

# PROCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

---

2020

## PNEUMOPATHIE D'HYPERSENSIBILITÉ DE L'ENFANT

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

- ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE -

Centre de Référence  
des maladies respiratoires rares

( RespiRare )

**RespiRare**  
CENTRE DE REFERENCE DES MALADIES RESPIRATOIRES RARES

 **RespiFIL**  
Filière Maladies Respiratoires Rares

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence des maladies respiratoires rares – RespiRare. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS « Pneumopathies d'hypersensibilité de l'enfant ».

Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence [www.respirare.fr](http://www.respirare.fr) et sur le site de la filière [www.respifil.fr](http://www.respifil.fr)

# Sommaire

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>4</b>
<b>Préambule .....</b>	<b>5</b>
<b>Argumentaire .....</b>	<b>6</b>
<b>1    <b>Revue systématique de la littérature.....</b></b>	<b>6</b>
<b>2    <b>Etudes cliniques .....</b></b>	<b>13</b>
<b>3    <b>Annexes .....</b></b>	<b>27</b>
3.1 Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles	27
3.2 Annexe 2. Liste des participants	28
<b>4    <b>Références bibliographiques .....</b></b>	<b>30</b>
4.1 Références de l'argumentaire	30
4.2 Bibliographie totale	31

---

## **LISTE DES ABBREVIATIONS**

---

AUC	Area under the curve
CVF	Capacité vitale forcée
DLco	Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
DPLD	Diffuse parenchymal lung disease
EFR	Exploration fonctionnelle respiratoire
FPI	Fibrose pulmonaire idiopathique
HAS	Haute autorité de santé
ILD	Interstitial lung disease
IV	Intra-veineux
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
PaO2	Pression partielle de l'oxygène
PHS	Pneumopathie d'hypersensibilité
PID	Pneumopathie interstitielle diffuse
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
QoL	Qualité de vie
TDM	Tomodensitométrie
TLCO	Transfert pulmonaire du monoxyde de carbone
VA	Volume alvéolaire
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde

---

## **PREAMBULE**

---

Le PNDS sur la pneumopathie d'hypersensibilité de l'enfant a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

## 1 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Fan LL et al. Hypersensitivity pneumonitis in children. Current opinion in pediatrics. 2002; 14(3):323-6. USA	Revue des PHS pédiatriques	Non		PHS de l'enfant		<p><b>1. Etat des connaissances</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La PHS est d'origine immuno-allergique, caractérisée par une inflammation diffuse à cellules mononucléées des petites voies respiratoires et du parenchyme pulmonaire, souvent associée à des granulomes non nécrosants. Les mécanismes induisant ces phénomènes pathologiques ne sont pas encore bien connus</li> <li>- La PHS chez les adultes est due à une exposition répétée et prolongée aux micro-organismes, animaux et protéines végétales ainsi qu'aux produits chimiques organiques et inorganiques.</li> <li>- Chez les enfants : PHS principalement due à l'exposition aux oiseaux et plus particulièrement les oiseaux domestiques (colombes, perruches, perroquets, canaris, canards etc.) et de façon moins commune aux champignons et au méthotrexate</li> <li>- Cas familiaux : une étude a décrit le cas d'une mère de famille décédée de PHS ; ses 5 enfants ont développé une PHS suite à une exposition à des pigeons sauvages urbains</li> <li>- Aspects cliniques : la forme aiguë de la PHS se manifeste par des symptômes pseudo-grippaux avec toux sèche, dyspnée et malaises, souvent accompagnés d'hypoxémie transitoire et d'infiltrats pulmonaires. La forme chronique est souvent la plus commune et se</li> </ul>

Tableau 1. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>manifeste par une dyspnée d'effort, toux, perte de poids et fièvre</p> <p><b>2. Diagnostic</b></p> <p><b>Pour que le diagnostic de PHS soit confirmé, il faut que le patient ait 4 critères majeurs et 2 mineurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Critères diagnostiques majeurs:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Symptômes respiratoires compatibles</li> <li>- Preuve d'une exposition antigénique obtenue soit par l'interrogatoire soit par la détection d'anticorps présents dans le sérum ou dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA)</li> <li>- Imagerie compatible (TDM ou radiographie pulmonaire standard)</li> <li>- Alvéolite lymphocytaire au LBA</li> <li>- Histologie pulmonaire compatible avec une PHS après biopsie</li> <li>- Exposition à l'antigène ou réexposition responsable de symptômes similaires</li> </ul> </li> <li>• <u>Critères diagnostiques mineurs :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Râles crépitants ou sibilants</li> <li>- Diminution de la capacité de diffusion du CO</li> <li>- Hypoxie</li> </ul> </li> </ul> <p><b>3. Traitement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le traitement principal est l'éviction antigénique</li> <li>- Utilisation de corticostéroïdes pour améliorer la guérison</li> </ul> <p><b>4. Conclusion</b></p> <p>&gt;&gt; Les causes de PHS pédiatriques diffèrent de celles de l'adulte. Chez les enfants, elles résultent surtout d'une exposition répétée aux oiseaux domestiques et moins souvent aux champignons et méthotrexate.</p>

Tableau 1. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						>> En règle générale, le pronostic vital des enfants atteints de PHS diagnostiquée selon les critères admis est très favorable dans la mesure où le diagnostic est accompagné d'un traitement approprié (éviction antigénique et utilisation de corticostéroïdes si besoin).
Venkatesh P et al. Hypersensitivity in pneumonitis in children: clinical features, diagnosis, and treatment. Paediatric drugs. 2005;7(4):235-44. USA	Revue des données de la littérature sur des études américaines décrivant des caractéristiques cliniques de la PHS pédiatrique, les causes ainsi que les méthodes de diagnostic et le traitement	Non		PHS de l'enfant		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de données précises sur la fréquence de la PHS pédiatrique</li> <li>- Etiologie de la PHS chez les enfants : exposition aux antigènes des microorganismes, des plantes, des animaux mais également de sources inorganiques (e.g. agents chimiques). La PHS est plus fréquente chez les adultes car dans la plupart des cas, elle est la conséquence d'une exposition aux oiseaux ou professionnelle (agriculture et production de bois)</li> <li>- Au Japon, <b>la forme « summer-type » (fièvre d'été)</b> de la PHS est la plus commune et est causée par l'inhalation de moisissures contaminées d'un environnement humide des habitations</li> <li>- Il existe différentes formes cliniques de la PHS en fonction du type de l'agent responsable, de l'intensité et de la durée d'exposition à cet agent ainsi que de la susceptibilité de l'hôte. <b>3 formes majeures</b> sont décrites: <b>aiguë, subaiguë et chronique</b></li> <li>- Les symptômes de la PHS apparaissent environ 4 à 6h après l'exposition et se manifestent par une fièvre, des frissons, une toux, myalgies et malaises ; ces symptômes disparaissent en général environ 24h après, s'il est réalisé une éviction antigénique</li> <li>- Histopathologie : dépend du stade de la PHS : les espaces alvéolaires et l'interstitium sont infiltrés principalement de neutrophiles dans la forme aiguë avec présence de macrophages spumeux et de cellules géantes</li> <li>- Le LBA révèle une alvéolite à neutrophiles immédiatement après l'exposition à l'antigène puis à lymphocytes quelques heures après</li> </ul>

Tableau 1. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>l'exposition. Pas de différence significative du ratio CD4/CD8 entre les enfants atteints de la PHS et les enfants sans maladie pulmonaire</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Immuno-pathogénèse : très complexe, met en jeu plusieurs mécanismes immunologiques dont deux principaux : <ul style="list-style-type: none"> <li>• prolifération de CD8+</li> <li>• augmentation de la production d'anticorps IgG</li> </ul> </li> <li>- Diagnostic : compliqué, surtout chez l'enfant, repose principalement sur les informations concernant les expositions antérieures éventuelles aux agents pathogènes; les analyses biologiques peuvent donner des faux négatifs</li> <li>- Les tests cutanés ne sont pas contributifs contrairement aux analyses du LBA et de la biopsie pulmonaire</li> <li>- <b>Radiographie pulmonaire</b> : dépend du stade de la maladie : elle peut révéler des anomalies pendant les phases aiguë et subaiguë et être normale en dehors de ces phases</li> <li>- <b>Spirométrie</b> : elle retrouve une réduction des volumes pulmonaires ainsi que de la capacité de diffusion chez les patients PHS</li> <li>- <b>Critères de diagnostic</b> : Pour être confirmé PHS, le patient doit avoir 4 critères majeurs et 2 mineurs (cf Fan LL et al. Hypersensitivity pneumonitis in children. Current opinion in pediatrics. 2002;14(3):323-6. )</li> <li>- <b>Traitement</b> : l'éviction antigénique est efficace totalement dans la majorité des cas. Pour certains patients, un traitement corticostéroïdes est nécessaire.</li> </ul> <p>&gt;&gt; <b>La PHS est une maladie mettant en jeu des phénomènes immunologiques pulmonaires complexes en réponse à une exposition à un antigène particulier. La PHS est souvent associée à une maladie de l'adulte mais de plus en plus d'études révèlent qu'elle est également fréquente chez l'enfant. Dans la majorité des cas,</b></p>

Tableau 1. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<b>connaître les habitudes/expositions environnementales des patients est majeur afin d'identifier l'agent responsable et permettre son éviction.</b>
Vece TJ, et al. Interstitial lung disease in children older than 2 years. Pediatric allergy, immunology, and pulmonology. 2010 23(1) :33-41 USA	Revue ciblée sur 4 PID de l'enfant : -PID idiopathiques, -Les connectivites, -Les hémorragies alvéolaires, -Les PHS (étiologie, diagnostic et traitement)	Non		PID chez des enfants de plus de 2 ans		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age moyen au diagnostic de la PHS : 10 ans</li> <li>• Dans la majorité des cas, causée par une exposition récurrente aux oiseaux</li> <li>• Autres causes : exposition aux antigènes organiques (moisissures, colles, insecticides) ou encore les chats</li> <li>• Physiopathologie de la PHS pas encore bien connue</li> <li>• 3 formes de PHS : aiguë, subaiguë, et chronique</li> <li>• L'utilisation de précipitines est importante mais pas assez sensible</li> <li>• Le ratio CD4+ /CD8+ n'est pas utile pour le diagnostic de la PHS chez l'enfant</li> <li>• Traitement : l'éviction antigénique est le premier traitement, souvent curatif ; l'utilisation de corticostéroïdes quotidienne par voie orale ou mensuelle par voie IV permet d'accélérer la guérison</li> <li>• La mortalité liée à la PHS de l'enfant est exceptionnelle, comparée aux adultes</li> </ul>
Vasakova M et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. American journal of respiratory and critical care medicine.	Proposition de critères de diagnostic de PHS ainsi qu'une nouvelle classification de la PHS	Non			Médecine basée sur des preuves à partir des études internationales disponibles	<p><b>1. Classification</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'ancienne classification de la PHS comprenant les 3 formes (aiguë, subaiguë et chronique) ne serait plus efficace en termes de valeur pronostique car difficile de « catégoriser » les patients dans l'un de ces 3 groupes</li> <li>- Proposition de 2 groupes de PHS basé sur des critères cliniques, radiologiques et pathologique : la forme aiguë/inflammatoire souvent réversible et la forme chronique/fibrotique : caractéristique d'une exposition répétée pendant plusieurs mois (&gt;6 mois).</li> </ul>

**Tableau 1. Revues systématiques de la littérature**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
2017;196(6):680-9. République Tchèque ; Espagne ; Royaume Uni ; USA						<ul style="list-style-type: none"> <li>- Certains patients avec un diagnostic confirmé de PHS mais sans identification de l'agent causal, présentent les mêmes caractéristiques cliniques que ceux atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) ; suggestion du terme « <b>PHS cryptogénique</b> » pour ces patients.</li> <li>- Les manifestations cliniques ainsi que le pronostic de PHS sont très variables en fonction de l'exposition à l'antigène, de la réponse du patient (respect de l'éviction antigénique) et de sa susceptibilité</li> <li>- <b>Les facteurs de risques d'évolution défavorable sont :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o âge élevé</li> <li>o tabagisme</li> <li>o présence de râles crépitant</li> <li>o TLCO basse</li> <li>o absence de lymphocytose dans le LBA</li> <li>o présence de de signes radiologiques et/ou histopathologiques de fibrose</li> <li>o source d'exposition non identifiée</li> </ul> </li> <li><b>2. Diagnostic</b></li> <li>- Importance des expositions environnementales du patient ; <b>si le diagnostic est incertain, une biopsie des poumons est recommandée</b></li> <li>- 4 catégories de diagnostic proposées : PHS confirmée ; PHS probable ; PHS possible ; et PHS peu probable</li> <li>- Les résultats de l'utilisation de la radiologie pour le diagnostic PHS ne sont pas assez spécifiques</li> <li>- Utilisation du LBA : le ratio CD4/CD8 n'est pas spécifique et ne permet pas de conclure à une PHS</li> <li>- Importance d'identifier la cause, l'agent responsable en obtenant un</li> </ul>

Tableau 1. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>passé détaillé de l'exposition environnementale du patient (habitat, travail etc.) à l'aide d'un questionnaire standardisé + déterminer les IgGs à l'aide du test ELISA</p> <p><b>3. Traitement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eviction antigénique et corticostéroïdes si besoin</li> <li>- Possibilité d'utiliser des biomarqueurs du LBA et du sang périphérique pour le diagnostic de la PHS</li> <li>- Possibilité d'utiliser les signatures moléculaires à partir du LBA et du tissu pulmonaire afin de faire la différence entre PHS et FPI ainsi que d'autres formes de PID ; mais besoin d'évaluer la sensibilité et spécificité de cette approche</li> <li>- Prédisposition génétique : très peu de données sur les gènes liés à la PHS, mais serait très utile</li> <li>- Très peu d'essais cliniques concernant les traitements PHS ; nécessité de mettre en place des études</li> </ul>

\* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

## 2 Etudes cliniques

Tableau 2. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Kokkarinen JI et al. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. The American review of respiratory disease. 1992;145(1):3-5. Finlande	Déterminer l'effet d'un traitement par corticostéroïdes chez des patients atteints de maladie du poumon de fermier	Mise en place d'une étude double aveugle contrôlée, versus placebo, randomisée sur 5 ans de suivi. Tous les patients inclus dans l'étude respectaient les critères diagnostiques suivants : 3 critères majeurs : - exposition à un antigène - symptômes compatibles avec ceux de la maladie du poumon du fermier - présence d'infiltrats pulmonaires sur les radiographies thoraciques compatibles avec la maladie du poumon du fermier	Patients <b>adultes</b> présentant une maladie du poumon du fermier entre 1977 et 1980 à l'hôpital universitaire central de Kuopio, en Finlande.	Les patients ont reçu de façon aléatoire soit du prednisolone oral (n=20) soit du placebo (n=16) pendant 8 semaines en diminuant les doses au fur-et-à-mesure des semaines. Une spirométrie et des mesures de capacité de DLCO et PaO2 ont été effectués pour le diagnostic ainsi qu'à M1, M3, M6, et M12. Ratio VEMS/CVF mesuré avec un spiromètre à eau.		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 36 patients inclus dans l'étude</li> <li>- La PaO2 était plus basse dans le groupe placebo que dans le groupe corticostéroïdes</li> <li>- Pas de différence significative de la fonction respiratoire entre les 2 groupes après 5 ans de suivi</li> <li>- Parmi les patients du groupe corticostéroïdes, 3 ont eu une rechute de la maladie, 2 en ont eu 2 et 1 patient en a eu 3.</li> </ul> <p><b>&gt;&gt; Le traitement le plus efficace pour la maladie du poumon de fermier est l'éviction antigénique. L'utilisation des corticostéroïdes ne doit pas se substituer à l'éviction antigénique</b></p> <p><b>&gt;&gt; L'étude montre que les corticostéroïdes accélèrent la guérison des formes aiguës de la maladie mais n'ont pas d'effet bénéfique à long terme. Cependant, une étude précédente a montré que les corticostéroïdes diminuaient les risques d'évolution vers une fibrose pulmonaire et auraient donc un effet bénéfique à long terme</b></p>

Tableau 2. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
		<p>Autres critères :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Râles crépitants des bases;</li> <li>- Altération de la capacité de diffusion pulmonaire</li> <li>- Désaturation de repos ou d'effort</li> <li>- Syndrome restrictif aux EFR</li> <li>- Anomalies histologiques compatibles avec la maladie à la biopsie pulmonaire;</li> <li>- Test de provocation positif</li> </ul> <p>Les patients étaient considérés atteints de la maladie du poumon de fermier s'ils présentaient tous les critères majeurs et au moins 2 des critères additionnels.</p>				<p>&gt;&gt; Les rechutes de la maladie étaient plus fréquentes dans le groupe corticostéroïdes que dans le groupe placebo.</p> <p>&gt;&gt; L'utilisation de corticostéroïdes serait donc utile à court terme dans les cas sévères afin d'accélérer la guérison mais leur effet bénéfique sur la diminution de la récurrence de la maladie n'est pas encore claire et nécessite d'autres études.</p>
Lynch DA et al. Pediatric diffuse lung disease: diagnosis and classification	Evaluer la précision diagnostique des PID de l'enfant	Critères d'inclusion : patients présentant une PID chronique entre 1990 et 1996 ayant eu	20 enfants inclus présentant une PID, âgés de 1 à 16 ans (âge moyen :	Tous les patients ont eu une radiographie pulmonaire ainsi qu'une TDM haute résolution		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Radiographie pulmonaire</b> : la qualité de l'image a été jugée excellente dans 53% des cas ; bonne dans 23% et limite dans 18% des cas.</li> <li>- <b>TDM haute résolution</b> : la qualité de</li> </ul>

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
using high-resolution CT. American journal of roentgenology. 1999;173(3):713-8. USA	par TDM haute résolution	une TDM haute résolution et ayant eu un diagnostic confirmé par biopsie pulmonaire. Les radiographies pulmonaires ont été examinées indépendamment de ceux de la TDM par 2 radiologues experts dans les PID de l'adulte. La qualité des images radiographiques obtenues a été évaluée comme excellente, bonne, limite, ou non acceptable. Utilisation de test de Fisher pour la comparaison radiographie pulmonaire/TDM haute résolution	9,3 +/- 4,8 ans) ; 7 filles et 13 garçons. Durée moyenne des symptômes : 29 mois			l'image a été jugée excellente dans 53% des cas ; bonne dans 33% et limite dans 10% des cas. - Les résultats de la TDM haute résolution ont permis de poser un diagnostic confirmé (degré de confiance élevé) dans 63% des cas contre 13% avec la radiographie pulmonaire. - 5 catégories de maladies ont pu être identifiées grâce à la TDM haute résolution dont la PHS - <b>10 cas de PHS et tous ont été correctement diagnostiqués grâce à la TDM</b>  <b>&gt;&gt; La TDM haute résolution permet d'identifier différents types de PID, et de poser un diagnostic spécifique avec un indice de confiance plus élevée que la radiographie pulmonaire</b>  <b>&gt;&gt; La précision de diagnostic du TDM haute résolution était de 56% dans cette étude, versus de 80 à 90% dans la plupart des études utilisant cette méthode chez l'adulte. Ceci peut s'expliquer par une diversité de PID plus importante chez les enfants que chez les adultes.</b>
Lacasse Y et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. American journal of respiratory and	Identifier des critères diagnostiques et développer un algorithme diagnostique des	Cohorte prospective multicentrique comprenant des patients suspects d'être atteints d'une PHS aiguë, subaiguë	Patients <b>adultes</b> recrutés dans 7 pays et âgés de plus de 18 ans	Evaluation clinique des patients : EFR, gaz du sang, identification de précipitines soit par ELISA soit par électrophorèse		- 661 patients inclus dans l'étude (56% de femmes, âge moyen : 55 ans) - Les données des 400 premiers patients (116 PHS, 284 non PHS) ont permis de développer la méthode de prédiction ; les 261 patients suivants (83 PHS, 178

Tableau 2. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
critical care medicine. 2003;168(8):952-8 Mexique, Allemagne, Canada, France, Japon, Espagne et Finlande	PHS	<p>ou chronique.</p> <p>Critères d'exclusions :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suspicion de sarcoïdose de stade 1</li> <li>- Antécédent de PHS</li> <li>- Autre PID connue</li> </ul> <p>Les critères diagnostiques ont été élaborés en se basant sur une revue de la littérature et des consultations d'experts.</p> <p>Lors de la première évaluation clinique, les patients étaient classés en 2 groupes : PHS ou non PHS selon un formulaire standard.</p> <p>Le diagnostic final reposait sur les résultats du LBA, de la TDM et si besoin d'autres examens.</p> <p>Si absence de diagnostic, une biopsie pulmonaire était proposée.</p>				<p>non PHS) ont permis de valider le modèle</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le diagnostic final a nécessité une biopsie pulmonaire chez 73 patients avec PHS (37%) et chez 156 patients sans PHS (34%)</li> <li>- <b>Identification de 6 facteurs de prédiction par régression logistique :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• exposition à un antigène responsable connu</li> <li>• anticorps présents contre l'antigène concerné</li> <li>• périodes répétées de symptômes typiques</li> <li>• crépitations respiratoires à l'examen physique</li> <li>• symptômes déclarés 4 à 8h après exposition</li> <li>• perte de poids</li> </ul> </li> <li>- L'AUC était de 0,93 (CI : 0,90-0,95)</li> <li>- Le seuil donnant le compromis le plus approprié entre la spécificité et la sensibilité était une probabilité de 45%. A cette probabilité, la sensibilité trouvée via l'aire de la courbe ROC était de 86% (95% CI : 0,70-0,92) et la spécificité était de 86% (95% CI : 0,81-0,90)</li> </ul> <p>&gt;&gt; Cette méthode simple de prédiction permet d'aider le clinicien dans le diagnostic en donnant une estimation de la probabilité d'une PHS aiguë, subaiguë ou chronique en évitant les méthodes invasives.</p>

<b>Tableau 2. Etudes cliniques</b>						
<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
		Les patients avec des séquelles inactives, fibrotiques ou emphysémateuses tardives de PHS ont été classés en tant que non-PHS				
Ratjen F et al. Bronchoalveolar lavage fluid findings in children with hypersensitivity pneumonitis. The European respiratory journal. 2003;21(1):144-8. Allemagne	Evaluer l'intérêt du LBA dans le diagnostic de la PHS pédiatrique	Valeur du LBA pour le diagnostic de la PHS chez les adultes : lymphocytose avec diminution du ratio CD4/CD8. Cette étude pédiatrique a été réalisée pendant la phase aiguë de la maladie avant de débiter le traitement anti-inflammatoire. La cytologie du LBA a été réalisée en aveugle.	9 enfants âgés de 6 à 15 ans admis à l'hôpital universitaire des enfants à Berlin entre 1996-1999 pour cause de fatigue, toux et dyspnée d'effort depuis 3 à 8 semaines	Le LBA a été effectué par bronchoscope flexible. Tous les patients ont reçu des corticoïdes et ont retrouvé une fonction pulmonaire normale		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les radiographies du thorax ont toutes révélé un syndrome réticulo-nodulaires diffus qui a été confirmé par les résultats du TDM</li> <li>- Chez tous les patients, une saturation &lt; 90% était observée à l'effort</li> <li>- Le LBA n'a pas entraîné d'effets secondaires chez les patients en dehors d'une augmentation de la toux pendant les 3 premières heures</li> <li>- Les LBA des PHS ont retrouvé une hypercellularité (p=0,0004)</li> <li>- Les patients avec PHS présentaient une lymphocytose plus élevée comparée à ceux sans PHS (80% vs. 12,5% respectivement, p&lt;0,0001).</li> <li>- Des macrophages spumeux ont été retrouvés chez tous les patients PHS (médiane : 30%) ; augmentation des neutrophiles chez les patients PHS (3,3 vs 0,9% p=0,015) ; augmentation significative des éosinophiles chez 5 patients PHS comparé au groupe non PHS (médiane 2,52 vs 0,4% p=0,001) ; pas de différence des mastocytes</li> <li>- 8 patients PHS sur 9</li> </ul>

<b>Tableau 2. Etudes cliniques</b>						
<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
						<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le ratio CD4/CD8 était le même chez les patients PHS et non-PHS (p=0,59) ;</li> <li>- 7 patients sur les 8 PHS présentaient un pourcentage élevé de lymphocytes exprimant HLA DR</li> </ul> <p>&gt;&gt; Cette étude montre qu'une lymphocytose au LBA est toujours présente chez les patients PHS durant la phase aiguë</p> <p>&gt;&gt; Contrairement aux adultes, le ratio CD4/CD8 est « normal » chez les enfants PHS</p> <p>&gt;&gt; L'expression de HLA-DR peut être un argument supplémentaire pour le diagnostic de PHS puisqu'une augmentation de son expression a été retrouvée dans la majorité des cas de PHS</p> <p>&gt;&gt; importance de l'interrogatoire (expositions passées) ; la biopsie pulmonaire est en général réservée aux cas qui ne répondent pas aux critères cliniques de PHS</p> <p>&gt;&gt; Le LBA est moins invasif que la biopsie pulmonaire et peut servir au suivi de l'évolution de la maladie.</p>
Griese M et al. Incidence and classification of	Evaluer l'incidence, la classification, la	Entre 2005 et 2006 Inclusion :	Tous les nouveaux cas de DPLD, récemment	Un questionnaire a été élaboré et donné à tous les patients (sexe, âge, âge au		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 56 patients inclus</li> <li>- Taux de réponse au questionnaire : 97%</li> </ul>

Tableau 2. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
pediatric diffuse parenchymal lung diseases in Germany. Orphanet J Rare Dis. 2009 ; 4 :26 Allemagne	prise en charge clinique et l'évolution des pneumopathies parenchymateuses diffuses (DPLD) pédiatriques à partir de l'unité de surveillance des maladies rares pédiatriques allemandes (ESPED)	Nouveau-nés (> 36 semaines de grossesse) et < 17 ans	diagnostiqués	diagnostic, ethnique, consanguinité, histoire familiale, âge gestationnel à la naissance et problème respiratoire durant la période néonatale, signes et symptômes pulmonaires, perte de poids, résultats des tests diagnostiques		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 38/56 atteints de DPLD et inclus dans la population d'étude finale</li> <li>- Incidence des DPLD : 1,32 par million d'enfants par an (IC= [0,92-1,81]).</li> <li>- La majorité de ces enfants ont été diagnostiqués durant leur première année de vie.</li> <li>- Pour 6 patients sur les 12 ayant eu des symptômes pendant la période néonatale, le questionnaire a permis d'orienter le diagnostic vers une cause génétique</li> <li>- 10 patients sur les 12 présentant des symptômes durant la période néonatale ont été ventilés ; parmi ceux qui ont reçu du surfactant exogène, la réponse était favorable dans 60% des cas</li> <li>- <b>11 de cas de PHS (19%)</b></li> <li>- Chez pratiquement tous les patients, les corticostéroïdes ont été essayés avec une réponse favorable dans 90% des cas</li> <li>- Mortalité <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalité moyenne : 13%</li> <li>• Mortalité des enfants ayant présenté des symptômes dans la 1<sup>ère</sup> année de vie : 30%</li> </ul> </li> </ul> <p>&gt;&gt; Les maladies génétiques du surfactant se manifestent le plus souvent dans la petite enfance et plus particulièrement durant la période néonatale contrairement aux maladies causées par</p>

<b>Tableau 2. Etudes cliniques</b>						
<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
						<p><b>des facteurs exogènes comme les PHS qui surviennent plus tard pendant l'enfance et dans l'adolescence</b></p> <p><b>&gt;&gt; Nécessité d'une classification des DPLD et de développer les méthodes de diagnostic</b></p>
<p>Buchvald F et al. Frequency, treatment, and functional outcome in children with hypersensitivity pneumonitis. Pediatric pulmonology. 2011 ; 46(11) : 1098-107 Danemark</p>	<p>Recueillir des données sur la fréquence de la PHS ainsi que sur les traitements existants notamment la methylprednisolone IV en bolus</p>	<p>Etude monocentrique rétrospective observationnelle utilisant la base de données de l'hôpital universitaire de Copenhague. Critères d'inclusion : tous les nouveaux cas de PID pédiatriques admis à l'hôpital entre 1998 et 2009. Chaque mois, tous les enfants de l'étude avaient une visite de contrôle</p>	<p>73 enfants danois présentant des signes cliniques et radiologiques de PID</p>	<p>Les lames histologiques des biopsies pulmonaires effectuées chez les enfants suspectés PHS ont été examinées</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 19 cas de PHS confirmée</li> <li>- Incidence de la PHS : 2/an et prévalence de 4/1 000 000</li> <li>- Age moyen à l'apparition des symptômes: 9,05 ans</li> <li>- Age moyen au diagnostic (biopsie pulmonaire) : 9,9 ans</li> <li>- Parmi les 19 cas de PHS confirmée, la moyenne était de 15 bolus de 3 jours/mois de methylprednisolone par voie IV mais dans 92% des cas, une corticothérapie orale adjuvante était nécessaire.</li> <li>- Amélioration significative de la fonction pulmonaire, DLco et DLco/VA après 3 et 6 mois de traitement par rapport aux valeurs initiales (p&lt;0,05) chez tous les patients</li> <li>- Dans la majorité des cas, le traitement mensuel de methylprednisolone a bien été toléré (effets secondaires : migraines, sauts d'humeur)</li> </ul> <p><b>&gt;&gt; Le traitement des PHS a été principalement des bolus IV de</b></p>

Tableau 2. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<b>methylprednisolone mais dans les cas de PHS sévères, un traitement oral par prednisolone ou d'autres immunosuppresseurs a été nécessaire en interbolus</b>
Nathan N et al. A National internet-linked based database for pediatric interstitial lung disease : the french network. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2012 ; 7 : 40-40 France	Création d'une base de données nationale pour rassembler toutes les données des PID pédiatriques en France	Après accord des parents, les données des patients présentant une PID ont été incluses dans la base de données e-RespiRare : identité, données socio-environnementales, diagnostic étiologique, données génétiques, les visites du patient, ainsi que tous les examens cliniques et paracliniques réalisés pour le diagnostic et/ou le suivi.	Tous les patients de moins de 18 ans présentant un diagnostic de PID chronique en France			<ul style="list-style-type: none"> <li>- La base de données e-RespiRare a été créée en 2008</li> <li>- 217 patients étaient incluables. 12 patients ont été exclus car le diagnostic de PID n'était pas clairement défini ou les données étaient insuffisantes =&gt; <b>205 patients inclus</b> dans la base de données en 2012</li> <li>- Aucune famille n'a refusé l'intégration des données du patient dans la base</li> <li>- Le sexe-ratio est de 0,9 garçons/filles.</li> <li>- Age moyen au diagnostic : 1,5 an [0-16,9]</li> <li>- Durée moyenne de suivi de patient dans la base de données : 2,9 ans [0-17,2]</li> <li>- Dans 72,7% des cas de PID, l'étiologie était connue : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 36 cas de pathologie du surfactant</li> <li>• 23 cas d'hémosidérose avec une prédominance chez les filles (18 vs 5 garçons : l'âge moyen au diagnostic était de 4,8 ans [0,7-14].</li> <li>• 21 cas de granulomatose : sexe-ratio : 1garçon/fille et âge moyen au diagnostic était de 9,4 ans</li> <li>• 20 cas de protéinose alvéolaire</li> <li>• <b>5 cas de PHS (2,4%)</b></li> </ul> </li> </ul>

Tableau 2. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<ul style="list-style-type: none"> <li>• 44 cas d'autres pathologies (maladies infectieuses, métaboliques etc.)</li> <li>- 56 patients n'avaient pas de diagnostic ; sex-ratio : 1/1 et l'âge moyen au diagnostic était de 0,7 ans [0-16,4]</li> </ul> <p>&gt;&gt; Les PHS représentaient 2,4% des PID de l'enfant avec un âge moyen au diagnostic de 10,6 ans</p> <p>&gt;&gt; Les auteurs confirment la nécessité d'une base de données centralisée</p> <p>&gt;&gt; La standardisation, l'interopérabilité ainsi que la qualité des données restent un défi</p>
Griese M et al. Hypersensitivity pneumonitis: lessons for diagnosis and treatment of a rare entity in children. Orphanet journal of rare diseases 2013 ; 8 :121 Allemagne	Décrire les méthodes de diagnostic ainsi que le traitement des PHS et les comparer aux recommandations actuelles	Utilisation des données de l'unité de surveillance des maladies rares pédiatriques allemande (ESPED) pour cibler les PID Analyse rétrospective. Critère d'éligibilité : - PHS récemment identifiée - Diagnostic certain de PHS basé sur les critères de Schuyler et al. 1997	11 enfants atteints de PHS identifiés entre 2005 et 2006 + 12 en 2007 => 23 enfants atteints de PHS inclus dans l'étude	17 enfants ont subi une bronchoscopie avec LBA, et 13 enfants ont eu une TDM. Des biopsies pulmonaires ont été réalisées chez 6 enfants		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 23 enfants inclus dans l'étude</li> <li>- Age moyen au diagnostic : 10 ans</li> <li>- Symptômes : nausée, toux chronique, dyspnée de repos, cyanose, perte de poids</li> <li>- <b>Méthode diagnostique :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Interrogatoire :</b> oiseaux ou plumes de duvet (69,6%), champignons seuls (13%), oiseaux + champignons (13%) et pour 1 cas, l'agent responsable n'a pu être identifié par interrogatoire</li> <li>• <b>Résultats biologiques :</b> 65,2% des enfants présentaient des IgG positives (oiseaux, plumes de duvet ou champignons). Faible spécificité des anticorps IgG</li> </ul> </li> </ul>

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
		- Pas de corticostéroïdes au moment du diagnostic				<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fonction pulmonaire</b> : syndrome restrictif sévère chez tous les enfants de l'étude</li> <li>• <b>TDM</b> : opacités nodulaires caractéristiques dans 96% des cas ; 75% d'opacité linéaires et 73% d'opacités en verre dépoli</li> <li>• <b>Biopsie pulmonaire</b> : inflammation légère à importante (6/6) ; granulomes histiocytaires avec histiocytose multinucléée des cellules géantes + bronchiolite lymphocytaire et nodules lymphoïdes dans la paroi bronchique ainsi que de nombreux lymphocytes intraépithéliaux (3/6)</li> </ul> <p>- 20 enfants ont été traités avec des corticostéroïdes</p> <p>&gt;&gt; <b>Malgré des symptômes caractéristiques, le diagnostic de la PHS est souvent retardé. L'éviction antigénique n'est pas toujours strictement réalisée. Un traitement prolongé et à fortes doses de corticostéroïdes est souvent utilisé. Dans la majorité des cas, les PHS pédiatriques sont dues aux expositions à des allergènes d'oiseaux et de champignons.</b></p>
Soares JJ et al. Childhood interstitial lung diseases: an 18-year retrospective	Etudier les données épidémiologiques des PID pédiatriques et	Analyse rétrospective sur 18 ans : revue de tous les enfants atteints de PID à l'hôpital Vanderbilt de	Enfants de moins de 18 ans atteints de PID admis à l'hôpital Vanderbilt	Revue des données disponibles et analyses des moyens de confirmation du diagnostic		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 93 cas identifiés entre 1994 et 2011 dont 91,4% classifiables</li> <li>- 89,2% des cas ont eu une TDM</li> <li>- 68,8% des cas ont eu une biopsie pulmonaire</li> </ul>

<b>Tableau 2. Etudes cliniques</b>						
<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
analysis. Pediatrics. 2013;132(4):684-91 USA	décrire leur prise en charge actuelle	1994 à 2011 et classification selon Deutsch et al. Cas diagnostiqués selon la CIM-9. Revue des données cliniques, imageries et biopsies pulmonaires disponibles et accessibles dans la base de données.				<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les 4 diagnostics les plus fréquents : <ul style="list-style-type: none"> <li>• maladies systémiques (24.7%)</li> <li>• PID de l'immunodéprimé (24,7%)</li> <li>• pneumonies chroniques du nourrisson (22,6%)</li> <li>• hyperplasies des cellules neuroendocrines du nourrisson (8,6%)</li> </ul> </li> <li>- <b>2 cas de PHS</b></li> </ul> <p>&gt;&gt; <b>L'analyse rétrospective a permis de reconnaître et de confirmer les différentes formes de PID pédiatriques récemment décrites</b></p> <p>&gt;&gt; <b>Les PHS représentaient 2,1% des PID</b></p>
Asai N, et al. Familial Summer-type Hypersensitivity Pneumonitis: A Review of 25 Families and 50 Cases in Japan. Internal medicine 2016;55(3):279-83. Japan	Présentation de cas de « fièvre d'été » familiale	Présentation de 2 cas de PHS familiale (2 familles) et utilisation des données de 48 patients japonais (23 familles) atteints de PHS de 1982 à 2011	Cas adultes et pédiatriques de PHS au Japon			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les 2 patients (cas détaillés) vivaient dans une maison insalubre et humide ; tous les 2 positifs pour les anticorps anti-<i>T.asahii</i></li> <li>- L'étude globale a inclus 50 patients : 22 hommes (44%) et 28 femmes (56%) avec un âge moyen de 33,5 +/- 18 ans ; 18 patients étaient âgés de moins de 20 ans. 13% étaient fumeurs</li> <li>- Toutes les familles vivaient dans des maisons japonaises traditionnelles humides en bois</li> <li>- 84% des patients ont déclenché la maladie entre Juillet et Septembre au Japon. Une fois le premier cas de la famille atteint, tous les autres membres de la famille ont déclaré la PHS dans</li> </ul>

<b>Tableau 2. Etudes cliniques</b>						
<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
						<p>les 2 mois suivants</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 90% des patients PHS souffraient de toux, fièvre et dyspnée. Tous les patients avaient une maison en bois d'âge moyenne 20,4 ans</li> <li>- Incidence de la PHS élevée parmi les femmes au foyer et les non-fumeurs</li> <li>- 50% des patients ont reçu un traitement par corticostéroïdes et l'autre moitié n'a nécessité aucun traitement</li> <li>- 40% des patients ont dû déménager</li> </ul> <p>&gt;&gt; la prévalence de la PHS serait moins importante chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Une hypothèse serait que les fumeurs auraient plus de macrophages alvéolaires, permettant une meilleure élimination des moisissures.</p> <p>&gt;&gt; Prévalence de PHS plus élevée chez les femmes que chez les hommes ?</p> <p>&gt;&gt; Possibilité d'une prédisposition génétique HLA (HLA-A2 et DR9) ?</p>

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
Sisman Y et al. Pulmonary function and fitness years after treatment for hypersensitivity pneumonitis during childhood. Pediatric pulmonology. 2016;51(8):830-7. Danemark	Déterminer l'évolution de la fonction respiratoire ainsi que la forme physique de patients avec un antécédent de PHS	Etude de suivi « cross-sectional » avec inclusion de données longitudinales de patients ayant présenté une PHS dans l'enfance, diagnostiquée par biopsie pulmonaire et par TDM. Le questionnaire « respiratoire St George » a été utilisé pour mesurer la qualité de vie (QoL) respiratoire. Utilisation du « registre de l'Université de l'hôpital de Copenhague » entre Janvier 2000 et Décembre 2012.	Enfants et jeunes adultes ayant présenté une PHS et âgés de 6 à <16 ans au diagnostic	Les EFR ont comporté une spirométrie, un test de provocation bronchique, une mesure de la capacité de diffusion du CO, une pléthysmographie ainsi qu'une mesure de la VO2 max		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 22 patients évalués</li> <li>- La mesure des volumes pulmonaires était anormale dans 47,4% des cas comparé au test de spirométrie qui lui n'était pas normal dans seulement 9,1% des cas</li> <li>- La capacité de diffusion et la pléthysmographie n'étaient pas normales dans 40,9% et 13,6% des patients respectivement</li> <li>- La VO2 max n'était pas normale dans 11% des cas</li> <li>- Il n'y avait pas de différence entre les résultats de fin de traitement et les résultats de fin de suivi</li> <li>- Pas d'association retrouvée entre les premiers signes de la maladie (âge, agents étiologiques etc.) et les risques de rechute ou d'altération de la fonction respiratoire à long terme, ou encore à la tolérance à l'effort</li> </ul> <p><b>&gt;&gt; Chez la majorité des patients avec un antécédent de PHS, les volumes pulmonaires n'étaient pas normaux contrairement à la spirométrie. Tous les autres tests étaient légèrement en dessous des valeurs attendues mais sans différence significative.</b></p>

### 3 Annexes

#### 3.1 Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

##### Recherche documentaire

Sources consultées	PubMed / Société Française de Pédiatrie / American Thoracic Society / European Respiratory Society / British Thoracic Society / Haute Autorité de Santé / Légifrance / Orphanet
Période de recherche	1983 - 2017
Langues retenues	Français / Anglais
Mots clés utilisés	PHS / PID / DPLD / ChildEU / ILD / Poumon de fermier / Fièvre d'été
Nombre d'études recensées	Bibliographie totale = 98 Bibliographie du texte du PNDS = 50
Nombre d'études retenues	Argumentaire = 15

##### Critères de sélection des articles

Du fait de la rareté de la pathologie, tous les articles pertinents ont été sélectionnés. Les études publiées dans des revues à comité de lectures ont été retenues (hors cas cliniques).

## 3.2 Annexe 2. Liste des participants

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

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

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

### Relecteurs

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

### Déclarations d'intérêt

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

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

### **Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire**

- Une réunion physique : Journée annuelle RespiRare janvier 2019 / Journée annuelle RespiFIL mars 2019
- Une réunion web conférence
- Relances par mails et appels téléphoniques

## 4 Références bibliographiques

### 4.1 Références de l'argumentaire

1. Asai N, Kaneko N, Ohkuni Y, Aoshima M, Kawamura Y. Familial Summer-type Hypersensitivity Pneumonitis: A Review of 25 Families and 50 Cases in Japan. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2016; 55(3):279-83.
2. Buchvald F, Petersen BL, Damgaard K, Deterding R, Langston C, Fan LL, et al. Frequency, treatment, and functional outcome in children with hypersensitivity pneumonitis. *Pediatric pulmonology*. 2011; 46(11):1098-107.
3. Fan LL. Hypersensitivity pneumonitis in children. *Current opinion in pediatrics*. 2002;14(3):323-6.
4. Griese M, Haug M, Brasch F, Freihorst A, Lohse P, von Kries R, et al. Incidence and classification of Pediatric diffuse parenchymal lung diseases in Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:26.
5. Griese M, Haug M, Hartl D, Teusch V, Glockner-Pagel J, Brasch F. Hypersensitivity pneumonitis: lessons for diagnosis and treatment of a rare entity in children. *Orphanet journal of rare diseases*. 2013;8:121.
6. Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *The American review of respiratory disease*. 1992;145(1):3-5.
7. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(8):952-8.
8. Lynch DA, Hay T, Newell JD, Jr., Divgi VD, Fan LL. Pediatric diffuse lung disease: diagnosis and classification using high-resolution CT. *AJR American journal of roentgenology*. 1999;173(3):713-8.
9. Nathan N, Taam RA, Epaud R, Delacourt C, Deschildre A, Reix P, et al. A national internet-linked based database for pediatric interstitial lung diseases: the French network. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Jun 15;7:40.
10. Ratjen F, Costabel U, Griese M, Paul K. Bronchoalveolar lavage fluid findings in children with hypersensitivity pneumonitis. *The European respiratory journal*. 2003; 21(1):144-8.
11. Sisman Y, Buchvald F, Blyme AK, Mortensen J, Nielsen KG. Pulmonary function and fitness years after treatment for hypersensitivity pneumonitis during childhood. *Pediatric pulmonology*. 2016;51(8):830-7.

12. Soares JJ, Deutsch GH, Moore PE, Fazili MF, Austin ED, Brown RF, Sokolow AG, Hilmes MA, Young LR. Childhood interstitial lung diseases: an 18-year retrospective analysis. *Pediatrics*. 2013;132(4):684-91.
13. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;196(6):680-9.
14. Vece TJ, Fan LL. Interstitial Lung Disease in Children Older Than 2 Years. *Pediatric allergy, immunology, and pulmonology*. 2010;23(1):33-41.
15. Venkatesh P, Wild L. Hypersensitivity pneumonitis in children: clinical features, diagnosis, and treatment. *Paediatric drugs*. 2005;7(4):235-44.

## 4.2 Bibliographie totale

- Aebischer CC, Frey U, Schoni MH. Hypersensitivity pneumonitis in a five-year-old boy: an unusual antigen source. *Pediatr Pulmonol*, 2002; 33: 77-8.
- Allen DH, Basten A, Williams GV, Woolcock AJ. Familial hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med*, 1975; 59: 505-14.
- Ando M, Hirayama K, Soda K, Okubo R, Araki S, Sasazuki T. HLA-DQw3 in Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis induced by *Trichosporon cutaneum*. *Am Rev Respir Dis*, 1989; 140: 948-50.
- Andronikou S, Goussard P, Gie RP. Not all children with nodular interstitial lung patterns in South Africa have TB-A rare case of paediatric "Bird Fanciers' disease". *Pediatr Pulmonol*, 2011; 46: 1134-6.
- Asai N, Kaneko N, Ohkuni Y, Aoshima M, Kawamura Y. Familial Summer-type Hypersensitivity Pneumonitis: A Review of 25 Families and 50 Cases in Japan. *Intern Med*, 2016; 55: 279-83.
- Bromley S, Vizcaya D. Pulmonary hypertension in childhood interstitial lung disease: A systematic review of the literature. *Pediatr Pulmonol*, 2017; 52: 689-698.
- Buchvald F, Petersen BL, Damgaard K, Deterding R, Langston C, Fan LL, Deutsch GH, Dishop MK, Kristensen LA, Nielsen KG. Frequency, treatment, and functional outcome in children with hypersensitivity pneumonitis. *Pediatr Pulmonol*, 2011; 46: 1098-107.
- Bureau MA, Fecteau C, Patriquin H, Rola-Pleszczynski M, Masse S, Begin R. Farmer's lung in early childhood. *Am Rev Respir Dis*, 1979; 119: 671-5.
- Cardoso J, Carvalho I. The value of family history in the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in children. *J Bras Pneumol*, 2014; 40: 183-7.

- Ceviz N, Kaynar H, Olgun H, Onbas O, Misirligil Z. Pigeon breeder's lung in childhood: is family screening necessary? *Pediatr Pulmonol*, 2006; 41: 279-82.
- Chandra S, Jones HE. Pigeon fancier's lung in children. *Arch Dis Child*, 1972; 47: 716-8.
- Charpin D, Baden R, Bex V, Bladt S, Charpin-Kadouch C, Keimeul C, et al. Environmental home inspection services in Western Europe. *Environ Health Prev Med*. 2011 Mar;16(2):73-9.
- Chelabi R, Soumagne T, Guillien A, Puyraveau M, Eberst G, Dalphin ML, Vieux R, Dalphin JC, Degano B. Dans la mucoviscidose, un indice de clairance pulmonaire élevé est associé à des anomalies de fonction pulmonaire à l'exercice chez des adolescents avec spirométrie normale. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2017; 34: A32.
- Chiron C, Gaultier C, Boule M, Grimfeld A, Girard F. Lung function in children with hypersensitivity pneumonitis. *Eur J Respir Dis*, 1984; 65: 79-91.
- Clement A. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur Respir J*, 2004; 24: 686-97.
- Cron RQ, Sherry DD, Wallace CA. Methotrexate-induced hypersensitivity pneumonitis in a child with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*, 1998; 132: 901-2.
- Cunningham AS, May JJ, Fink JN. Farmer's lung in a 10-year-old boy. *N Y State J Med*, 1985; 85: 658-60.
- Dalphin J-C, Gondouin A. Rare Causes and the Spectrum of Hypersensitivity Pneumonitis. In: Cottin V, Cordier J-F, Richeldi L, ed.^eds., *Orphan Lung Diseases: A Clinical Guide to Rare Lung Disease*. Springer London: London, 2015; pp. 457-472.
- Dinda P, Chatterjee SS, Riding WD. Pulmonary function studies in bird breeder's lung. *Thorax*, 1969; 24: 374-8.
- Dinwiddie R, Sharief N, Crawford O. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Pulmonol*, 2002; 34: 23-9.
- du Marchie Sarvaas GJ, Merkus PJ, de Jongste JC. A family with extrinsic allergic alveolitis caused by wild city pigeons: A case report. *Pediatrics*, 2000; 105: E62.
- Embil J, Warren P, Yakrus M, Stark R, Corne S, Forrest D, Hershfield E. Pulmonary illness associated with exposure to Mycobacterium-avium complex in hot tub water. Hypersensitivity pneumonitis or infection? *Chest*, 1997; 111: 813-6.
- Eisenberg JD, Montanero A, Lee RG. Hypersensitivity pneumonitis in an infant. *Pediatr Pulmonol*, 1992; 12: 186-90.

- El-Hefny A, Ekladios EM, El-Sharkawy S, El-Ghadban H, El-Heneidy F, Frankland AW. Extrinsic allergic bronchiolo-alveolitis in children. *Clin Allergy*, 1980; 10: 651-8.
- Fink JN, Ortega HG, Reynolds HY, Cormier YF, Fan LL, Franks TJ, Kreiss K, Kunkel S, Lynch D, Quirce S, Rose C, Schleimer RP, Schuyler MR, Selman M, Trout D, Yoshizawa Y. Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005; 171: 792-8.
- Frealle E, Bex V, Reboux G, Roussel S, Bretagne S. Classical and molecular methods for identification and quantification of domestic moulds. 2017;34(10)(Revue des maladies respiratoires):1124–37.
- Fan LL. Hypersensitivity pneumonitis in children. *Curr Opin Pediatr*, 2002; 14: 323-6.
- Fan LL, Kozinetz CA. Factors influencing survival in children with chronic interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997; 156: 939-42
- Fan LL, Langston C. Chronic interstitial lung disease in children. *Pediatr Pulmonol*, 1993; 16: 184-96.
- Fernandez Perez ER, Swigris JJ, Forssen AV, Tourin O, Solomon JJ, Huie TJ, Olson AL, Brown KK. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*, 2013; 144: 1644-1651.
- Flaherty DK, Braun SR, Marx JJ, Blank JL, Emanuel DA, Rankin J. Serologically detectable HLA-A, B, and C loci antigens in farmer's lung disease. *Am Rev Respir Dis*, 1980; 122: 437-43.
- Fournier E, Tonnel AB, Gosset P, Wallaert B, Ameisen JC, Voisin C. Early neutrophil alveolitis after antigen inhalation in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*, 1985; 88: 563-6.
- Fracchia MS, El Saleeby CM, Murali MR, Sagar P, Mino-Kenudson M. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 9-2013. A 9-year-old boy with fever, cough, respiratory distress, and chest pain. *N Engl J Med*, 2013; 368: 1141-50.
- Grammer LC, Roberts M, Lerner C, Patterson R. Clinical and serologic follow-up of four children and five adults with bird-fancier's lung. *J Allergy Clin Immunol*, 1990; 85: 655-60.
- Grech V, Vella C, Lenicker H. Pigeon breeder's lung in childhood: varied clinical picture at presentation. *Pediatr Pulmonol*, 2000; 30: 145-8.
- Griese M, Haug M, Brasch F, Freihorst A, Lohse P, von Kries R, Zimmermann T, Hartl D. Incidence and classification of pediatric diffuse parenchymal lung diseases in Germany. *Orphanet J Rare Dis*, 2009; 4: 26.

- Griese M, Haug M, Hartl D, Teusch V, Glockner-Pagel J, Brasch F. Hypersensitivity pneumonitis: lessons for diagnosis and treatment of a rare entity in children. *Orphanet J Rare Dis*, 2013; 8: 121.
- Hansell DM, Wells AU, Padley SP, Muller NL. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of individual CT patterns with functional abnormalities. *Radiology*, 1996; 199: 123-8.
- Hariri LP, Mino-Kenudson M, Shea B, Digumarthy S, Onozato M, Yagi Y, Fraire AE, Matsubara O, Mark EJ. Distinct histopathology of acute onset or abrupt exacerbation of hypersensitivity pneumonitis. *Hum Pathol*, 2012; 43: 660-8.
- Haslam PL, Parker DJ, Townsend PJ. Increases in HLA-DQ, DP, DR, and transferrin receptors on alveolar macrophages in sarcoidosis and allergic alveolitis compared with fibrosing alveolitis. *Chest*, 1990; 97: 651-61.
- Herraes I, Gutierrez M, Alonso N, Allende J. Hypersensitivity pneumonitis producing a BOOP-like reaction: HRCT/pathologic correlation. *J Thorac Imaging*, 2002; 17: 81-3.
- Highland KB, Flume PA. A 12-year-old girl with dyspnea and a normal chest radiographic finding. Hypersensitivity pneumonitis. *Chest*, 2001; 120: 1372-6.
- Hodgson MJ, Parkinson DK, Karpf M. Chest X-rays in hypersensitivity pneumonitis: a metaanalysis of secular trend. *Am J Ind Med*, 1989; 16: 45-53.
- Hogan MB, Patterson R, Pore RS, Corder WT, Wilson NW. Basement shower hypersensitivity pneumonitis secondary to *Epicoccum nigrum*. *Chest*, 1996; 110: 854-6.
- Jordan LE, Guy E. Paediatric feather duvet hypersensitivity pneumonitis. *BMJ Case Rep*. 2015 Jun 25;2015.
- Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Hum Pathol*, 2008; 39: 1275-94.
- Keith HH, Holsclaw DS, Jr., Dunskey EH. Pigeon breeder's disease in children. A family study. *Chest*, 1981; 79: 107-10.
- Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis*, 1992; 145: 3-5.
- Korn DS, Florman AL, Gribetz I. Recurrent pneumonitis with hypersensitivity to hen litter. *Jama*, 1968; 205: 114-5.
- Koschel DS, Cardoso C, Wiedemann B, Hoffken G, Halank M. Pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Lung*, 2012; 190: 295-302.

- Krasnick J, Patterson R, Stillwell PC, Basaran MG, Walker LH, Kishore R. Potentially fatal hypersensitivity pneumonitis in a child. *Clin Pediatr (Phila)*, 1995; 34: 388-91.
- Kristiansen JD, Lahoz AX. Riding-school lung? Allergic alveolitis in an 11-year-old girl. *Acta Paediatr Scand*, 1991; 80: 386-8.
- Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, Erkinjuntti-Pekkanen R, Muller N, Colby TV, Schuyler M, Cormier Y, Group HPS. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003; 168: 952-8.
- Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Morell F, Erkinjuntti-Pekkanen R, Mueller NL, Colby TV, Schuyler M, Jomphe V, Cormier Y. Classification of hypersensitivity pneumonitis: a hypothesis. *Int Arch Allergy Immunol*, 2009; 149: 161-6.
- Lynch DA, Hay T, Newell JD, Jr., Divgi VD, Fan LL. Pediatric diffuse lung disease: diagnosis and classification using high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol*, 1999; 173: 713-8.
- Magon P. Reversible lung disease due to abundant use of talcum powder. *Indian J Pediatr*, 2012; 79: 1383.
- McClellan JS, Albers GM, Noyes BE, Sotelo C, Petterchak JA, Knutsen AP. B-lymphocyte aggregates in alveoli from a child with hypersensitivity pneumonitis (bird breeders lung). *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1999; 83: 357-60.
- Miller MM, Patterson R, Fink JN, Roberts M. Chronic hypersensitivity lung disease with recurrent episodes of hypersensitivity pneumonitis due to a contaminated central humidifier. *Clin Allergy*, 1976; 6: 451-62.
- Morell F, Roger A, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Munoz X. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine (Baltimore)*, 2008; 87: 110-30.
- Morisset J, Johannson KA, Vittinghoff E, Aravena C, Elicker BM, Jones KD, Fell CD, Manganas H, Dube BP, Wolters PJ, Collard HR, Ryerson CJ, Ley B. Use of Mycophenolate Mofetil or Azathioprine for the Management of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest*, 2017; 151: 619-625.
- Nacar N, Kiper N, Yalcin E, Dogru D, Dilber E, Ozcelik U, Misirligil Z. Hypersensitivity pneumonitis in children: pigeon breeder's disease. *Ann Trop Paediatr*, 2004; 24: 349-55.
- Nakajima A, Saraya T, Mori T, Ikeda R, Sugita T, Watanabe T, Fujiwara M, Takizawa H, Goto H. Familial summer-type hypersensitivity pneumonitis in Japan: two case reports and review of the literature. *BMC Res Notes*, 2013; 6: 371.

- Nathan N, Taam RA, Epaud R, Delacourt C, Deschildre A, Reix P, et al. A national internet-linked based database for pediatric interstitial lung diseases: the French network. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 Jun 15;7:40.
- O'Connell EJ, Zora JA, Gillespie DN, Rosenow EC, 3rd. Childhood hypersensitivity pneumonitis (farmer's lung): four cases in siblings with long-term follow-up. *J Pediatr.* 1989; 114: 995-7.
- Olesen HV, Thelle T, Moller JC. Childhood hypersensitivity pneumonitis probably caused by cat hair. *Acta Paediatr.* 1998; 87: 811-3.
- Oliveira RK, Pereira CA, Ramos RP, Ferreira EV, Messina CM, Kuranishi LT, Gimenez A, Campos O, Silva CM, Ota-Arakaki JS. A haemodynamic study of pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J.* 2014; 44: 415-24.
- Ostergaard JR. Reversible pulmonary arterial hypertension in a 6-year-old girl with extrinsic allergic alveolitis. *Acta Paediatr Scand.* 1989; 78: 145-8.
- Papp A, Bene Z, Gaspar I, Nagy B, Jr., Kadar L, Marialigeti T, Banfi A, Baktai G, Balla G, Nagy B. Decreased VEGF Level Is Associated with Elevated Ferritin Concentration in Bronchoalveolar Lavage Fluid of Children with Interstitial Lung Diseases. *Respiration.* 2015; 90: 443-50.
- Perez-Padilla R, Salas J, Chapela R, Sanchez M, Carrillo G, Perez R, Sansores R, Gaxiola M, Selman M. Mortality in Mexican patients with chronic pigeon breeder's lung compared with those with usual interstitial pneumonia. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148: 49-53.
- Purtilo DT, Brem J, Ceccaci L, Cassel C, Fitzpatrick AJ. A family study of pigeon breeders' disease. *J Pediatr.* 1975; 86: 569-71.
- Quirce S, Vandenplas O, Campo P, Cruz MJ, de Blay F, Koschel D, Moscato G, Pala G, Raulf M, Sastre J, Siracusa A, Tarlo SM, Walusiak-Skorupa J, Cormier Y. Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper. *Allergy.* 2016; 71: 765-79.
- Ramirez-Venegas A, Sansores RH, Perez-Padilla R, Carrillo G, Selman M. Utility of a provocation test for diagnosis of chronic pigeon Breeder's disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 862-9.
- Ratjen F, Costabel U, Griese M, Paul K. Bronchoalveolar lavage fluid findings in children with hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J.* 2003; 21: 144-8.
- Reboux G, Dalphin JC. [Hypersensitivity pneumonitis: a technical note on precipitins]. *Rev Mal Respir.* 2003; 20: 140-3.

- Reiss JS, Weiss NS, Payette KM, Strimas J. Childhood pigeon breeder's disease. *Ann Allergy*, 1974; 32: 208-12.
- Richerson HB, Bernstein IL, Fink JN, Hunninghake GW, Novey HS, Reed CE, Salvaggio JE, Schuyler MR, Schwartz HJ, Stechschulte DJ. Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. Report of the Subcommittee on Hypersensitivity Pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol*, 1989; 84: 839-44
- Rittner C, Sennekamp J, Mollenhauer E, Rosinger N, Niese D, Luttkenhorst M, Baur MP, Stroehmann I. Pigeon breeder's lung: association with HLA-DR 3. *Tissue Antigens*, 1983; 21: 374-9.
- Rouzet A, Reboux G, Dalphin J-C, Gondouin A, De Vuyst P, Balliau T, et al. An immunoproteomic approach revealed antigenic proteins enhancing serodiagnosis performance of bird fancier's lung. *J Immunol Methods*. 2017;450:58–65.
- Rosal-Sanchez M, Alvarez J, Torres MJ, Mayorga C, Perez J, Blanca M. Pigeon Fancier's Lung after low exposure. *Allergy*, 2002; 57: 649.
- Saltos N, Saunders NA, Bhagwande SB, Jarvie B. Hypersensitivity pneumonitis in a mouldy house. *Med J Aust*, 1982; 2: 244-6.
- Sisman Y, Buchvald F, Blyme AK, Mortensen J, Nielsen KG. Pulmonary function and fitness years after treatment for hypersensitivity pneumonitis during childhood. *Pediatr Pulmonol*, 2016; 51: 830-7.
- Soares JJ, Deutsch GH, Moore PE, Fazili MF, Austin ED, Brown RF, Sokolow AG, Hilmes MA, Young LR. Childhood interstitial lung diseases: an 18-year retrospective analysis. *Pediatrics*, 2013; 132: 684-91.
- Soumagne T, Chardon M-L, Dournes G, Laurent L, Degano B, Laurent F, et al. Emphysema in active farmer's lung disease. 2017 Jun 14; 12(6).
- Stauffer Ettl M, Pache JC, Renevey F, Hanquinet-Ginter S, Guinand S, Barazzone Argiroffo C. Bird breeder's disease: a rare diagnosis in young children. *Eur J Pediatr*, 2006; 165: 55-61.
- Swingler GH. Summer-type hypersensitivity pneumonitis in southern Africa. A report of 5 cases in one family. *S Afr Med J*, 1990; 77: 104-7.
- Temprano J, Becker BA, Hutcheson PS, Knutsen AP, Dixit A, Slavin RG. Hypersensitivity pneumonitis secondary to residential exposure to *Aureobasidium pullulans* in 2 siblings. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007; 99: 562-6.
- Thorshauge H, Fallesen I, Ostergaard PA. Farmer's lung in infants and small children. *Allergy*, 1989; 44: 152-5.
- Tsai E, Couture D, Hughes DM. A pediatric case of pigeon breeder's disease in Nova Scotia. *Can Respir J*, 1998; 5: 507-10.

- Tsanglao WR, Nandan D, Chandelia S, Bhardwaj M. Chronic Hypersensitivity Pneumonia due to Pigeon Breeders Disease. *Indian Pediatr*, 2017; 54: 55-57.
- Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017; 196(6):680-9.
- Vece TJ, Fan LL. Interstitial Lung Disease in Children Older Than 2 Years. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*, 2010; 23: 33-41.
- Venkatesh P, Wild L. Hypersensitivity pneumonitis in children: clinical features, diagnosis, and treatment. *Paediatr Drugs*, 2005; 7: 235-44.
- Vergesslich KA, Gotz M, Kraft D. [Bird breeder's lung with conversion to fatal fibrosing alveolitis]. *Dtsch Med Wochenschr*, 1983; 108: 1238-42.
- Vrielynck S, Mamou-Mani T, Emond S, Scheinmann P, Brunelle F, de Blic J. Diagnostic value of high-resolution CT in the evaluation of chronic infiltrative lung disease in children. *AJR Am J Roentgenol*, 2008; 191: 914-20
- Wolf SJ, Stillerman A, Weinberger M, Smith W. Chronic interstitial pneumonitis in a 3-year-old child with hypersensitivity to dove antigens. *Pediatrics*, 1987; 79: 1027-9.
- Yalcin E, N KI, Gocmen A, Ozcelik U, Dogru D, Misirligil Z. Pigeon-breeder's disease in a child with selective IgA deficiency. *Pediatr Int*, 2003; 45: 216-8.
- Yee WF, Castile RG, Cooper A, Roberts M, Patterson R. Diagnosing bird fancier's disease in children. *Pediatrics*, 1990; 85: 848-52.
- Zacharisen MC, Schlueter DP, Kurup VP, Fink JN. The long-term outcome in acute, subacute, and chronic forms of pigeon breeder's disease hypersensitivity pneumonitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002; 88: 175-82.