARTIE II : APPORT DE L'ANALYSE QUANTITATIVE DU LOBULE CLAIR DANS LE DIAGNOSTIC TOMODENSITOMETRIQUE DE LA PNEUMOPATHIE D'HYPERSENSIBILITE CHRONIQUE FIBROSANTE

I. Introduction :

Le diagnostic de PHS, notamment fibrosante, est difficile. Il repose sur un faisceau d'arguments sans qu'aucun ne soit indépendamment spécifique. Les sociétés savantes n'ont d'ailleurs pas rédigé de recommandations diagnostiques.

La biopsie pulmonaire chirurgicale établit définitivement le diagnostic. La morbi-mortalité de cette technique invasive incite à l'établissement de critères diagnostiques d'amont cliniques, fonctionnels (EFR), cytologiques à partir du recueil par LBA et morphologiques par analyse de l'imagerie. La TDM reste l'examen d'imagerie le plus utilisé dans les pneumopathies interstitielles diffuses, évidemment supérieure à la radiographie standard et sans supériorité de l'IRM. Cependant, sa reproductibilité inter-observateur est faible dans le diagnostic de PHS chronique [52]. Les progrès technologiques ont permis le développement de techniques de quantification tomodensitométrique et d'analyse de texture. Cet axe de recherche récent est surtout développé dans le domaine oncologique, à la recherche de biomarqueurs ou « radiomics ». Cependant, un autre axe de développement porte sur la quantification des atteintes infiltratives parenchymateuses pulmonaires ou hépatiques. Il paraît intéressant d'étudier l'approche quantitative dans le diagnostic des PHS chroniques fibrosantes. Ainsi, des analyses de données de séries de malades sont nécessaires pour affiner les critères diagnostiques notamment quantitatifs et permettre un consensus sur des recommandations.

Nous proposons d'analyser tous les cas de PHS chronique fibrosante, histologiquement prouvée, colligés dans un seul centre universitaire et de les comparer à un groupe témoin de pneumopathies interstitielles diffuses. Nous analyserons les données cliniques, fonctionnelles, cytologiques, tomodensitométriques qualitatives (ou visuelles) et quantitatives des deux groupes avec comme référentiel de diagnostic le résultat anatomopathologique.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer les performances d'une analyse quantitative de la profusion de lobules clairs présents au sein d'une pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante comme marqueur diagnostique tomодensitométrique de la Pneumopathie d'Hypersensibilité chronique fibrosante.

Les objectifs secondaires étaient de concevoir une méthode quantitative par imagerie scanographique de la profusion de lobules clairs présents au sein d'une pneumonie interstitielle diffuse fibrosante et analyser sa reproductibilité, d'évaluer la performance de l'analyse visuelle pour le diagnostic des PHS et sa reproductibilité, et de déterminer la valeur diagnostique de la profusion des lobules claires en quantitatif et qualitatif dans le diagnostic de PHS chronique au sein de PID fibrosantes.

II. Méthodes

1. Structure de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, menée au CHU de Bordeaux.

2. Population :

Tous les diagnostics histologiques des prélèvements pulmonaires sont colligés sur une base de données actualisée au sein du laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Bordeaux. Ainsi, tous les cas consécutifs de PHS fibrosante ont pu être regroupés. L'inclusion des malades était conditionnée par la possibilité de relecture de l'examen tomодensitométrique, disponible à partir de janvier 2004, date de la fusion des images dans le dossier patient de radiologie (PACS). L'étude s'est terminée en janvier 2018.

Le caractère fibrosant des PHS a été défini sur la présence de lésions de fibrose en anatomopathologie et en scanner.

Le groupe témoin a été constitué par un nombre identique de malades, sélectionnés pendant la même période et selon la même méthodologie, avec une biopsie pulmonaire chirurgicale concluant au diagnostic de PIC probable/certaine ou de PINS.

3. Éléments cliniques et paracliniques hors imagerie :

Il s'agit d'une étude rétrospective où tous les signes cliniques sémiologiques et leur ancienneté ne sont pas suffisamment détaillés pour être recueillis systématiquement. Nous avons limité les informations aux données démographiques de base (âge, sexe) et à la notion de tabagisme actif, sevré ou persistant. Les antigènes responsables ont été déterminés selon les résultats de l'enquête clinique ou de l'étude des précipitines sériques.

La disponibilité des résultats des LBA et des EFR n'était pas un pré requis à l'inclusion dans l'étude. Ils ont été analysés lorsque retrouvés dans le dossier informatique de l'établissement.

4. Analyse anatomopathologique :

Le diagnostic histologique de PHS chronique a été réalisé par un anatomopathologiste expert unique, selon les critères diagnostiques standard [28,53–57]. Seuls les résultats anatomopathologiques évocateurs de PHS chronique avec fibrose ont été sélectionnés dans le groupe PHS fibrosante.

Dans le groupe FPI/PINS, les patients avec des résultats de PIC certaines ou probables et de PINS ont été sélectionnés.

5. Protocole TDM :

5.1 Qualitatif :

L'ensemble des TDM a été réalisé sur différents scanners, de l'apex pulmonaire jusqu'au diaphragme, avec une acquisition volumétrique et des reconstructions en coupes fines, en décubitus et inspiration profonde, sans injection.

5.2 Quantitatif :

Afin d'identifier de façon semi-automatique les lobules clairs dans la PHS chronique, les poumons ont été segmentés de manière automatique utilisant un algorithme d'optimisation de seuil. Des filtres gaussiens ont été appliqués afin de diminuer la trop grande variabilité des valeurs d'atténuation des pixels au sein des lobules clairs. Ensuite, à l'aide d'un logiciel développé par notre équipe au sein du laboratoire CRCTB (Centre de Recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux), un clustering spectral des pixels de la totalité du volume pulmonaire a été effectué regroupant ainsi les pixels dont la valeur d'atténuation est proche. Le cluster des pixels dont l'atténuation est la plus basse mais qui reste supérieur à -950HU, seuil de détection de l'emphysème, est étiqueté comme le cluster des lobules clairs. Sous contrôle visuel cette dernière étape est validée par le radiologue (Fig 12). Le pourcentage des pixels classés comme faisant partie des lobules clairs par rapport au volume total du poumon est enregistré.

6. Analyse des images :

L'ensemble des TDM a été relu par deux opérateurs en aveugle des dossiers cliniques et des comptes rendus radiologiques préalables. Les TDM ont été lues sur un poste de travail, en fenêtre parenchymateuse (niveau -600 à -700 UH, largeur 1000-1500 UH), et analysées grâce à une grille de lecture prédéterminée sur les données de la revue de la littérature. La grille était composée de 9 items regroupant les différents signes sémiologiques : le rayon de miel, le verre dépoli/micronodules flous à distance des zones de fibrose, les lobules clairs avec grading visuel en utilisant l'échelle de Silva, la répartition cranio-caudale (apicale, basale ou répartition harmonieuse), et la répartition axiale (périphérique, centrale, ou aléatoire). Les anomalies scanographiques ont été interprétées en fonction des recommandations du comité de nomenclature de la société Fleischner (cf 5.1).

La topographie lésionnelle a été classée en sous pleurale/périphérique si la charge lésionnelle prédominait dans le tiers externe du poumon, en centrale si les anomalies prédominaient autour des bronches et des vaisseaux, ou en harmonieuse s'il n'y avait aucune prédominance.

Les lésions ont également été réparties en fonction de leur topographie : apicale, basale ou harmonieuse avec pour référence la ligne carinaire.

Les lobules clairs ont été quantifiés en fonction du nombre de lobules secondaires avec une densité diminuée, sur l'ensemble des TDM en inspiration, et classés en 3 groupes :

- Groupe 1 : jusqu'à 4 lobules
- Groupe 2 : Au moins 5 lobules, dans 2 à 4 lobes
- Groupe 3 : Au moins 5 lobules, dans plus de 4 lobes.

Cependant, la quantification des lobules avec une densité diminuée était limitée dans les zones de fibroses sévères.

Seule la présence de verre dépoli ou de nodules flous à distance des zones de réticulation ou fibrose, a été recherchée.

Une troisième relecture commune était réalisée par les deux opérateurs et a été appelée lecture consensuelle.

7. Analyse statistique :

La comparaison entre les anomalies tomодensitométriques du groupe PHS chronique et du groupe témoin composé de PIC/PINS a été réalisée sur l'analyse consensuelle. Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes \pm déviations standard, ou médianes et extrêmes. Le test statistique utilisé est un test de Fischer et Student adapté à la taille de l'échantillon. Une valeur de p inférieure à 0.05 était considérée comme significative.

L'évaluation des différents gradings de lobule clair a été comparée entre les deux lecteurs. Le test de coefficient *kappa* de Cohen a été alors utilisé.

Le test statistique utilisé pour l'analyse quantitative est également un test de Student. La reproductibilité a été comparée grâce à un coefficient de corrélation intra-classe (ICC). Le cut off diagnostique est choisi par le logiciel en utilisant un test de Youden.

Les performances diagnostiques des analyses quantitatives et qualitatives pour le lobule clair ont été étudiées.

III. Résultats

1. Population :

La population (n=34) était constituée d'un groupe de 17 patients avec une PHS fibrosante, et d'un groupe témoin constitué par 12 patients atteints d'une FPI et cinq patients avec une PINS (Tableau 1).

Après relecture des lames, deux patients du groupe PHS fibrosante ont été exclus. Une des lames était non disponible pour relecture car la biopsie pulmonaire a été réalisée hors centre. La relecture anatomopathologique, du deuxième patient exclu, était en faveur d'une PIC. Ainsi le groupe PHS fibrosante n'a comporté que 15 malades.

Les hommes sont plus nombreux dans les deux groupes confondus : 21 hommes et 11 femmes. Ils sont davantage représentés dans le groupe FPI/PINS (13/17 soit 76%) que dans le groupe PHS fibrosante (8/15 soit 53%). L'âge moyen est de 60,8 ans \pm 11,8 (déviati on standard) sans différence significative de répartition, 60,1 ans pour le groupe PHS fibrosante et 61,7 pour le groupe témoin. La différence de pourcentage de fumeurs entre les deux groupes, que le tabagisme soit sévère ou persistant n'est pas significative, FPI/PINS (8/17 soit 47%) et PHS fibrosante (5/15 soit 33%).

2. Antigènes responsables :

L'antigène causal a été déterminé par l'interrogatoire, l'enquête épidémiologique ainsi que le dosage des précipitines sériques. L'antigène responsable a pu être déterminé chez 9 patients (60%).

La cause la plus fréquente était les moisissures (n=4). Les autres agents se répartissaient entre antigènes aviaires (n=3), médicaments (n=1) et levures (n=1).

3. LBA ET EFR :

Le lavage broncho-alvéolaire de référence, est disponible chez 21 des 32 malades (tableau 1). Si plusieurs LBA ont été réalisés pour le même malade, seul est analysé le plus proche chronologiquement de la biopsie pulmonaire. Une hyperlymphocytose était retrouvée plus fréquemment au sein du groupe PHS chronique (7/15 soit 47%) par rapport au groupe FPI/PINS (2/17 soit 12%). Les LBA objectivaient également une augmentation du taux de macrophages au sein des groupes PHS fibrosante (5/15 soit 33%) et FPI/PINS (9/17 soit 53%).

Trente résultats d'EFR ont pu être analysés. La majorité des patients présentait un syndrome restrictif aussi bien dans le groupe PHS chronique (10/15 soit 67%) que dans le groupe témoin (12/17 soit 70%).

Tableau 1. Caractéristiques de la population

	PHS		Valeur de p
	Fibrosantes (n=15)	Témoins (n=17)	
Age	60,1 [28-77]	61,7 [52-76]	0,68
Sexe			
Homme	8	13	0,15
Femme	7	4	0,19
Tabagisme actif	1	2	0,64
<30PA	1	1	0,9
>30PA	0	1	0,34
Tabagisme sévère	4	6	0,64
<30 PA	2	3	0,71
>30 PA	2	3	0,71
EFR			
Syndrome restrictif	10	12	0,81
Syndrome obstructif	1	0	0,27
Diminution isolée DLCO	2	2	0,93
Non connues (NC)	1	1	0,9
Normal	1	2	0,64
LBA			
Normal	1	0	0,27
Lymphocytaire	7	2	0,03
>30%	3	2	0,55
>50%	4	0	0,02
Macrophagique	4	10	0,074
Eosinophilique	1	0	0,27
NC	4	7	0,4

4. Résultats anatomopathologiques :

A l'issue d'une première lecture, 17 malades avaient été inclus dans le groupe PHS fibrosante. La deuxième relecture a permis d'exclure deux des 17 patients, constituant ainsi notre groupe de référence limité à 15 patients. Un patient a été exclu car la lame de la biopsie

n'était plus disponible sur le CHU. La relecture du deuxième patient exclu a redressé le diagnostic anatomopathologique en PIC.

Les anomalies étaient de topographie péri-bronchovasculaire sur l'ensemble des prélèvements. La fibrose interstitielle était homogène dans 40% des cas (Tableau 2).

Une infiltration lympho-plasmocytaire était toujours présente. Les granulomes sans nécrose étaient objectivés dans 40% des prélèvements, et de manière plus rare la présence des cellules géantes apportait des arguments complémentaires pour le diagnostic (27%).

Aucun des patients du groupe PHS chronique ne présentait de lésions micro kystiques ou en rayon de miel sur les échantillons analysés.

Les prélèvements des patients FPI retrouvait une atteinte fibrosante diffuse avec une hétérogénéité temporelle et spatiale dans 75% des cas et homogène dans 25%. La disposition était volontiers sous pleurale (67%). L'ensemble des patients présentait une infiltration fibroblastique et la quasi-totalité des remaniements micro-kystiques (92%). Aucun ne présentait des granulomes ou des cellules géantes.

Les cinq prélèvements PINS étaient caractérisés par une fibrose homogène avec une infiltration lymphoïde (80%), habituellement sans granulome ni cellules géantes (80%).

Tableau 3. Résultats anatomopathologiques

Anatomopathologie	PHS	
	Fibrosantes (n=15)	Témoins (n=17)
Fibrose interstitielle diffuse	6	17
Homogène	6	7
Hétérogène	0	10
Infiltrat lymphoïde	15	7
Disposition		
Centro-lobulaire	15	0
Sous-pleurale	1	8
Granulomes	6	0
Microkystes/rayon de miel	0	12
Fibroblastes	1	12
Cellules géantes	4	0
Foyer de POC	3	1
Métaplasie	0	10

5. Analyse TDM :

5.1 Qualitative (Tableau 4) :

L'ensemble des patients présentait des réticulations et des bronchectasies de traction quelle que soit la pathologie.

Les lobules clairs étaient plus fréquents mais de manière non significative dans le groupe PHS fibrosante (13/15 soit 87% vs 10/17 soit 59%) $p=0,122$. Il n'existait pas de différence significative entre les différents sous-groupes de grading de lobule clair malgré une prépondérance des grade III dans le groupe PHS (8/15 soit 53% vs 3/17 soit 18%) $p=0,213$. En revanche, le score visuel global était différent de manière significative $p=0,044$.

Les groupes étaient comparables en ce qui concerne la répartition cranio-caudale des anomalies, harmonieuse dans la majorité des cas (12/15 soit 80% vs 10/17 soit 59%) $p=0,265$.

En revanche, la répartition axiale était inhomogène entre les deux groupes, avec une atteinte périphérique plus rare dans le groupe PHS fibrosante (8/15 soit 53%) que dans le groupe témoin (16/17 soit 94%) $p=0,013$.

Les groupes étaient également comparables en ce qui concerne les lésions de verre dépoli à distance des zones de fibroses, présents chez la majorité des patients PHS ou PIC/PINS.

Il n'existait pas de différence significative pour les lésions de rayon de miel.

Tableau 4. Résultats de l'analyse tomodensitométrique qualitative (visuelle).

		PHS Fibrosante	Témoins	
		(n=15)	(n=17)	valeur de p
Lobules clairs	Total	13	10	0,122
	Grade I	2	1	>0.99
	Grade II	3	6	0,102
	Grade III	8	3	0,213
Disposition cranio-caudale	Harmonieuse	12	10	0,265
	Prédominance apicale	0	0	NA
	Prédominance basale	3	7	0,265
Disposition axiale	Aléatoire	5	1	0,075
	Périphérique	8	16	0,013
	Centrale	2	0	0,211
Verre dépoli à distance des zones de fibroses		11	9	0,291
Rayon de miel		7	10	0,723

5.2 Quantitative :

Les lobules clairs étaient plus présents au sein du groupe PHS Fibrosante (14% ; ± 8%) par rapport au groupe témoin (5% ; ± 5%), $p < 0.001$.

Tableau 5. Résultats de l'analyse scanographique quantitative

	PHS Fibrosante (n=15)	Témoins (n=17)	p value
Analyse quantitative Lobules clairs (%)	14 ±8	5 ±5	<0,001

6. Reproductibilité des analyses :

La reproductibilité inter observateurs était bonne, que ce soit dans l'analyse visuelle (kappa>0.9) ou dans l'analyse quantitative (ICC=0.89).

Tableau 6. Reproductibilité inter-observateurs

Lobules clairs	Qualitatif	Inter-observateur	
		Kappa /ICC	IC 95%
	Quantitatif	0,91	[0,80;1]
		0,89	[0,77;0,95]

7. Performances diagnostiques des analyses quantitatives et qualitatives :

Les performances diagnostiques qualitatives du lobule clair dans la PHS fibrosante retrouvaient une sensibilité de 87%. En revanche, la spécificité était mauvaise, calculée à 41%. Les valeurs prédictives négative et positive étaient respectivement de 78% et 57%.

Les résultats semi-automatisés ont permis de déterminer un seuil diagnostique quantitatif de lobules clairs (Tableau 7 et Fig 13). Ainsi au-delà de 10,4% le diagnostic de PHS fibrosante pouvait être suspecté avec une sensibilité de 81 % (intervalle de confiance de 95%, [54-96]) et une spécificité de 82% (intervalle de confiance de 95%, [57-96]).

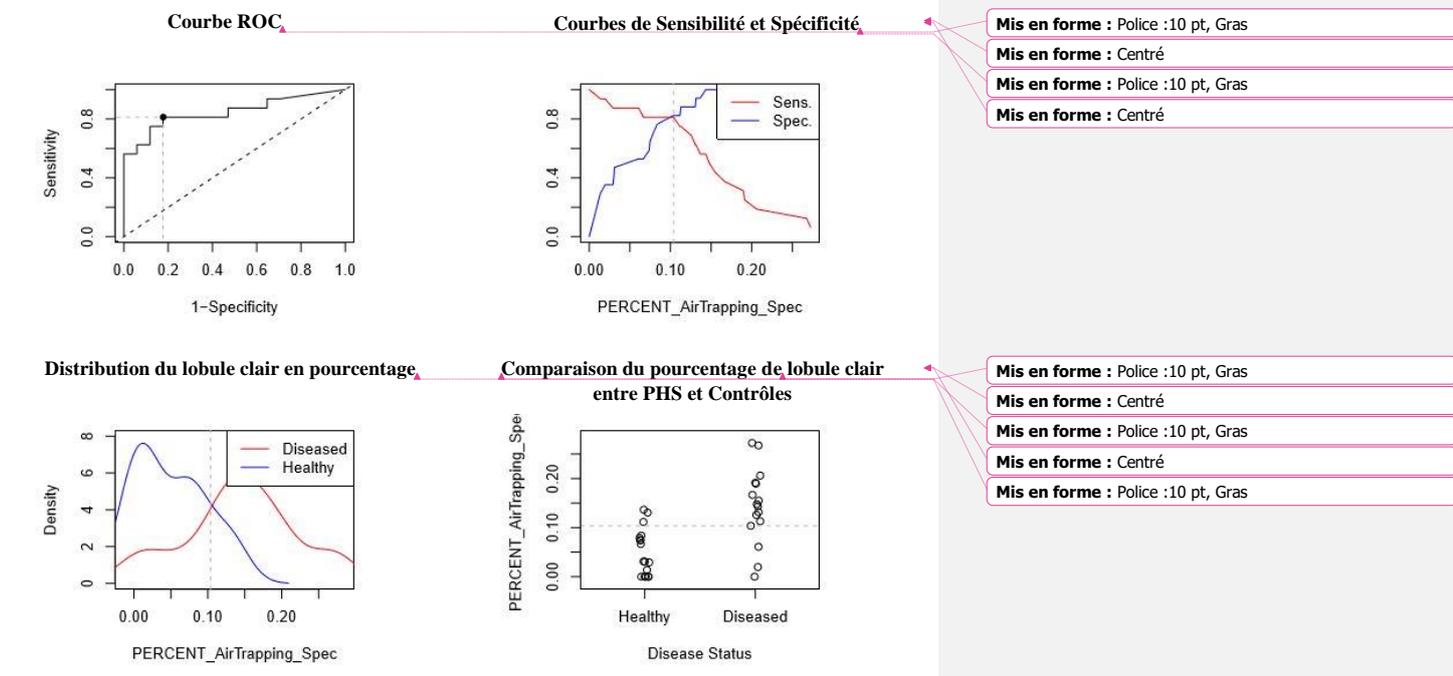
Tableau 6. Performances diagnostiques analyses qualitatives

Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
87%	41%	57%	78%

Tableau 7. Performances diagnostiques analyses quantitatives

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	AUC	Meilleur seuil
Lobules clairs (%)	81 [54;96]	82 [57;96]	0,84 [0,71;0,99]	>10,4

Figure 13. Performances diagnostiques analyses quantitatives.



IV. Discussion :

Notre étude est une analyse rétrospective comparative de 15 patients affectés d'une PHS fibrosante avec un groupe de 17 patients porteurs d'une FPI ou d'une PINS. Le diagnostic a toujours été porté par l'examen histologique. Les malades avaient tous eu au préalable un examen tomodensitométrique retrouvant des lésions de fibrose.

Le groupe témoin était constitué de 17 patients, présentant une PINS dans cinq cas ou une FPI dans 12 cas, prouvées par analyse anatomopathologique. De la même manière, tous les malades du groupe témoin avaient été explorés par un scanner retrouvant des lésions de fibrose.

La construction de l'étude était représentative des maladies interstitielles pulmonaires fibrosantes [14,53]. Elle considère surtout la problématique posée par ces dossiers lors des RCP, où il est difficile de distinguer l'aspect scanographique des PHS fibrosantes des deux autres présentations tomodensitométriques. Ainsi les trois patterns radiologiques de fibrose pulmonaire les plus fréquents et problématiques sont comparés.

L'ensemble des dossiers, discutés par le même groupe multidisciplinaire expert dans les maladies interstitielles pulmonaires diffuses, étaient des défis diagnostiques nécessitant un complément d'examen par biopsie. Ainsi, les patients FPI n'avaient pas de pattern tomodensitométrique de PIC certaine, et les patients PINS présentaient le plus souvent une évolution discordante avec une TDM non discriminative. Ceci explique la difficulté de recrutement du groupe PIC/PINS où seuls ont été inclus les cas les plus difficiles puisque la majorité des malades ne sont généralement pas biopsiés. En dehors de l'étude, la plupart des diagnostics de PIC/PINS dans notre centre sont réalisés sur les données clinico-radiologiques. Le faible nombre de patients, notamment dans le groupe témoin, constitue une difficulté pour parvenir à une significativité dans les différences de sémiologie radiologique observée. Silva et al. dans leur étude référence de 2008 [3], présentaient 18 patients avec une PHS fibrosante prouvée par biopsie versus deux groupes FPI et PINS constitués respectivement de 23 et 25 patients. Notre étude construite sur une démarche scientifique similaire est donc critiquable sur la constitution du groupe témoin mélangeant FPI et PINS. Une étude multicentrique avec une inclusion plus importante de patients FPI/PINS et la constitution de trois groupes (PHS fibrosante, FPI et PINS) serait plus adaptée.

En revanche, les analyses statistiques de l'étude de Silva et al. sont réalisées sur un nombre de TDM, artificiellement doublé par la relecture radiologique. Ce montage statistique est critiquable puisque les variables ne sont pas indépendantes. Au total, nos deux séries sont comparables par le nombre de PHS. L'étude de Silva et al. diffère uniquement par la constitution de leur groupe témoin.

Dans notre étude, la population présentait une répartition homme-femme homogène dans le groupe PHS fibrosante et inégale dans le groupe FPI/PINS (76%), du fait d'une prépondérance masculine de la FPI, reconnue dans la littérature [59].

Les allergènes responsables de la PHS fibrosante étaient principalement les moisissures (maladie du poumon du fermier) et les antigènes aviaires (maladie des éleveurs d'oiseaux), en accord avec la littérature [1]. En revanche dans 40% des cas, l'antigène causal n'a pu être identifié. Ceci peut s'expliquer par l'atteinte initiale insidieuse de la maladie, avec une évolution autonome dans un deuxième temps.

Presque la moitié des patients affectés d'une PHS chronique fibrosante avaient une formule hyperlymphocytaire au LBA, supérieure à 50% chez quatre patients (27%). Cet élément diagnostique est fortement évocateur de la maladie. La persistance de la lymphocytose au stade de fibrose est expliquée par la poursuite de l'exposition à l'allergène. Seuls deux autres patients dans le groupe FPI/PINS présentaient une hyperlymphocytose, mais inférieure à 40%. La totalité des LBA disponibles des patients atteints de FPI était caractérisée par une augmentation du taux de macrophages, sans hyperlymphocytose associée.

L'analyse anatomopathologique a été réalisée par un seul praticien anatomo-pathologiste expert et référent dans les maladies interstitielles pulmonaires. Ceci renforce la robustesse des données puisque l'examen « gold standard » pour l'inclusion et la répartition des patients était l'analyse anatomopathologique.

L'analyse du groupe PHS fibrosante était caractérisée par une atteinte centro-lobulaire évocatrice (pattern d'ACF) avec infiltration lympho-plasmocytaire, associée fréquemment à des granulomes et à la présence de cellules géantes. Un seul des prélèvements présentait une topographie lésionnelle mixte sous pleurale et centro-lobulaire avec une infiltration fibroblastique en rapport avec une évolution fibrosante sévère. Une des critiques formulables à l'encontre de l'étude de Silva et al. est l'absence d'analyse centralisée des biopsies pulmonaires chirurgicales. Leurs critères de références diagnostiques et les résultats anatomopathologiques

ne sont pas détaillés. Or l'étude étant basée sur la classification anatomopathologique des patients, l'absence de contrôle du diagnostic de référence est critiquable.

Dans notre série, l'analyse des prélèvements du groupe FPI retrouvait des patterns anatomopathologiques de PIC certaine ou probable avec une association de lésions de fibrose diffuse hétérogène et une infiltration fibroblastique. La topographie sous pleurale de l'atteinte au sein du groupe FPI était également un élément diagnostique.

Quatre des cinq prélèvements de PINS étaient typiques, avec une fibrose homogène sans infiltration fibroblastique significative.

Le dernier prélèvement présentait un aspect atypique pouvant évoquer soit une PINS soit une PIC probable devant une fibrose hétérogène avec quelques fibroblastes, sans prédominance spatiale. Le faisceau d'arguments cliniques (contexte de connectivité), scanographiques et histologiques a permis de conclure au diagnostic de PINS chez ce patient.

Les éléments sémiologiques visuels qui distinguaient les PHS fibrosantes du groupe FPI/PINS, étaient la topographie axiale des anomalies et le score visuel des lobules clairs (Tableau 4).

Les lobules clairs étaient présents chez environ 90% des patients atteints de PHS fibrosante (Fig14), avec une prédominance de grade III. Cet élément sémiologique est reconnu comme étant fortement évocateur du diagnostic par un panel d'experts dans l'étude de Morisset et al. [60]. La seule différence significative entre les deux groupes résidait dans la répartition de la quantité de lobules clairs entre les différents grades visuels. La faible puissance de notre étude explique principalement l'absence de différence significative entre les deux groupes sur l'item « lobule clair ». Deux autres explications sont possibles, l'une physiopathologique et l'autre « visuelle/humaine ». Ainsi, le lobule clair est le plus souvent la conséquence radiologique de la bronchiolite oblitérante secondaire à l'atteinte anatomopathologique broncho centrée de la PHS fibrosante. Or, parmi nos 17 patients témoins, dix présentent une métaplasie péri bronchiolaire pouvant être responsable d'un trouble ventilatoire sous-jacent avec piégeage. La deuxième explication est basée sur l'hétérogénéité anatomopathologique de la FPI. L'atteinte est variable géographiquement avec des zones de parenchyme sain cerclée de parenchyme pathologique. Radiologiquement, cela se traduit par un « pseudo-aspect de lobule clair » cerclé par du parenchyme pathologique, difficile de diagnostic en l'absence d'acquisition en expiration. Or la quasi-totalité des TDM présentait en RCP sont en inspiration simple comme dans notre étude.

L'intérêt de l'analyse quantitative basée sur l'histogramme des niveaux de gris avec clusters prédéfinis prend tout son sens dans cette situation. Ainsi, la répartition des lobules clairs se fait indépendamment de cet artéfact visuel et permet de rechercher un seuil diagnostique afin de s'affranchir du phénomène satellite de métaplasie/piégeage.

Notre étude originale a permis de retrouver une différence significative entre les deux groupes sur l'analyse quantitative des « lobules clairs » mesurée à 14% dans le groupe PHS versus 5% dans le groupe témoin. Au-delà d'un seuil de 10%, le diagnostic de PHS fibrosante pouvait être posé avec une sensibilité de 81% [54 ;96] et une spécificité de 82% [57 ;96]. Grâce à cette analyse quantitative, un scanner en inspiration suffirait au diagnostic, et permettrait une économie de dose pour le patient, en évitant des acquisitions en expiration.

Le dernier élément sémiologique en faveur du diagnostic de PHS était la répartition des lésions. Ainsi une topographie cranio-caudale harmonieuse était retrouvée dans 80% des cas, en accord avec la littérature [3,61]. En revanche, une topographie axiale sous pleurale des anomalies orientait vers une FPI ou une PINS (53% versus 94%) $p=0.013$.

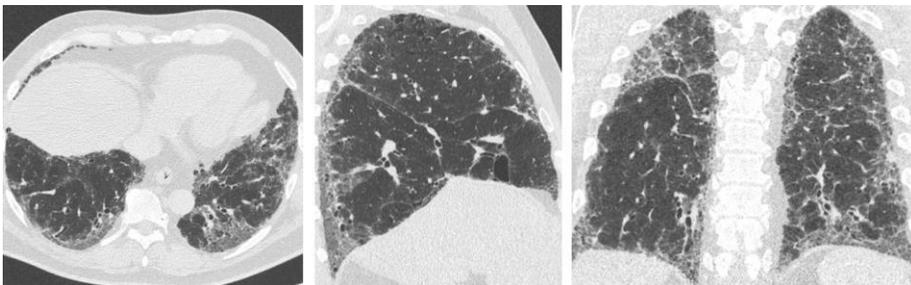


Figure 14. Aspect typique de PHS fibrosante.

Aspect en mosaïque avec une répartition aléatoire des anomalies sans prédominance basale.

La répartition centrale des anomalies, retrouvée plus rarement (13%), n'était pas en faveur du diagnostic de PHS. Cette topographie est pourtant reconnue comme un élément diagnostique majeur par le panel d'experts consultés dans l'étude de Morisset et al. Une des explications possibles est la façon de classer les patients. A l'inverse de la littérature, même si l'atteinte

centrale était plus nette, nous ne l'avons pas considérée comme exclusive, dès lors qu'existait une atteinte périphérique significative.

Les micronodules pulmonaires/verre dépoli à distance de zones de fibrose étaient présents chez 65% des patients du groupe PHS. L'absence de différence significative est probablement secondaire au faible nombre de patients de l'étude. Une seconde explication réside dans le fait que les patients du groupe FPI/PINS ont été biopsiés devant leur présentation clinico-radiologique atypique. Ainsi, il est possible que les micronodules centro-lobulaires (Fig. 15 et 16) soient surexprimés dans ce groupe.

Nous avons décidé d'analyser les micronodules flous ou le verre dépoli à distance des zones de fibrose dans un souci d'originalité. Le verre dépoli a été analysé dans de nombreuses études. Notre expérience en RCP a souligné la fréquence du verre dépoli au contact des zones de fibrose notamment dans les FPI. La présence de verre dépoli/nodules flous à distance des réticulations/rayons de miels doit être considérée comme un signe d'alerte en défaveur du pattern de PIC.

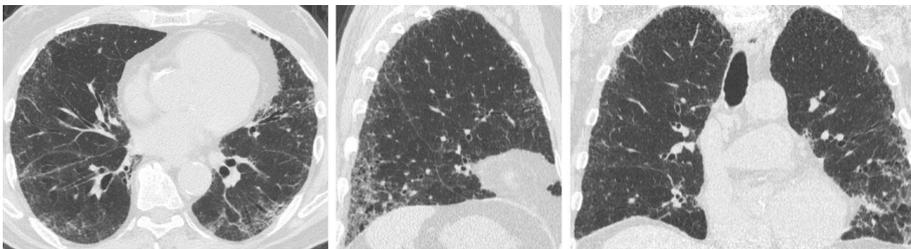


Figure 15. TDM de PIC possible

Association de lésion de fibrose prédominant en cortico-basale. Quelques lésions de verre dépoli avec des micronodules centrolobulaires.

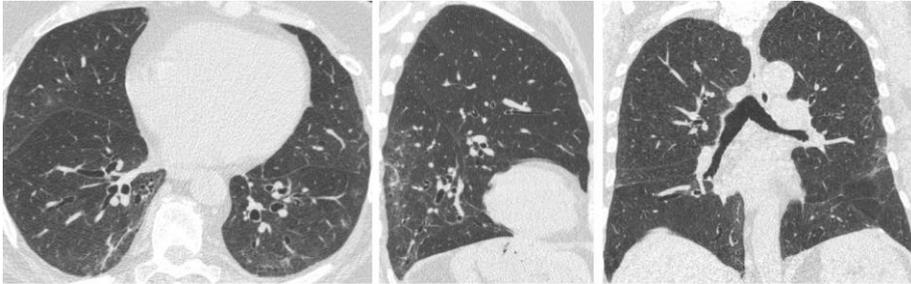


Figure 16. Aspect de PINS débutante.

*Lésions de verre dépoli avec bronchiectasies de traction prédominant en périphérie.
Epargne sous pleurale.*

Il n'existait pas de différence significative en ce qui concernait les lésions de fibrose irréversible à type de rayon de miel.

L'analyse inter-observateur sur l'étude du lobule clair était excellente que ce soit en visuelle ($\kappa > 0.9$) ou en quantitatif (ICC=0.89).

V. Conclusion

L'analyse tomodensitométrique est l'examen clé dans le diagnostic des PHS chroniques fibrosantes. Pour autant, la biopsie pulmonaire est souvent proposée en l'absence de critères suffisamment évocateurs. Au travers de la littérature, le lobule clair apparaît comme l'élément sémiologique scanographique le plus pertinent. Cependant, l'analyse visuelle est insuffisante. Notre étude rétrospective monocentrique confirme la bonne sensibilité de l'analyse visuelle avec une excellente reproductibilité. La faible spécificité ne permet pas d'exclure les principaux diagnostics différentiels. Ainsi, nous avons pressenti comme objectif principal de notre étude l'analyse quantitative de la profusion de lobules clairs. A l'aide d'un logiciel du CRCTB, nous

avons conçu une méthode quantitative semi-automatisée d'évaluation de la profusion de lobules clairs au sein d'une PID fibrosante. Le seuil de 10% de lobules clairs affirme la PHS chronique avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 80% et une excellente reproductibilité inter-observateur.

Actuellement, l'outil quantitatif n'a pas d'application systématique en pratique quotidienne. Cette analyse peut être sollicitée sur des dossiers pré sélectionnés, notamment par une RCP. On peut concevoir que, dans un futur proche, les logiciels de post traitement intégreront un outil de mesure quantitatif, rendant son utilisation universelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lacasse, Y., Girard, M. & Cormier, Y. Recent Advances in Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* **142**, 208–217 (2012).
2. Lacasse, Y. *et al.* Classification of hypersensitivity pneumonitis: a hypothesis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **149**, 161–166 (2009).
3. Silva, C. I. S. *et al.* Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: Differentiation from Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Nonspecific Interstitial Pneumonia by Using Thin-Section CT 1. *Radiology* **246**, 288–297 (2008).
4. Selman, M. *et al.* Gene expression profiles distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **173**, 188–198 (2006).
5. Selman, M., Pardo, A. & King, T. E. Hypersensitivity Pneumonitis: Insights in Diagnosis and Pathobiology. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **186**, 314–324 (2012).
6. Okamoto, T., Miyazaki, Y., Tomita, M., Tamaoka, M. & Inase, N. A familial history of pulmonary fibrosis in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respiration* **85**, 384–390 (2013).
7. Cormier, Y. & Israël-Assayag, E. The role of viruses in the pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med* **6**, 420–423 (2000).
8. Jinta, T. *et al.* The pathogenesis of chronic hypersensitivity pneumonitis in common with idiopathic pulmonary fibrosis: expression of apoptotic markers. *Am. J. Clin. Pathol.* **134**, 613–620 (2010).
9. Barrera, L. *et al.* Functional diversity of T-cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **177**, 44–55 (2008).
10. Blanchet, M.-R., Israël-Assayag, E. & Cormier, Y. Inhibitory effect of nicotine on experimental hypersensitivity pneumonitis in vivo and in vitro. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **169**, 903–909 (2004).
11. Furuiye, M. *et al.* Effect of cigarette smoking on the development of murine chronic pigeon breeder's lung. The difference between a short-term and a long-term exposure. *J. Med. Dent. Sci.* **54**, 87–95 (2007).
12. Sahin, H. *et al.* Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: CT Features—Comparison with Pathologic Evidence of Fibrosis and Survival 1. *Radiology* **244**, 591–598 (2007).
13. Hanak, V., Golbin, J. M., Hartman, T. E. & Ryu, J. H. High-resolution CT findings of parenchymal fibrosis correlate with prognosis in hypersensitivity pneumonitis. *CHEST Journal* **134**, 133–138 (2008).
14. Lederer, D. J. & Martinez, F. J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine* **378**, 1811–1823 (2018).

15. Warren, C. P. Extrinsic allergic alveolitis: a disease commoner in non-smokers. *Thorax* **32**, 567–569 (1977).
16. Churg, A., Sin, D. D., Everett, D., Brown, K. & Cool, C. Pathologic patterns and survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Surg. Pathol.* **33**, 1765–1770 (2009).
17. Vasakova, M., Morell, F., Walsh, S., Leslie, K. & Raghu, G. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **196**, 680–689 (2017).
18. Lacasse, Y. *et al.* Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **168**, 952–958 (2003).
19. Fenoglio, C.-M. *et al.* Diagnostic value of serum precipitins to mould antigens in active hypersensitivity pneumonitis. *Eur. Respir. J.* **29**, 706–712 (2007).
20. Rouzet, A. *et al.* An immunoproteomic approach revealed antigenic proteins enhancing serodiagnosis performance of bird fancier's lung. *J. Immunol. Methods* **450**, 58–65 (2017).
21. Petro, W. *et al.* Site and type of impaired lung function in extrinsic allergic alveolitis. *Respiration* **39**, 87–96 (1980).
22. Guerrero Zúñiga, S. *et al.* Small airway dysfunction in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respirology* **22**, 1637–1642 (2017).
23. Cormier, Y., Bélanger, J., LeBlanc, P. & Laviolette, M. Bronchoalveolar lavage in farmers' lung disease: diagnostic and physiological significance. *Br J Ind Med* **43**, 401–405 (1986).
24. Kokkarinen, J. I., Tukiainen, H. O. & Terho, E. O. Recovery of pulmonary function in farmer's lung. A five-year follow-up study. *Am. Rev. Respir. Dis.* **147**, 793–796 (1993).
25. Gimenez, A. *et al.* Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax* **73**, 391–392 (2018).
26. Fournier, E. *et al.* Early neutrophil alveolitis after antigen inhalation in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* **88**, 563–566 (1985).
27. Ohshimo, S. *et al.* Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **179**, 1043–1047 (2009).
28. Myers, J. L. Hypersensitivity pneumonia: the role of lung biopsy in diagnosis and management. *Modern Pathology* **25**, S58–S67 (2012).
29. Tomassetti, S. *et al.* Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **193**, 745–752 (2016).
30. Grunes, D. & Beasley, M. B. Hypersensitivity pneumonitis: a review and update of histologic findings. *J. Clin. Pathol.* **66**, 888–895 (2013).

31. Takemura, T. *et al.* Pathological differentiation of chronic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia: *Histological differences of chronic HP and IPF. Histopathology* **61**, 1026–1035 (2012).
32. Castonguay, M. C., Ryu, J. H., Yi, E. S. & Tazelaar, H. D. Granulomas and giant cells in hypersensitivity pneumonitis. *Hum. Pathol.* **46**, 607–613 (2015).
33. Soumagne, T. *et al.* Emphysema in active farmer's lung disease. *PLoS ONE* **12**, e0178263 (2017).
34. Erkinjuntti-Pekkanen, R. *et al.* Long-term risk of emphysema in patients with farmer's lung and matched control farmers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **158**, 662–665 (1998).
35. Elicker, B. M., Jones, K. D., Henry, T. S. & Collard, H. R. Multidisciplinary Approach to Hypersensitivity Pneumonitis. *J Thorac Imaging* **31**, 92–103 (2016).
36. Austin, J. H. *et al.* Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology* **200**, 327–331 (1996).
37. Hansell, D. M. *et al.* Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* **246**, 697–722 (2008).
38. Hewitt, M. G., Miller, W. T., Reilly, T. J. & Simpson, S. The relative frequencies of causes of widespread ground-glass opacity: A retrospective cohort. *European Journal of Radiology* **83**, 1970–1976 (2014).
39. Rispal, A., Salel, M., Dournes, G., Begueret, H. & Laurent, F. Pneumopathie d'hypersensibilité : Un diagnostic à ne pas méconnaître. (Bordeaux 2 Segalen, 2016).
40. Chong, B. J., Kanne, J. P. & Chung, J. H. Headcheese sign. *J Thorac Imaging* **29**, W13 (2014).
41. Small, J. H., Flower, C. D., Traill, Z. C. & Gleeson, F. V. Air-trapping in extrinsic allergic alveolitis on computed tomography. *Clin Radiol* **51**, 684–688 (1996).
42. Adler, B. D., Padley, S. P., Müller, N. L., Remy-Jardin, M. & Remy, J. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high-resolution CT and radiographic features in 16 patients. *Radiology* **185**, 91–95 (1992).
43. Tateishi, T. *et al.* Serial high-resolution computed tomography findings of acute and chronic hypersensitivity pneumonitis induced by avian antigen. *J Comput Assist Tomogr* **35**, 272–279 (2011).
44. Rispal, A. Hypersensitivity Pneumonitis : a diagnosis underestimated. (2017). Available at: https://poster.ng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&task=&pi=138416&searchkey=8b81a50a9dfba6b2ad95dbe0fbb7e549. (Accessed: 1st August 2018)
45. Baqir, M., White, D. & Ryu, J. H. Emphysematous changes in hypersensitivity pneumonitis: A retrospective analysis of 12 patients. *Respir Med Case Rep* **24**, 25–29 (2018).

46. Remy-Jardin, M., Remy, J., Wallaert, B. & Müller, N. L. Subacute and chronic bird breeder hypersensitivity pneumonitis: sequential evaluation with CT and correlation with lung function tests and bronchoalveolar lavage. *Radiology* **189**, 111–118 (1993).
47. Soumagne, T., Pana-Katatali, H., Degano, B. & Dalphin, J.-C. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in hypersensitivity pneumonitis. *BMJ Case Rep* **2015**, (2015).
48. Travis, W. D. *et al.* An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **188**, 733–748 (2013).
49. Raghu, G. *et al.* An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **183**, 788–824 (2011).
50. Lynch, D. A., Newell, J. D., Logan, P. M., King, T. E. & Müller, N. L. Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis? *AJR Am J Roentgenol* **165**, 807–811 (1995).
51. Buschman, D. L., Gamsu, G., Waldron, J. A., Klein, J. S. & King, T. E. Chronic hypersensitivity pneumonitis: use of CT in diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* **159**, 957–960 (1992).
52. Morell, F. *et al.* Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* **1**, 685–694 (2013).
53. *Orphan Lung Diseases: A Clinical Guide to Rare Lung Disease.* (Springer-Verlag, 2015).
54. Garland, L. H. On the scientific evaluation of diagnostic procedures. *Radiology* **52**, 309–328 (1949).
55. Kundel, H. L. History of research in medical image perception. *J Am Coll Radiol* **3**, 402–408 (2006).
56. Sverzellati, N. *et al.* Method for minimizing observer variation for the quantitation of high-resolution computed tomographic signs of lung disease. *J Comput Assist Tomogr* **35**, 596–601 (2011).
57. Bartholmai, B. J. *et al.* Quantitative computed tomography imaging of interstitial lung diseases. *J Thorac Imaging* **28**, 298–307 (2013).
58. Ward, M. O. A Taxonomy of Glyph Placement Strategies for Multidimensional Data Visualization. *Information Visualization* **1**, 194–210 (2002).
59. Walsh, S. L. F. *et al.* Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med* **4**, 557–565 (2016).
60. Ohtani, Y. *et al.* Chronic bird fancier's lung: histopathological and clinical correlation. An application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax* **60**, 665–671 (2005).

61. Jacobs, R. L. Hypersensitivity pneumonia: UIP/IPF histopathologic presentation. *J. Allergy Clin. Immunol.* **110**, 532–533 (2002).
62. Churg, A., Muller, N. L., Flint, J. & Wright, J. L. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Surg. Pathol.* **30**, 201–208 (2006).
63. Salvatore, M. & Smith, M. L. Cross sectional imaging of pulmonary fibrosis translating pathology into radiology. *Clin Imaging* **51**, 332–336 (2018).
64. Virk, R. K. & Fraire, A. E. Interstitial Lung Diseases That Are Difficult to Classify: A Review of Bronchiolocentric Interstitial Lung Disease. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **139**, 984–988 (2015).
65. Jeong, Y. J. *et al.* Chronic Hypersensitivity Pneumonitis and Pulmonary Sarcoidosis: Differentiation From Usual Interstitial Pneumonia Using High-Resolution Computed Tomography. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* **35**, 47–58 (2014).
66. Morisset, J. *et al.* Identification of Diagnostic Criteria for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: An International Modified Delphi Survey. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2017). doi:10.1164/rccm.201710-1986OC
67. Silva, C. I. S., Churg, A. & Müller, N. L. Hypersensitivity Pneumonitis: Spectrum of High-Resolution CT and Pathologic Findings. *American Journal of Roentgenology* **188**, 334–344 (2007).

APPORT DE L'ANALYSE QUANTITATIVE DU LOBULE CLAIR DANS LE DIAGNOSTIC TOMODENSITOMETRIQUE DE LA PNEUMOPATHIE D'HYPERSENSIBILITE CHRONIQUE FIBROSANTE

Objectifs : Déterminer les performances d'une analyse quantitative de la profusion de lobules clairs présents au sein d'une pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante comme marqueur diagnostique tomодensitométrique de la Pneumopathie d'Hypersensibilité chronique fibrosante. Concevoir une méthode quantitative par imagerie scanographique de la profusion de ces lobules clairs et analyser sa reproductibilité, évaluer la performance de l'analyse visuelle pour le diagnostic des PHS et sa reproductibilité.

Matériels et Méthodes : Etude monocentrique rétrospective comparant un groupe de patients porteurs de PHS chronique à un groupe témoin constitué de patients atteints de FPI/PINS. La preuve histologique conditionnait l'inclusion des patients. Les résultats des lavages broncho-alvéolaires (LBA) et des épreuves fonctionnelles respiratoires ont été recueillis lorsque disponibles. L'analyse visuelle a comparé les signes sémiologiques habituelles des pneumopathies interstitielles et a évalué plus particulièrement la présence de lobules clairs. L'étude quantitative semi-automatisée, a évalué la profusion de lobules clairs. Pour chaque analyse une double lecture a permis de tester la reproductibilité.

Résultats : Un groupe de 15 patients affectés de PHS chronique a été comparé à un groupe témoin constitué de 17 patients affectés de FPI/PINS. L'étude quantitative semi-automatisée permet de porter le diagnostic de PHS chronique avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 80% pour une valeur seuil de la profusion des lobules clairs supérieure à 10%. La reproductibilité de l'étude (ICC=0,89) est excellente. Dans le même temps, l'analyse visuelle rapporte une bonne sensibilité (87%) du lobule clair dans le diagnostic de PHS chronique avec une mauvaise spécificité (41%).

Conclusion : Le lobule clair s'est avéré à la fois sensible et spécifique pour faire le diagnostic de PHS chronique, uniquement grâce à l'utilisation d'une analyse quantitative semi-automatisée.

Clear lobule quantitative analysis as a CT scan diagnostic tool in fibrotic chronic Hypersensitivity Pneumonitis

Purpose: To assess the diagnostic accuracy of decreased attenuation lobule extension quantitative analysis, within chronic interstitial pneumonias as a CT scan diagnostic tool of fibrotic chronic Hypersensitivity Pneumonitis (HP). To design a CT scan quantitative method of decreased attenuation lobule extension, analysing its reproducibility. To evaluate diagnostic accuracy of visual analysis for chronic HP and its reproducibility.

Materials and Methods: Retrospective monocentric study comparing a group of patients followed for a chronic HP with a control group composed of patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) and Non-Specific Interstitial Pneumonia (NSIP). Histological proof determined Patients' inclusion. Visual analysis compared the usual semiological signs for interstitial disease and more particularly assessed the presence of decreased attenuation lobule. Semi-automatic quantitative analysis evaluated decreased attenuation lobule extension. For each analysis, a dual reading allowed reproducibility testing.

Results: A group of fifteen patients with chronic HP was compared with a control group composed of seventeen patients with IPF/NSIP. The semi-automatic quantitative analysis enabled diagnosis of chronic HP with a sensibility and a specificity greater than 80% for decreased attenuation lobule extension threshold of 10%. Inter-reader reproducibility was excellent (ICC=0.89). Simultaneously, visual analysis brought a good sensibility (87%) of decreased attenuation lobule for chronic HP diagnosis with a poor specificity (41%).

Conclusion: Decreased attenuation lobule turned out to be both sensitive and specific for chronic HP diagnosis, exclusively through semi-automatic quantitative analysis.

Discipline :	Mots-clés : Lobule clair, PHS chronique, analyse quantitative, TDM
Radiodiagnostic et imagerie médicale	Key words: Air trapping, chronic HP, quantitative analysis, CT

Université de Bordeaux, UFR DES SCIENCES MEDICALES
46 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex

