

Pathologies respiratoires en milieu agricole : démarche diagnostique et de prévention en exploitation agricole

Professeur Bruno DEGANO

Service Hospitalier Universitaire Pneumologie Physiologie
CHU Grenoble Alpes
Université Grenoble Alpes

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

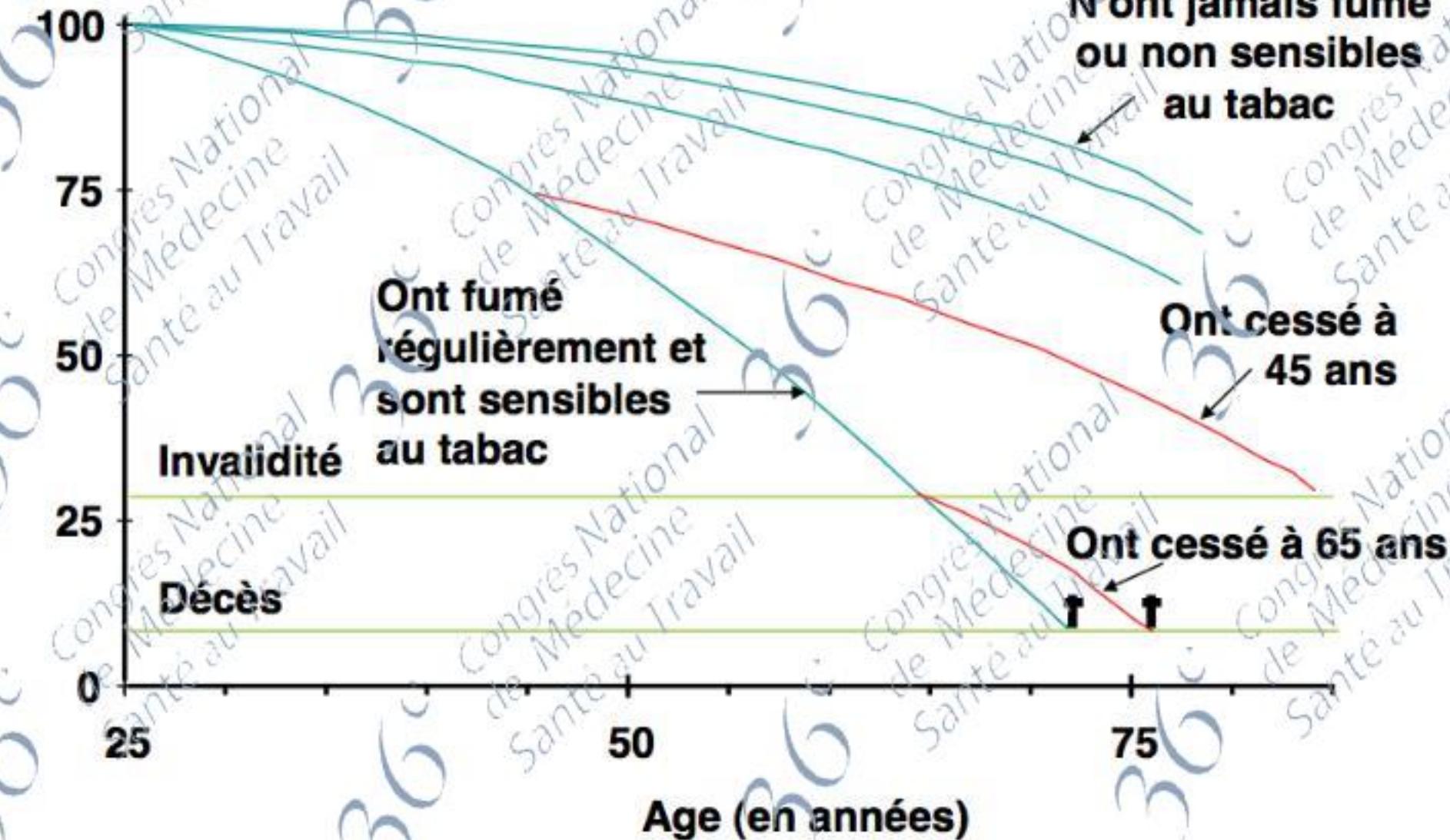
- C'est une maladie qui peut être prévenue et traitée
- Elle est caractérisée par
 - Des symptômes chroniques
 - Une obstruction chronique des voies aériennes
 - Non complètement réversible
 - Habituellement progressive
- Elle est le plus souvent la conséquence de l'inhalation de substances toxiques
 - Avec une réaction inflammatoire « anormale » au niveau des poumons

Contexte

- La BPCO suppose une réponse inflammatoire chronique et exagérée, dans les bronches et les poumons, à l'inhalation de gaz ou de particules (GOLD)
- La survenue d'une BPCO peut s'expliquer par la conjonction de facteurs individuels (génétiques ?) et environnementaux
- Environ 15 % des BPCO sont d'origine professionnelle
 - Arguments épidémiologiques
 - Arguments biologiques
 - Modèles animaux

Effet d'une exposition (tabac) sur le VEMS

VEMS (% des valeurs à l'âge de 25 ans)



Contexte

Élément étudié	Nombre de sujets	Nombre d'études/de pays	% de BPCO attribuables à une exposition professionnelle
Bronchite chronique	> 38 000	8/8	15 % (4 – 24 %)
Dyspnée	> 25 000	6/6	13% (6 – 30 %)
Obstruction bronchique	> 12 000	6/5	15 % (12 – 55 %)

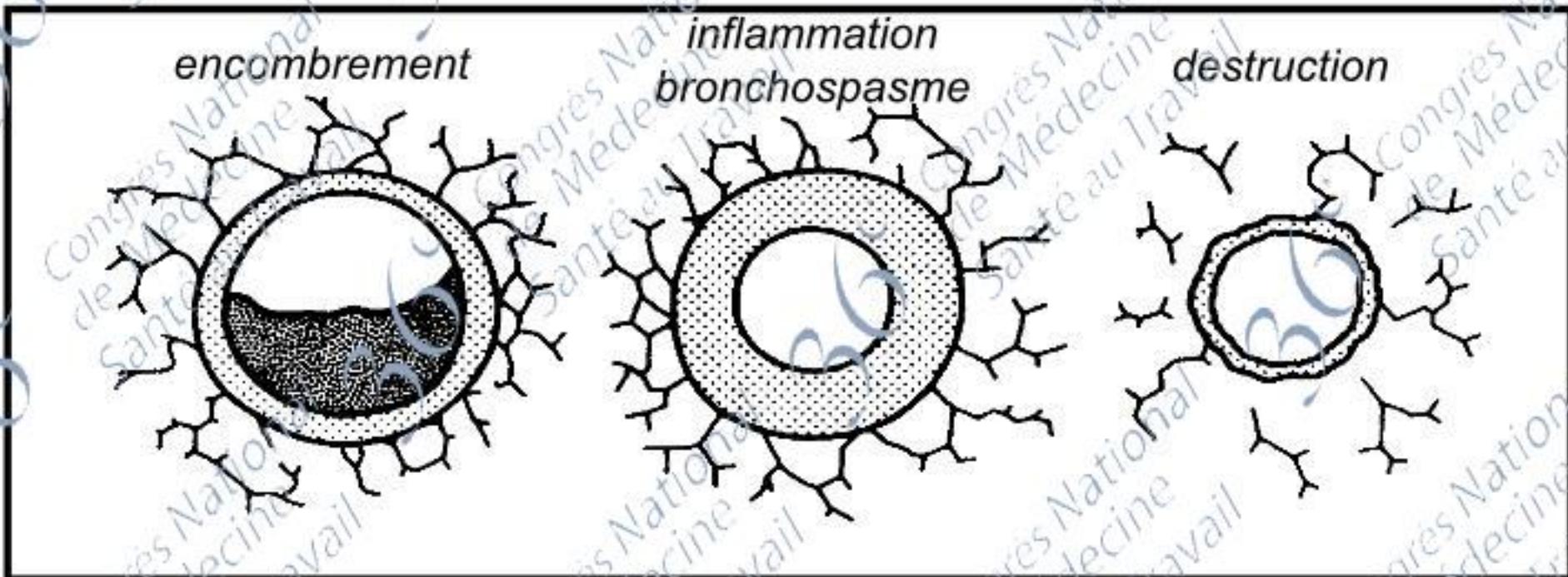
Adapté d'après Balmes et al. American Thoracic Society statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:787–797

Secteur Professionnel	Excès de TVO et/ou BC	Déclin accéléré du VEMS	Relation dose-effet	Excès de mortalité par BPCO
Secteur minier	+++	+++	+++	++
Bâtiment - Travaux publics	++	+	+	+
Fonderie – Sidérurgie	++	++	+	+
Textile (coton)	+++	++	++	-
Milieu céréalier	++	++	++	-
Production laitière	++	++	+	-
Elevage de porcs	++	++	++	-
Travail du bois	+	+	+	-
Soudage	+	-	+	-
Cimenterie	+	+	+	-
Usinage métaux	+	+	+	-

Asthme vs. BPCO : une question récurrente

- De nombreux aérocontaminants professionnels ont des propriétés allergisantes
 - Développement possible d'une atopie chez des sujets prédisposés
- L'asthme chronique pourrait mener à la BPCO
- L'asthme chronique peut entraîner une obstruction bronchique non réversible
 - Mais avec moins d'emphysème que dans la BPCO post-tabagique
 - Davantage d'éosinophiles et moins de neutrophiles

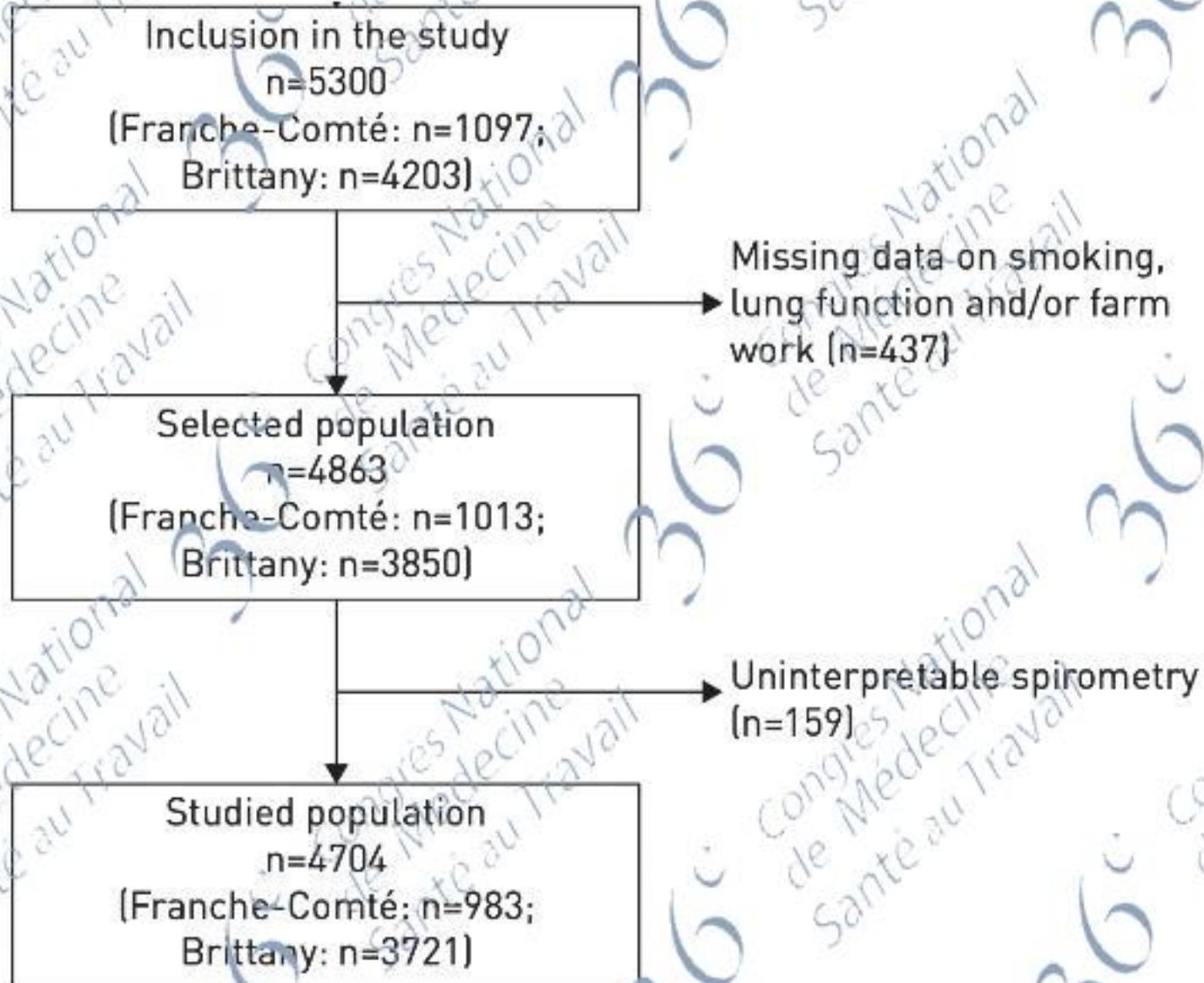
Les mécanismes de l'obstruction dans la BPCO



Facteurs étiologiques de la BPCO

- Tabac : facteur étiologique dominant
- Nuisances professionnelles
 - Poussières
 - Organiques (grains, coton)
 - Minérales (silice, charbon)
 - Gaz, fumées, vapeurs (SO_2 , cadmium, isocyanates...)
 - Différents secteurs d'activité (mines, fonderies, bâtiment, cimenteries, agriculture, silos à grains, bois, ...)
- Pollution atmosphérique
- Affections respiratoires de l'enfance
- Infection
- Hérédité
 - Déficit en alpha1-antitrypsine
 - Autres facteurs génétiques probables

La BPCO en milieu agricole



La BPCO en milieu agricole

	Dairy farmers		P	Non-farmers		P	Dairy farmers vs non-farmers with COPD		P
	COPD	Controls		COPD	Controls		Dairy farmers vs non-farmers with COPD		
Demographics									
Male	86 (85)	86 (88)	NS	66 (78)	65 (73)	NS			NS
Age, years	60.3 ± 9.1	59.3 ± 8.9	NS	61.4 ± 7.6	60.2 ± 6.5	NS			NS
Body mass index, kg.m ⁻²	26.5 ± 4.1	27.0 ± 4.1	NS	26.1 ± 4.1	26.8 ± 3.8	NS			NS
Exposure									
Smoking status			NS			NS			< 0.0001
Non-smoker	48 (48)	54 (55)		7 (8)	12 (13)				
Former smoker	33 (33)	32 (33)		26 (42)	42 (47)				
Current smoker	20 (20)	12 (12)		42 (49)	35 (39)				
Tobacco, pack-years	12.5 ± 16.8	8.1 ± 12.1	< 0.05	31.8 ± 23.8	24.7 ± 17.7	< 0.05			< 0.0001
Exposure to organic dust, years	37.9 ± 6.1	36.7 ± 7.1	NS	-	-	-			
Severity of airway limitation									
Stage I	44 (44)			33 (39)					
Stage II +	57 (56)			52 (61)					NS

La BPCO en milieu agricole

TABLE 2 Prevalence and odds ratios for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) adjusted[#] for age, smoking status and sex, according to the definition used to identify COPD

	GOLD			LLN		
	Cases	Prevalence	Adjusted OR (95% CI)	Cases	Prevalence	Adjusted OR (95% CI)
All subjects	221/4704	4.70 [4.08–5.30]		131/4704	2.78 [2.31–3.26]	
Controls	27/917	2.94 [1.85–4.04]	1.00	14/917	1.53 [0.73–2.32]	1.00
Farmers	194/3787	5.12 [4.42–5.82]	1.94 [1.23–3.06]	117/3787	3.09 [2.54–3.64]	2.28 [1.24–4.20]
Crop	12/411	2.92 [1.29–4.55]	1.02 [0.48–2.20]	13/502	2.19 [0.77–3.60]	1.43 [0.56–3.66]
Cattle	79/1638	4.82 [3.79–5.86]	1.84 [1.12–3.02]	46/1822	2.50 [1.75–3.26]	1.86 [0.95–3.66]
Swine	13/233	5.58 [2.63–8.53]	2.28 [1.04–4.37]	9/266	3.86 [1.37–6.34]	3.02 [1.16–7.83]
Poultry	11/192	5.73 [2.44–9.02]	2.60 [1.11–6.08]	10/226	3.65 [0.99–6.30]	3.04 [1.05–8.79]
≥2 types of livestock	19/333	5.71 [3.21–8.20]	2.02 [1.00–4.06]	11/354	3.30 [1.38–5.22]	2.13 [0.83–5.47]
Other farm production	60/980	6.12 [4.62–7.62]	2.01 [1.20–3.35]	28/617	4.08 [2.84–5.32]	2.47 [1.26–4.84]

Data are presented as n/N or % (95% CI), unless otherwise stated. Data presented in bold are statistically significant. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; LLN: lower limit of normal. [#]: odds ratio for COPD adjusted for age (as a continuous variable), smoking status (1–15 pack-years, >15 pack-years or <1 pack-year [as reference]) and sex (female as reference).

La BPCO en milieu agricole

TABLE 4 Adjusted odds ratios^a for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to region and definition used to identify COPD

	GOLD				LLN			
	Brittany		Franche-Comté		Brittany		Franche-Comté	
	Cases	OR	Cases	OR	Cases	OR	Cases	OR
Controls	24/796	1.00	3/121	0.62 [0.17-2.25]	13/796	1.00	1/121	0.40 [0.05-3.26]
Farmers (all)	129/2925	1.00	65/862	1.55 [1.11-2.16]	81/2925	1.00	36/862	1.41 [0.92-2.15]
Cattle	34/1091	1.00	45/547	2.46 [1.42-4.06]	18/1091	1.00	23/547	2.54 [1.29-5.01]
Crop	8/327	1.00	4/84	1.22 [0.20-5.25]	7/327	1.00	2/84	0.67 [0.11-4.20]
Other farm production	44/769	1.00	16/211	1.34 [0.71-2.52]	29/769	1.00	11/211	1.45 [0.68-3.05]

Data are presented as n/N or OR [95% CI]. Data presented in bold are statistically significant. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; LLN: lower limit of normal. ^a: odds ratio for COPD adjusted for age (as a continuous variable), smoking status (1-15 pack-years, >15 pack-years or <1 pack-year [as reference]) and sex (female as reference).

La BPCO en milieu agricole

TABLE 5 Adjusted odds ratios[#] for chronic obstructive pulmonary disease [COPD] in agricultural workers according to occupation and region after stratification by smoking status in separate models by COPD definition

	GOLD				LLN			
	≥1 pack-year		<1 pack-year		≥1 pack-year		<1 pack-year	
	Cases	OR	Cases	OR	Cases	OR	Cases	OR
Controls	21/368	1.00	6/549	1.00	11/368	1.00	3/368	1.00
Crop	12/173	1.11 (0.52-2.38)	0/238		9/173	1.59 (0.63-4.02)	0/238	
Cattle								
Franche-Comté	20/162	1.47 (0.75-2.89)	25/385	5.06 (2.04-12.57)	9/162	1.40 (0.55-3.56)	14/385	5.59 (1.58-19.77)
Brittany	16/236	1.02 (0.54-2.19)	18/855	1.63 (0.64-4.17)	9/236	1.22 (0.48-3.09)	7/855	1.79 (0.48-6.72)
Swine	5/61	1.21 (0.42-3.45)	8/172	3.67 (1.23-10.90)	4/61	1.93 (0.58-6.45)	5/172	4.79 (1.11-20.65)
Poultry	9/64	3.48 (1.39-8.70)	2/128	1.44 (0.28-7.29)	7/64	4.50 (1.58-12.84)	0/128	
> 2 types of livestock	10/92	1.62 (0.71-3.71)	9/241	2.92 (1.01-8.42)	7/92	2.10 (0.76-5.74)	4/241	2.59 (0.56-12.00)
Other farm production	43/400	1.68 (0.96-2.94)	17/580	2.16 (0.84-5.56)	33/400	2.54 (1.24-5.19)	7/580	1.67 (0.43-6.58)

Data are presented as n/N or OR (95% CI). Unexposed controls were used as reference. Data presented in bold are statistically significant. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; LLN: lower limit of normal. [#]: odds ratios were adjusted for age (as a continuous variable) and sex (female as reference).

Tabac : effet synergique avec l'exposition dans la survenue de la BPCO

	p	Odds Ratio (IC 95%)
Tabagisme - Type ferme		
Non-fumeurs - Ferme moderne		1
Non fumeurs - Ferme traditionnelle	NS	1,11 (0,51-2,41)
Fumeurs - Ferme moderne	NS	1,49 (0,69-3,23)
Fumeurs - Ferme traditionnelle	< 0,0001	4,02 (1,96-8,25)

BPCO des producteurs laitiers en Franche-Comté

Table 1

Main characteristics of the population.

	Dairy farmers		p	Non-farmers		p	Dairy farmers vs non-farmers with COPD
	COPD n = 101	Controls n = 98		COPD n = 85	Controls n = 89		P
Demographics							
Male	86 (85)	86 (88)	NS	66 (78)	65 (73)	NS	NS
Age, years	60.3 ± 9.1	59.3 ± 8.9	NS	61.4 ± 7.6	60.2 ± 6.5	NS	NS
Body mass index, kg.m ⁻²	26.5 ± 4.1	27.0 ± 4.1	NS	26.1 ± 4.1	26.8 ± 3.8	NS	NS
Exposure							
Smoking status			NS			NS	< 0.0001
Non-smoker	48 (48)	54 (55)		7 (8)	12 (13)		
Former smoker	33 (32)	32 (33)		36 (42)	42 (47)		
Current smoker	20 (20)	12 (12)		42 (49)	35 (39)		
Tobacco, pack-years	12.5 ± 16.8	8.1 ± 12.1	< 0.05	31.8 ± 23.8	24.7 ± 17.7	< 0.05	< 0.0001
Exposure to organic dust, years	37.9 ± 6.1	36.7 ± 7.1	NS	—	—	—	—
Severity of airway limitation							
Stage I	44 (44)			33 (39)			
Stage II +	57 (56)			52 (61)			NS

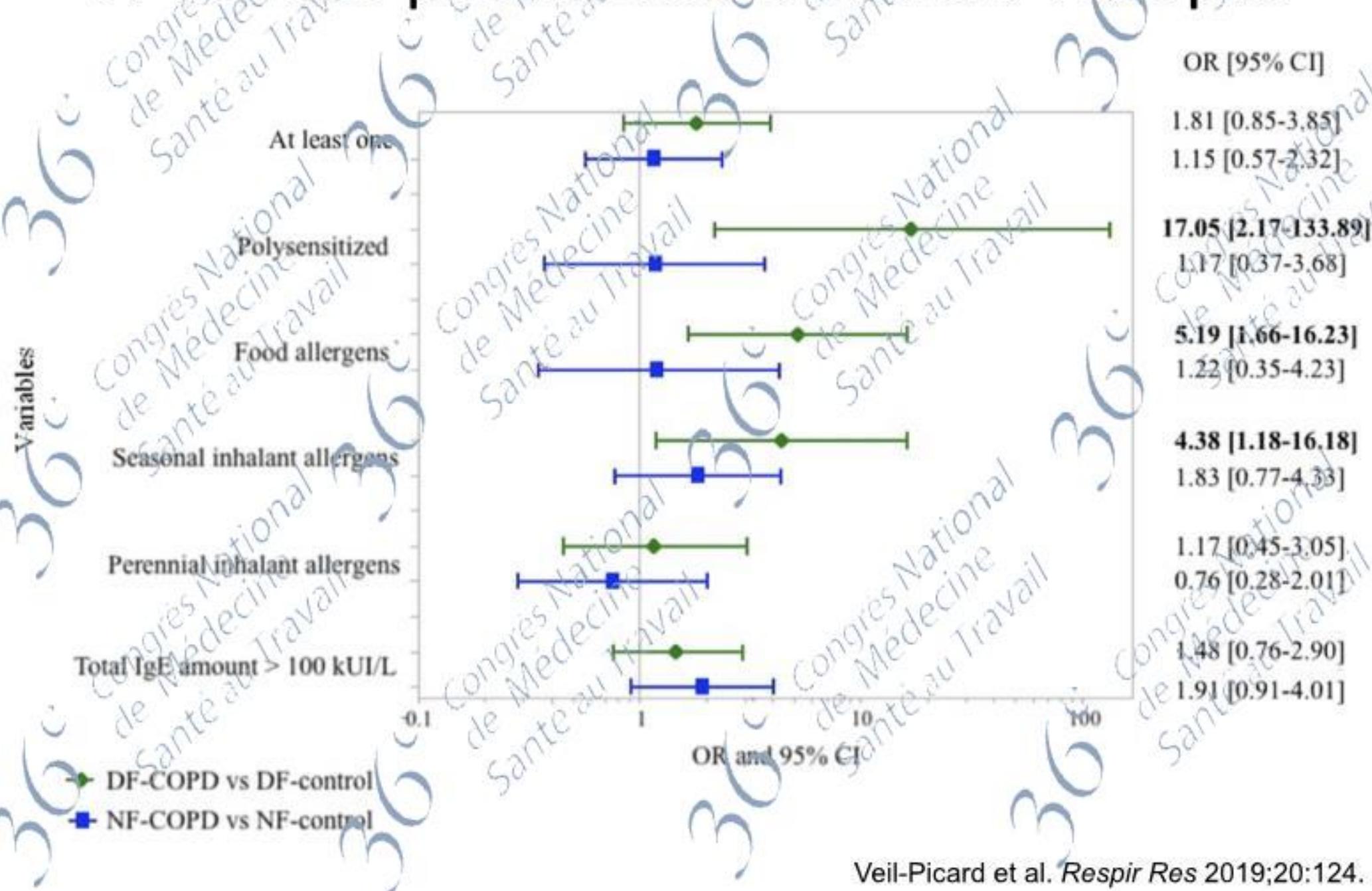
BPCO des producteurs laitiers : EFR

	Dairy farmers		p	Non-farmers		p	Dairy farmers vs non-farmers with COPD		p			
	COPD n = 101	Controls n = 98		COPD n = 85	Controls n = 89							
Post-BD FEV ₁ , L	2.84 ± 0.72	3.46 ± 0.69	<0.0001	2.58 ± 0.76	3.42 ± 0.68	<0.0001			< 0.05			
z-score	-0.99 ± 0.98	0.38 ± 0.77	<0.0001	-1.31 ± 1.05	0.58 ± 0.85	<0.0001			< 0.05			
Post-BD FEV ₁ /FVC, %	63 ± 7	79 ± 4	<0.0001	61 ± 8	80 ± 4	<0.0001			NS			
z-score	-1.95 ± 0.78	0.07 ± 0.64	<0.0001	-2.18 ± 0.86	0.27 ± 0.59	<0.0001			NS			
Pre-BD pulmonary function												
FEV ₁ , L	2.63 ± 0.72	2.37 ± 0.66	<0.0001	2.41 ± 0.73	3.31 ± 0.66	<0.0001			NS			
z-score	-1.39 ± 1.03	0.18 ± 0.74	<0.0001	-1.66 ± 1.01	0.34 ± 0.83	<0.0001			NS			
FVC, L	4.36 ± 1.11	4.48 ± 0.87	NS	4.08 ± 1.09	4.31 ± 0.9	NS			NS			
z-score	0.12 ± 1.15	0.43 ± 0.77	<0.05	-0.13 ± 1.11	0.42 ± 0.82	<0.001			NS			
FR, L	4.07 ± 0.81	3.71 ± 0.78	<0.01	4.13 ± 0.88	3.55 ± 0.83	<0.001			NS			
z-score	1.14 ± 1.24	0.54 ± 1.12	<0.0001	1.32 ± 1.15	0.45 ± 1.18	<0.001			NS			
IC, L	3.31 ± 0.79	3.38 ± 0.7	NS	3.01 ± 0.83	3.34 ± 0.72	<0.01			< 0.05			
RV, L	2.87 ± 0.71	2.47 ± 0.58	<0.01	2.89 ± 0.81	2.47 ± 0.57	<0.01			NS			
z-score	1.42 ± 1.78	0.47 ± 1.29	<0.0001	1.48 ± 1.79	0.57 ± 1.85	<0.001			NS			
TLC, L	7.38 ± 1.27	7.10 ± 1.16	NS	7.14 ± 1.33	6.90 ± 1.25	NS			NS			
z-score	1.13 ± 1.40	0.87 ± 1.05	NS	0.99 ± 1.28	0.89 ± 1.33	NS			NS			
RV/TLC, %	39.2 ± 8.5	34.8 ± 6.1	<0.0001	40.7 ± 8.8	35.8 ± 8.9	<0.0001			NS			
TLCO, mmol/min/kPa	8.45 ± 2.35	9.47 ± 2.12	<0.01	6.74 ± 2.37	8.33 ± 2.39	<0.0001			< 0.0001			
z-score	-0.26 ± 1.33	0.56 ± 1.16	<0.0001	-1.45 ± 1.40	-0.04 ± 1.42	<0.0001			< 0.0001			
KCO, mmol/min/kPa/L	1.34 ± 0.25	1.47 ± 0.23	<0.001	1.13 ± 0.25	1.37 ± 0.26	<0.0001			< 0.0001			
z-score	-0.47 ± 1.13	0.08 ± 1.02	<0.001	-1.44 ± 1.13	-0.35 ± 1.13	<0.0001			< 0.0001			
Arterial blood gases												
PcapO ₂ , kPa	81.0 ± 9.8	85.5 ± 9.8	<0.01	79.5 ± 9.8	84.0 ± 9.8	<0.01			NS			
PcapCO ₂ , kPa	36.8 ± 3.8	36.8 ± 3.0	NS	37.5 ± 3.8	37.5 ± 3.8	NS			NS			

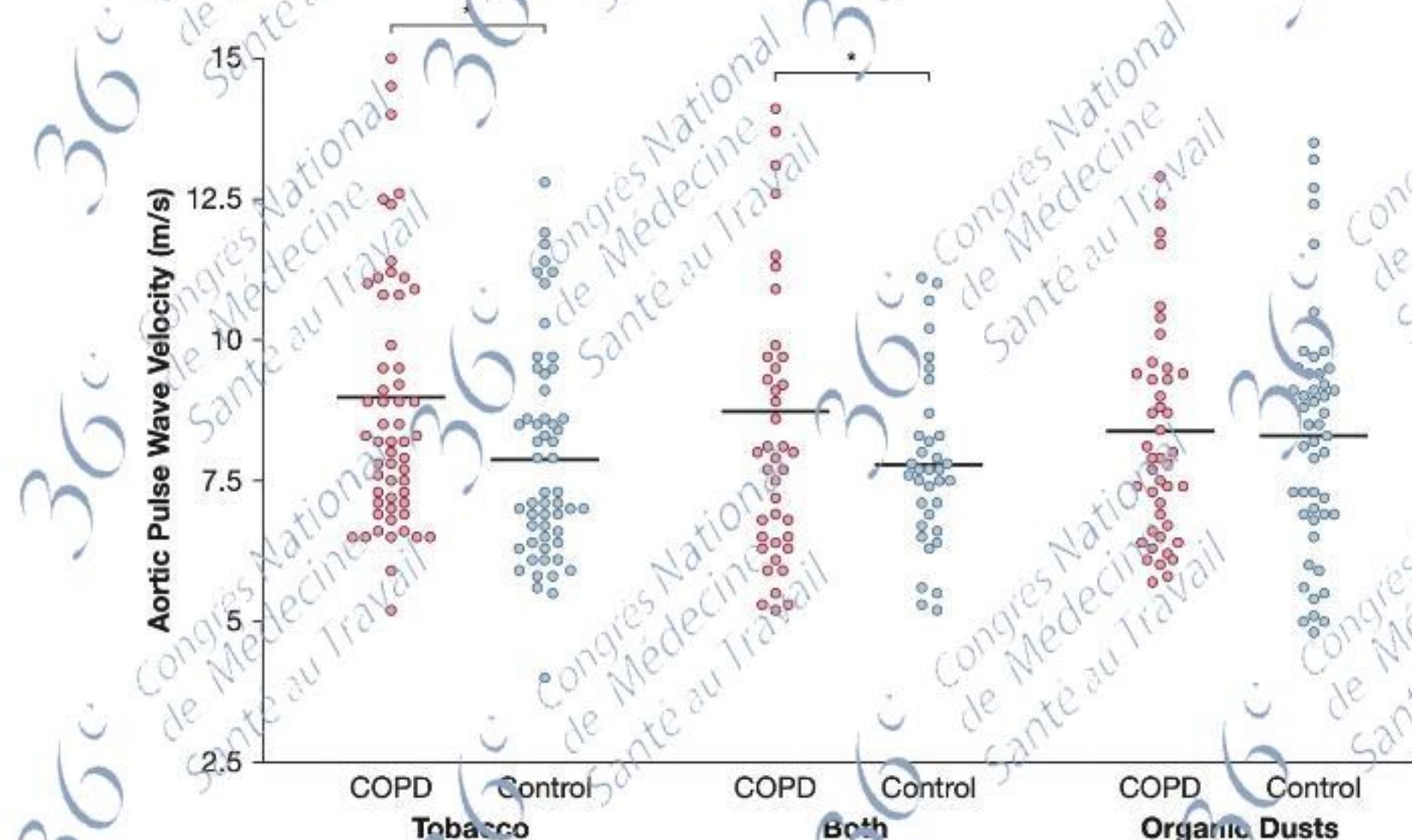
BPCO des producteurs laitiers : symptômes

	Dairy farmers		P	Non-farmers		P	Dairy farmers vs non-farmers with COPD		P
	COPD	Controls		COPD	Control		Dairy farmers vs non-farmers with COPD	Dairy farmers vs non-farmers with COPD	
	n = 101	n = 98		n = 85	n = 89		Dairy farmers vs non-farmers with COPD	Dairy farmers vs non-farmers with COPD	
Dyspnea	38 (38)	15 (15)	<0.001	39 (46)	19 (21)	<0.001			NS
mMRC	0.41 ± 0.55	0.15 ± 0.36	<0.001	0.61 ± 0.77	0.25 ± 0.57	<0.001			< 0.05
BDI	10.8 ± 1.4	11.5 ± 1.0	<0.0001	10.1 ± 2.1	11.3 ± 1.4	<0.0001			< 0.01
Wheezing									
Ever	32 (32)	6 (6)	<0.0001	25 (29)	10 (11)	<0.01			NS
In the last 12 months	30 (30)	11 (11)	<0.01	28 (33)	15 (17)	<0.01			NS
Chronic bronchitis, n (%)	35 (35)	9 (9)	<0.0001	32 (38)	12 (13)	<0.001			NS
Exacerbation, n (%)	23 (23)			23 (27)					NS
In the last 12 months	1.6 ± 1.2			1.4 ± 0.9					NS
Nasal sinus symptoms	27 (27)	17 (18)	NS	31 (36)	19 (21)	NS			NS
Hay fever	9 (9)	10 (10)	NS	12 (14)	11 (13)	NS			NS
Quality of life/prognosis									
SGRQ	15.1 ± 12.9	7.3 ± 7.2	<0.0001	19.4 ± 14.9	9.3 ± 9.3	<0.0001			< 0.05
CAT	9.8 ± 5.7			11.7 ± 5.7					< 0.05
BODE index	0.2 ± 0.6			0.4 ± 0.5					< 0.05

BPCO des producteurs laitiers : atopie



BPCO des producteurs laitiers : risque vasculaire



Variable	Simple Linear Regression		Multiple Linear Regression	
	β	P Value	β	P Value
Age (y)	0.11	< .001	...	
Mean systemic BP (mm Hg)	0.06	.002
BMI (kg/m^2)	0.17	.005
Tobacco smoking (pack years)	0.03	.001	0.03	.001
Smoking status (vs never smoke ^a)				
Former smoker	1.00	.07	0.84	.10
Current smoker	0.04	.95	0.64	.20
Organic dust exposure (vs no exposure)	-0.43	.35	-0.47	.26
Duration of exposure to organic dust (y)	-0.005	.66	-0.02	.15
Post-bronchodilator FEV ₁ (% predicted)	0.01	.44	0.003	.86
Post-bronchodilator FEV ₁ /FVC (%)	0.005	.88	0.001	.97
TLCO (% predicted)	0.002	.82	0.002	.85
At least 1 cardiovascular comorbidity (%)	1.84	< .001	1.23	.002
Baroreflex sensitivity (ms/mm Hg)	-0.14	.005	-0.06	.16
PaO_2 at rest ^b (mm Hg)	-0.07	.004	-0.04	.09
Alveolar-arterial difference (mm Hg)	0.08	.0004	0.05	.03
Inflammatory markers				
hsCRP (mg/L)	0.04	.63	-0.06	.34
sTNFR1 (pg/mL)	0.05	.07	0.03	.26
IL-8, (pg/mL)	0.0005	.01	0	.25
sST2, (ng/mL)	0.097	.002	0.06	.04
sICAM-1 (ng/mL)	0	.95	0	.72
sVCAM-1 (ng/mL)	0.004	.02	0	.21

Détection ?

-----DEBITS PULMONAIRES-----

CVF (L)

	Pre-Bronch		Post-Bronch
	Actuel	Pred	Actuel
	% Pred		% Pred
CVF (L)	4.77	4.07	117
VEMS (L)	2.96	3.23	91
VEMS/CVF (%)	62	77	80
VEMS/CVL (%)		79	
DEP (L/sec)	10.36	8.23	125
DEM75% (L/sec)	5.28	7.25	72
DEM50% (L/sec)	1.86	4.38	42
DEM25% (L/sec)	0.65	1.65	39
DEM. 25-75% (L/sec)	1.48	3.56	41

VEMS (L)

VEMS/CVF (%)

VEMS/CVL (%)

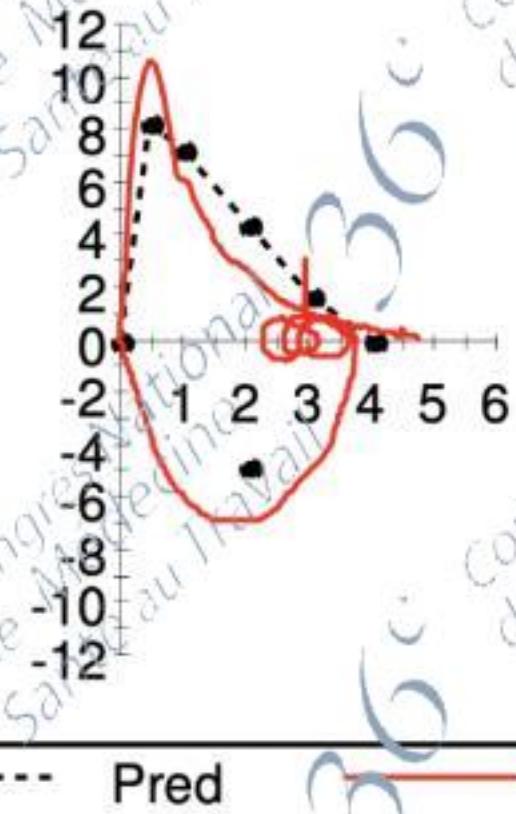
DEP (L/sec)

DEM75% (L/sec)

DEM50% (L/sec)

DEM25% (L/sec)

DEM. 25-75% (L/sec)



Nom: 20121010B12

Taille: 156.00cm

ID: 20121010B

Prénom:

Poids: 63.00 kg

Médecin:

Age: 59 ans

Sexe: Féminin

Technicienne:

BSA: 1.63

IMC: 25.9

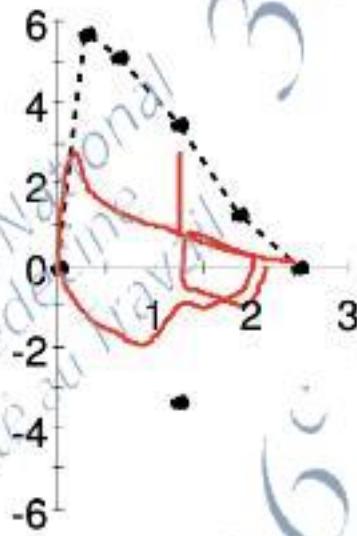
Examen du 10.10.2012

Syndrome obstructif significatif. En l'absence de test de réversibilité, un asthme ne peut être éliminé. Toutefois, l'examen est compatible avec une BPCO de stade II (GOLD). Un bilan complémentaire spécialisé (consultation pneumologique) est recommandé.

-----DEBITS PULMONAIRES-----

	Pre-Bronch		
	Actuel	Pred	% Pred
CVF (L)	2.45	2.48	98
VEMS (L)	1.28	2.08	61
VEMS/CVF (%)	52	78	67
VEMS/CVL (%)		84	
DEP (L/sec)	2.79	5.69	49
DEM75% (L/sec)	1.31	5.14	25
DEM50% (L/sec)	0.81	3.50	23
DEM25% (L/sec)	0.30	1.27	23
DEM. 25-75% (L/sec)	0.66	2.85	23

	Post-Bronch		
	Actuel	% Pred	% Chng
CVF (L)			
VEMS (L)			
VEMS/CVF (%)			
VEMS/CVL (%)			
DEP (L/sec)			
DEM75% (L/sec)			
DEM50% (L/sec)			
DEM25% (L/sec)			
DEM. 25-75% (L/sec)			



----- Pred ----- Pré -----

Nom: 20121012O08ELAIN
Prénom:
Age: 56 ans

Taille: 176.00cm
Poids: 69.00 kg
Sexe: Féminin
BSA: 1.84
IMC: 22.3

ID: 201210120
Médecin:
Technicienne:

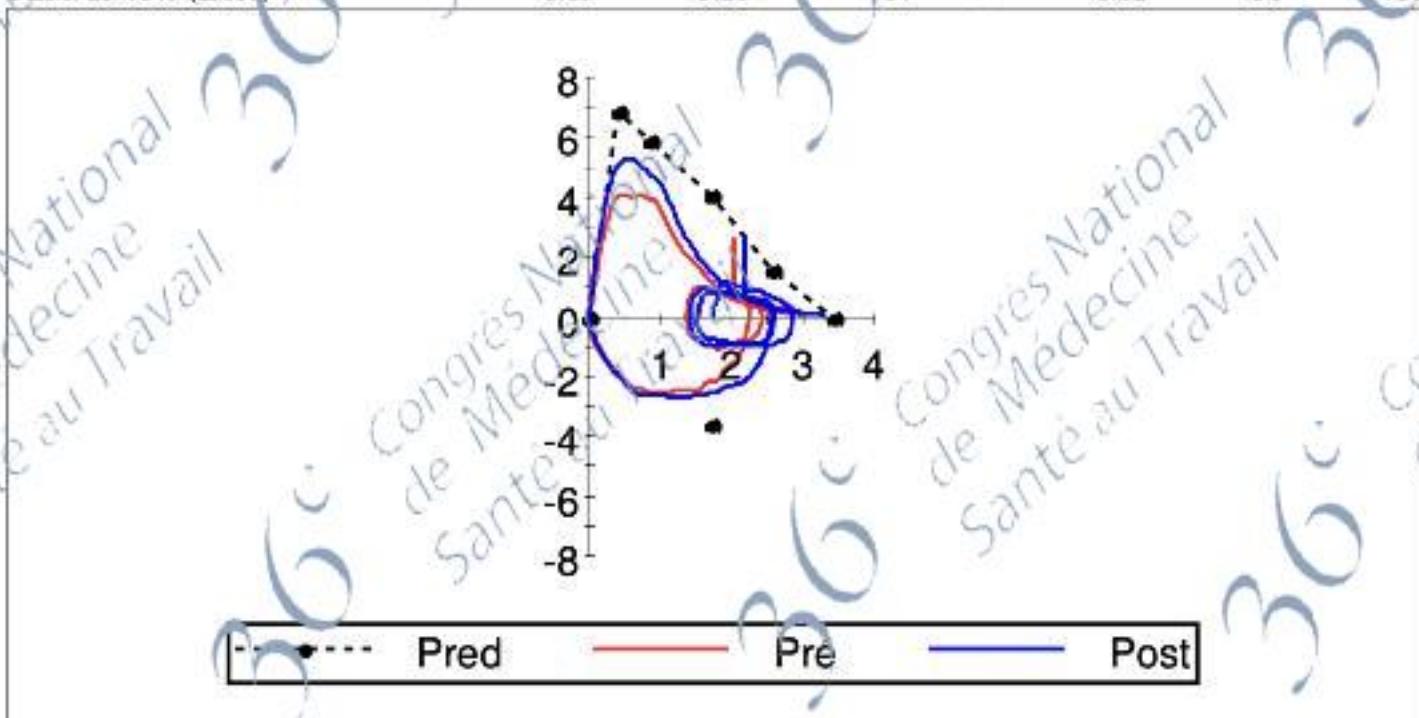
Examen du 12.10.2012

TESTS PRE ET POST VENTOLINE 400 μ g

L'examen est compatible avec une BPCO de stade II (GOLD). Un bilan complémentaire spécialisé (consultation pneumologique) est recommandé.

----DEBITS PULMONAIRES----

	Pre-Bronch			Post-Bronch		
	Actuel	Pred	% Pred	Actuel	% Pred	% Chng
----DEBITS PULMONAIRES----						
CVF (L)	2.98	3.44	86	3.30	95	+10
VEMS (L)	2.04	2.94	69	2.20	74	+8
VEMS/CVF (%)	68	78	87	67	85	-2
VEMS/CVL (%)		85				
DEM (L/sec)	5.33	6.87	77	5.27	76	-1
DEM75% (L/sec)	4.02	5.85	68	5.02	85	+24
DEM50% (L/sec)	1.78	4.06	43	2.19	54	+23
DEM25% (L/sec)	0.37	1.54	23	0.57	37	+4
DEM. 25-75% (L/sec)	1.19	3.20	37	1.62	50	+35



Nom: **20121016B02PUICHAUD** Taille: 173.00cm

Prénom:

Poids: 85.00 kg

BSA: 1.99

Age: 36 ans

Sexe: Masculin

IMC: 28.4

ID: **101016B02**

Médecin:

Technicienne:

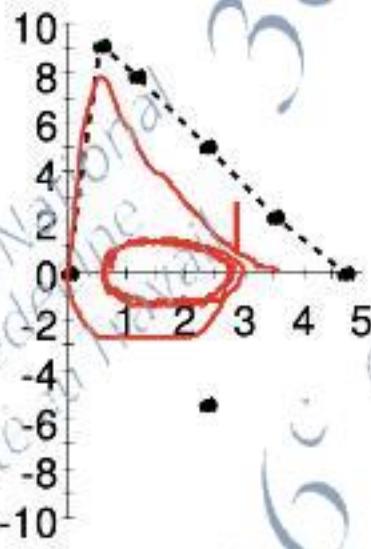
Examen du 16.10.2012

Syndrome restrictif. Un bilan complémentaire pneumologique peut être nécessaire en cas de symptômes respiratoires.

DEBITS PULMONAIRES

CVF (L)
VEMS (L)
VEMS/CVF (%)
VEMS/CVL (%)
DEP (L/sec)
DEM75% (L/sec)
DEM50% (L/sec)
DEM25% (L/sec)
DEM, 25-75% (L/sec)

	Pre-Bronch		% Pred	Post-Bronch	
	Actuel	Pred		Actuel	% Pred
CVF (L)	3.58	4.67	76		
VEMS (L)	2.87	3.88	73		
VEMS/CVF (%)	80	81	98		
VEMS/CVL (%)		83			
DEP (L/sec)	7.82	9.19	85		
DEM75% (L/sec)	6.29	7.91	79		
DEM50% (L/sec)	3.41	5.06	67		
DEM25% (L/sec)	1.13	2.22	50		
DEM, 25-75% (L/sec)	2.66	4.47	59		



----- Pred ----- Pré -----

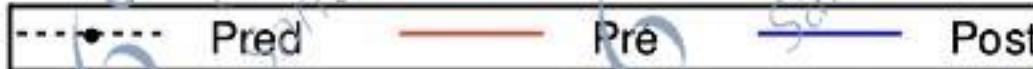
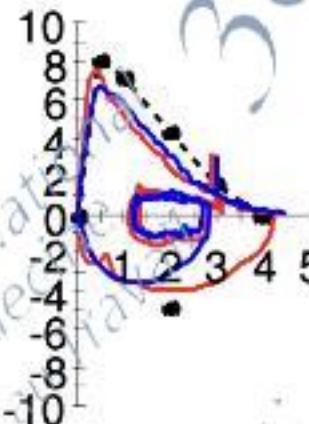
Nom: l
Prénom:
Age: 54 ans

Taille: 168 cm
Poids: 67.0 kg
Sexe: Masculin
BSA: 1.76
IMC: 23.7

ID: DE-Di
Médecin: Pr. DEGANO
Technicienne: GRISEY, Antc

Examen du 11/10/2012

	PRE			POST			
	Actuel	Pred	%Pred	Actuel	%Pred	%Chng	LLN
--DEBITS PULMONAIRES--							
CVF (L)	4,23	3,91	108	4,43	113	+4	2,90
VEMS (L)	2,87	3,30	87	3,03	91	+5	2,59
VEMS/CVF (%)	68	77	88	68	88	+0	67
VEMS/CVL (%)		84					
DEP (L/sec)	7,50	8,11	92	6,63	81	-11	6,11
DEM75% (L/sec)	4,84	7,11	68	5,58	78	+15	4,29
DEM50% (L/sec)	2,05	4,32	47	2,79	64	+36	2,14
DEM25% (L/sec)	0,64	1,62	39	0,80	49	+25	0,33
DEM. 25-75% (L/sec)	1,74	3,60	48	2,05	56	+17	1,88



Commentaires Post-Test: Examen compatible avec une BPCO de stade I (GOLD). Un bilan complémentaire spécialisé (consultation pneumologique) est recommandé.

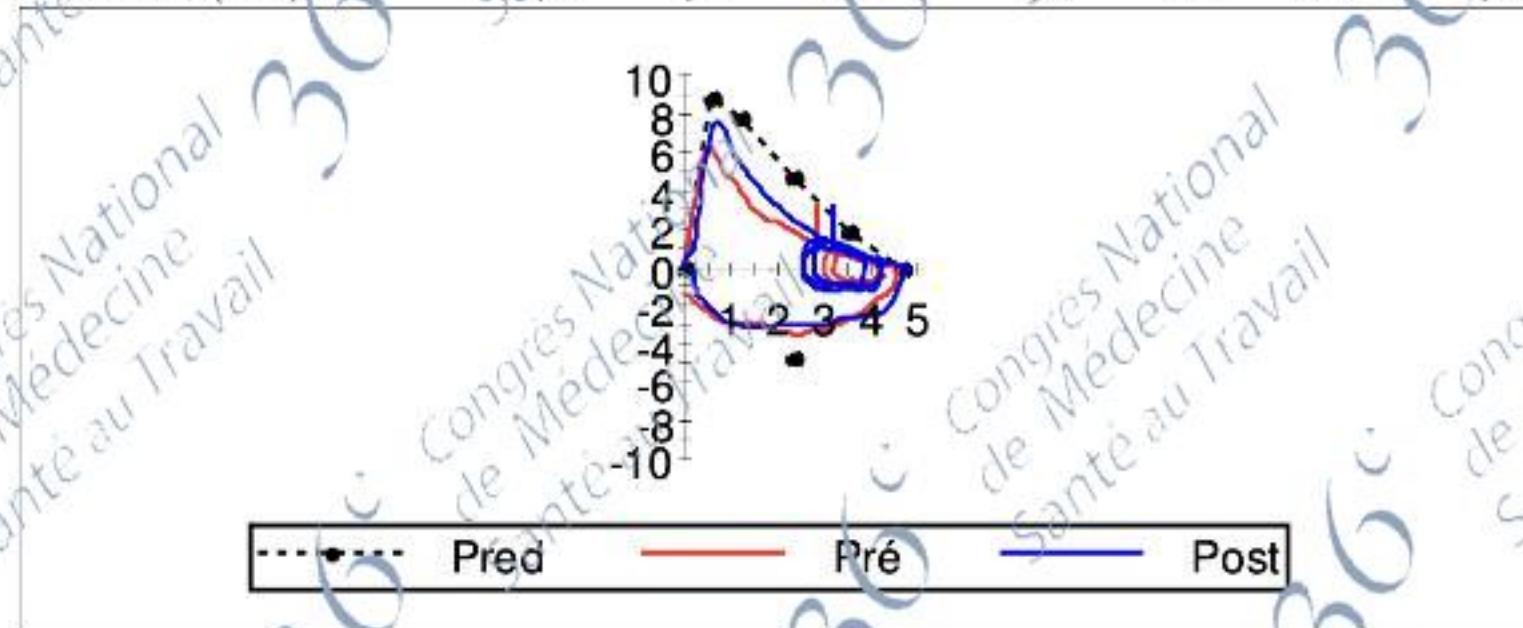
Nom: I
Prénom:
Age: 61 ans

Taille: 184 cm
Poids: 86.0 kg
Sexe: Masculi
BSA: 2.09
IMC: 25.4

ID: DA-Mi
Médecin: Pr. DEGANO
Technicienne: GRISEY, Antc

Examen du 10/10/2012

	PRE			POST			LLN
	Actuel	Pred	% Pred	Actuel	% Pred	% Chng	
-----DEBITS PULMONAIRES-----							
CVF (L)	4,59	4,65	98	4,78	102	+4	3,64
VEMS (L)	2,82	3,87	72	3,19	82	+12	3,03
VEMS/CVF (%)	62	75	82	67	89	+8	65
VEMS/CVL (%)		83					
DEP (L/sec)	6,67	8,80	75	7,49	85	+12	6,80
DEM75% (L/sec)	4,19	7,79	53	5,53	71	+32	4,97
DEM50% (L/sec)	1,90	4,71	40	2,53	53	+33	2,53
DEM25% (L/sec)	0,60	1,86	32	0,90	48	+48	0,57
DEM. 25-75% (L/sec)	1,49	3,62	41	2,13	58	+43	1,90



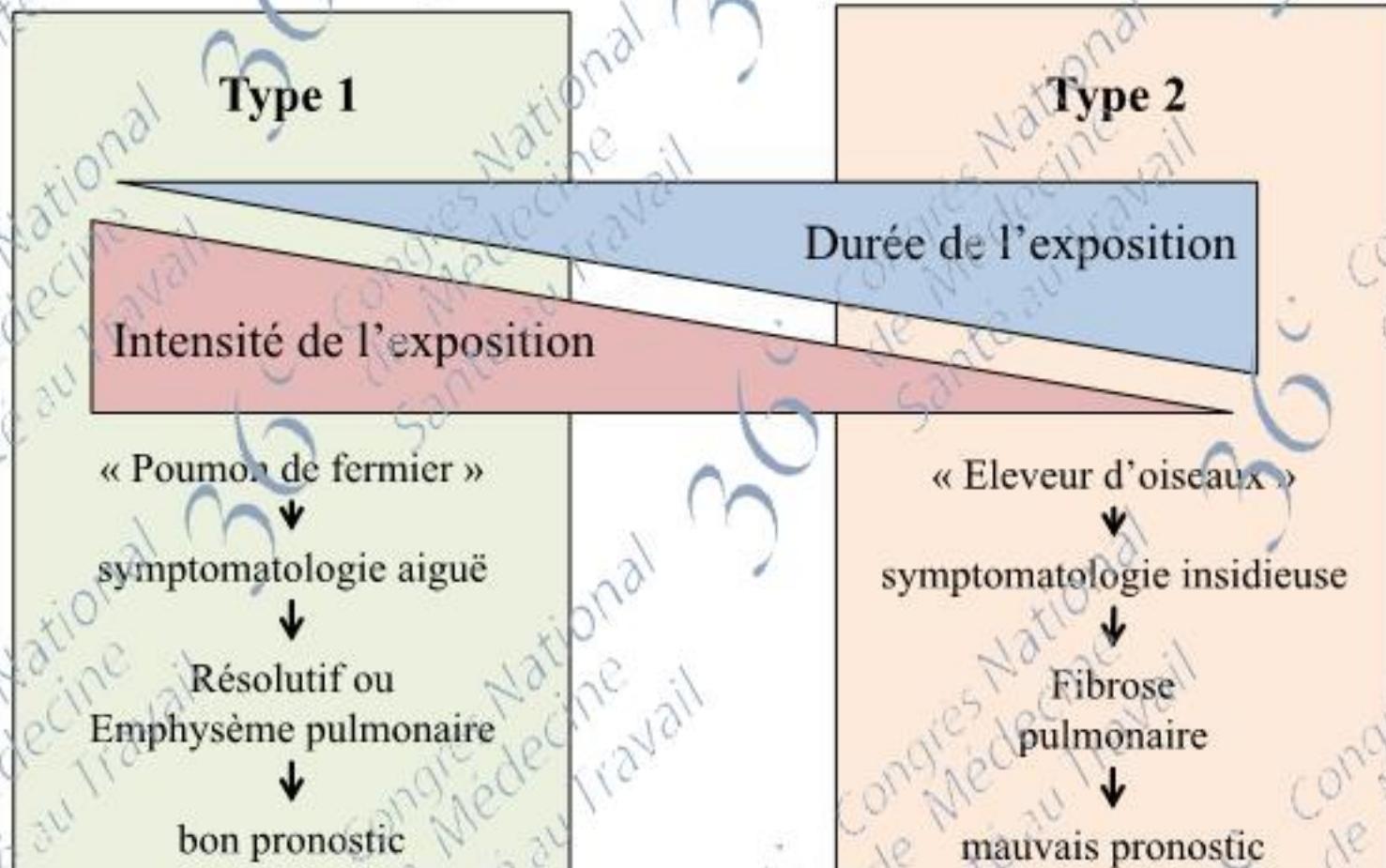
Commentaires Post-Test: Examen compatible avec une BPCO de stade I (GOLD). Un bilan complémentaire spécialisé (consultation pneumologique) est recommandé.

Ce qui probablement différencie BPCO agricole et BPCO post-tabagique

- L'atopie, sur des arguments cliniques et biologiques
- Le tabagisme, moins important et « plus aggravant » dans la BPCO agricole
- Les symptômes : davantage de toux et d'expectoration
- L'emphysème, qui est probablement moins sévère
- Le risque cardiovasculaire

La maladie du poumon de fermier

PHS



PHS

- PHS aiguë/subaiguë

- quelques semaines
- réversible
- de bon pronostic

- PHS chronique

- plusieurs mois voire années
- pouvant évoluer vers une fibrose ou un emphysème pulmonaire
- pronostic plus péjoratif

Critères prédictifs significatifs de PHS

Critères	Odds ratio	IC à 95%
Exposition à un antigène connu pour être pathogène	38,8	11,6-129,6
Survenue des symptômes 4-8 heures après l'exposition	7,2	1,8-28,6
Présence d'anticorps précipitants	5,3	2,7-10,4
Crépitants inspiratoires	4,5	1,8-11,7
Symptômes récidivants	3,3	1,5-7,5
Perte de poids	2,0	1,0-3,9

Lacasse et al. Am J Respir Crit Care Med 2005;168:952-958

Détection de la source antigénique

1) Identification d'un antigène responsable

- questionnaire/liste des étiologies
- enquête environnementale au domicile ou sur le lieu de travail

2) Identification d'une réaction spécifique contre l'antigène suspecté (lien exposition/réaction)

- précipitines sériques

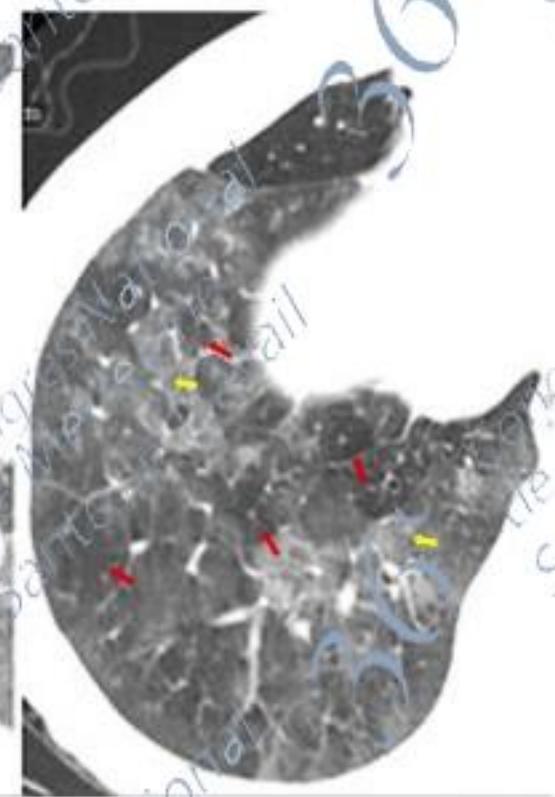
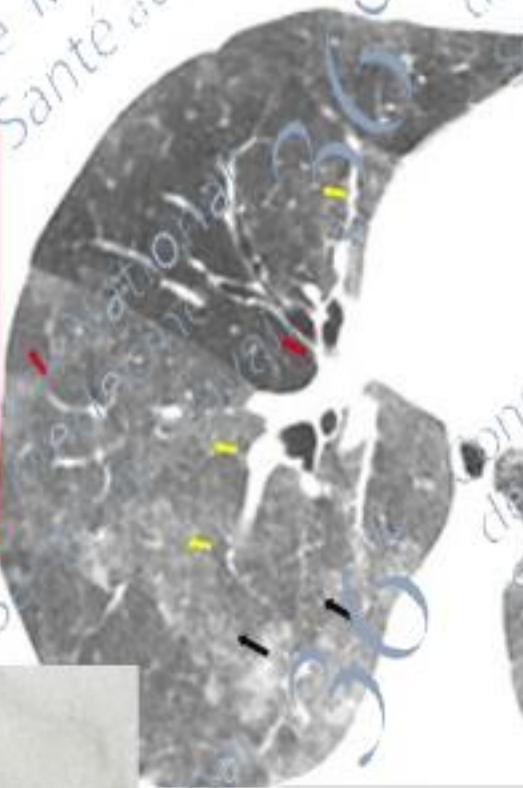
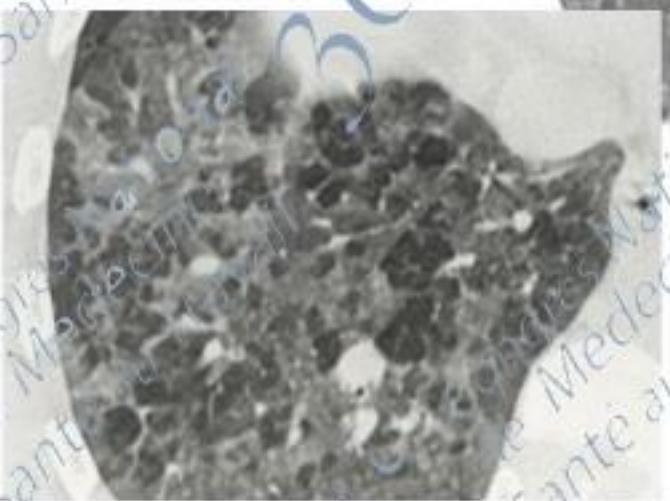
3) Confirmer le lien de causalité entre la source présumée de l'antigène et la maladie

- éviction de la source antigénique
- test de provocation
 - re-exposition au milieu causal
 - tests de provocation spécifique

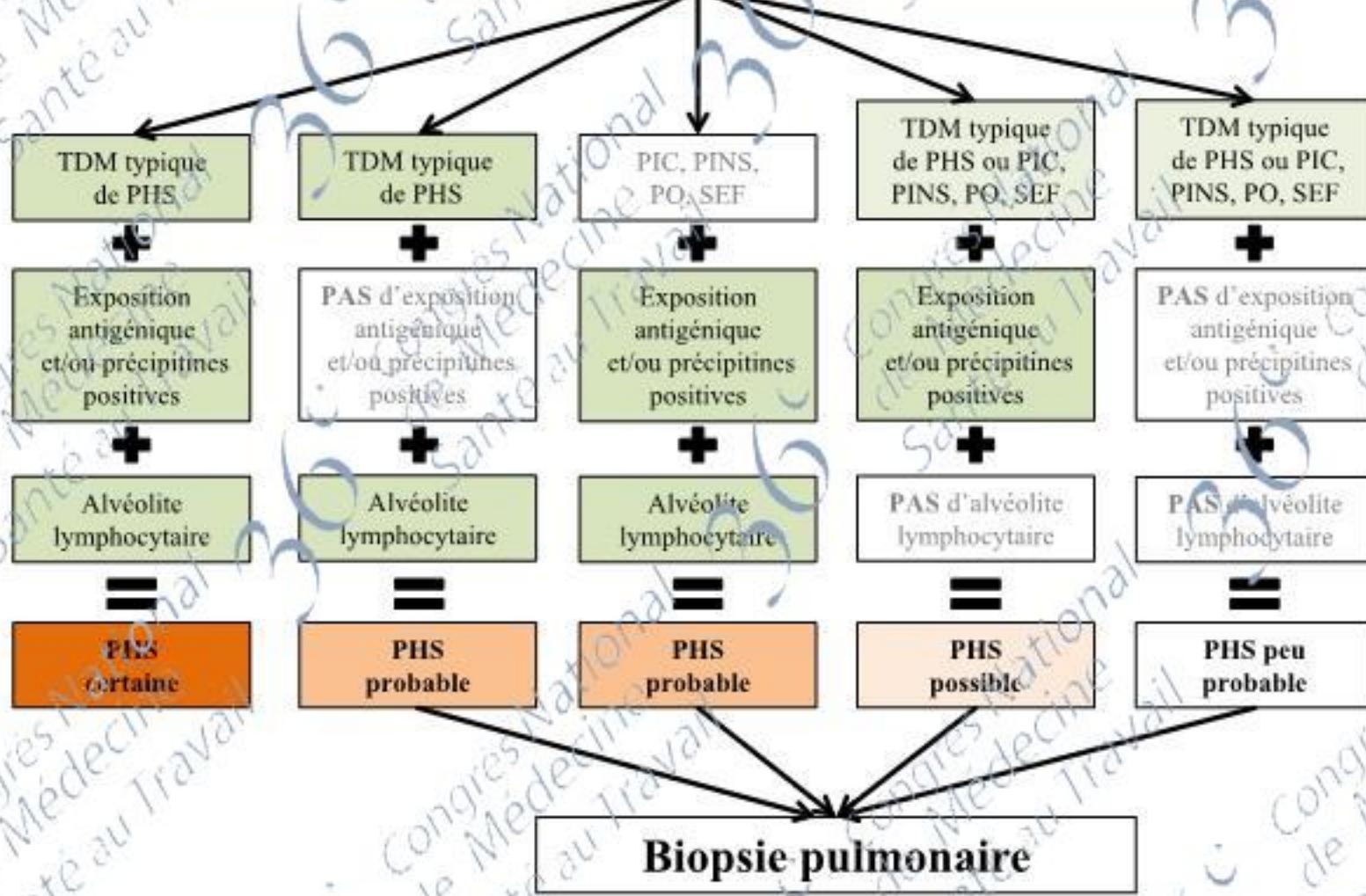
Critères diagnostiques de PHS - Orphalung

- 1) Preuve d'une exposition antigénique causale:**
mise en évidence à l'interrogatoire et/ou par des prélevements microbiologiques environnementaux et/ou par la présence de précipitines sériques spécifiques.
- 2) Symptômes respiratoires compatibles.**
- 3) Alveolite lymphocytaire au LBA.**
- 4) Diminution du transfert pulmonaire du monoxyde de carbone (TLCO) et/ou désaturation à l'effort.**
- 5) Imagerie compatible (TDM-HR).**

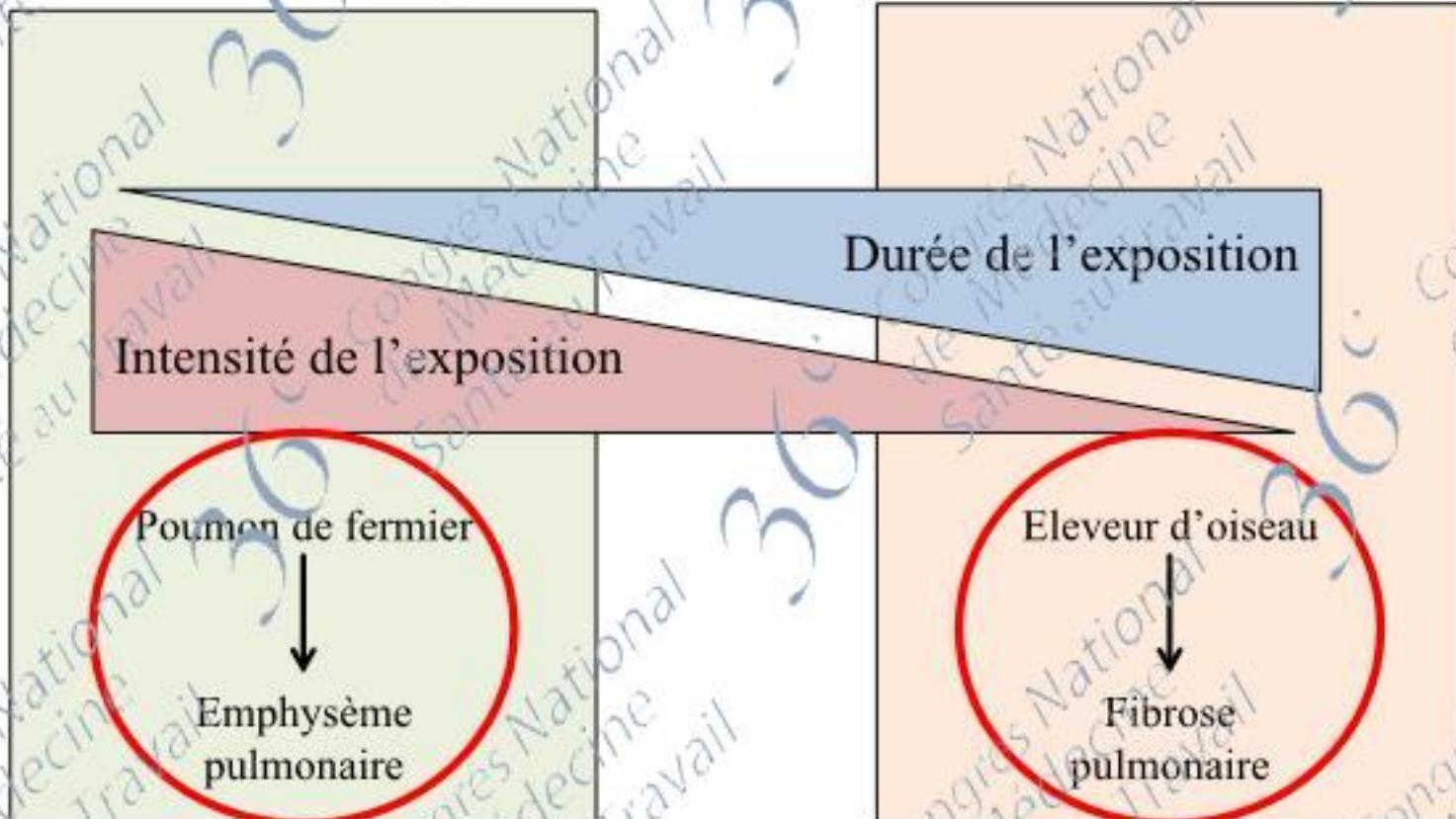
- opacités centrolobulaires en «verre dépoli»
- zones d'hyperclarté et de piégeage



Pneumopathie interstitielle diffuse

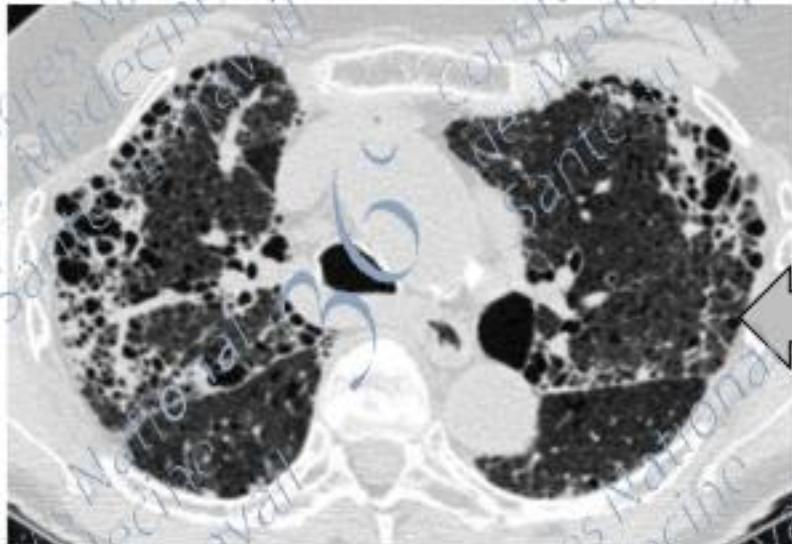


Formes chroniques de PHS



Formes chroniques fibreuses de PHS

PHS



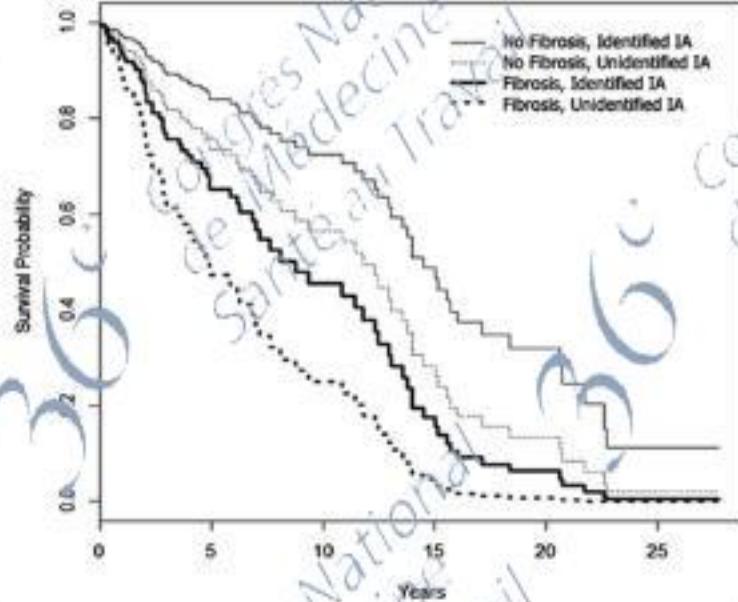
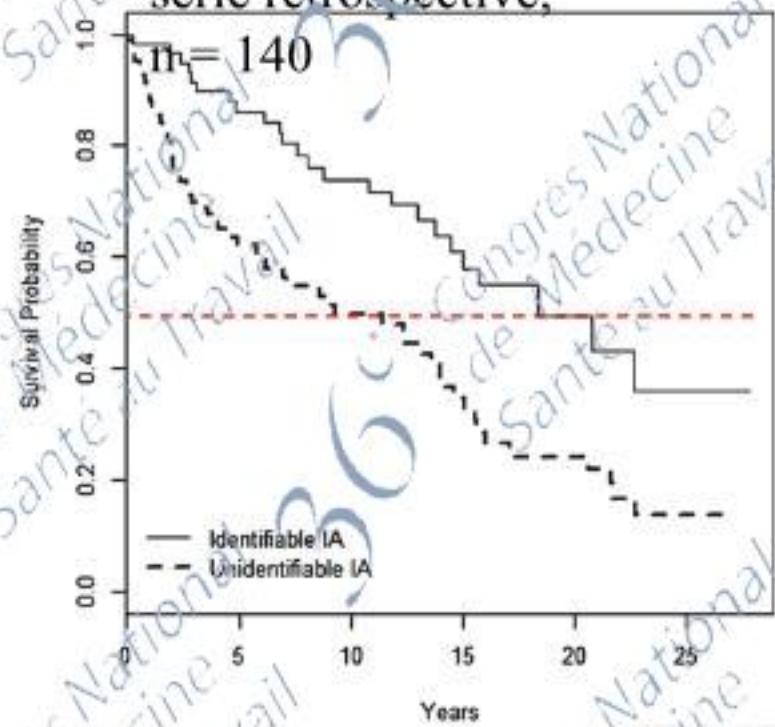
FPI



Traitements

Eviction antigénique

série rétrospective,



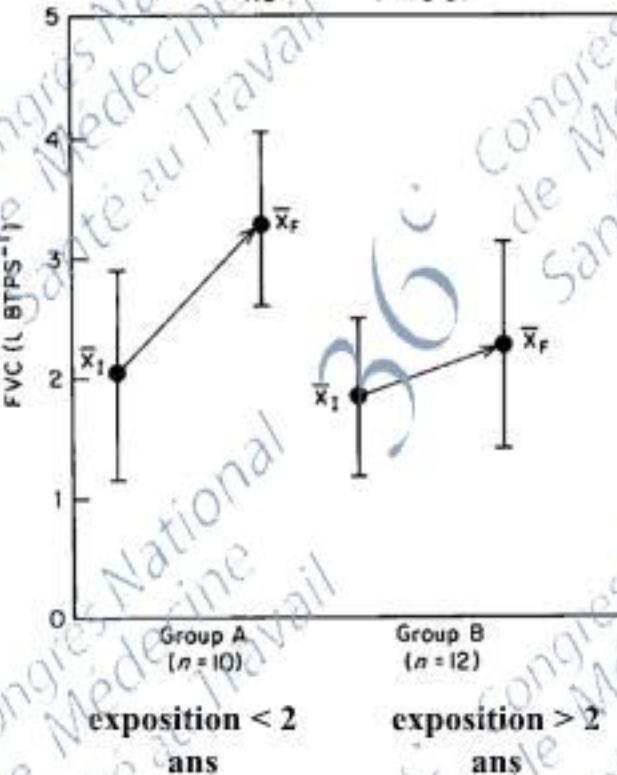
Variables Included in the Final Cox Proportional Hazards Survival Model

Variables	HR	95% CI	P Value
Patient age, y	1.04	1.01-1.07	.005
Previous smoking	2.01	1.15-3.50	.014
Unidentifiable IA	1.76	1.01-3.07	.047
DlCO, %	1.14	0.95-1.35	.153
PVC, %	1.36	1.10-1.68	.004
Pulmonary fibrosis	2.43	1.36-4.35	.002

Fernandez Perez et al., Chest 2013

Exposition prolongée

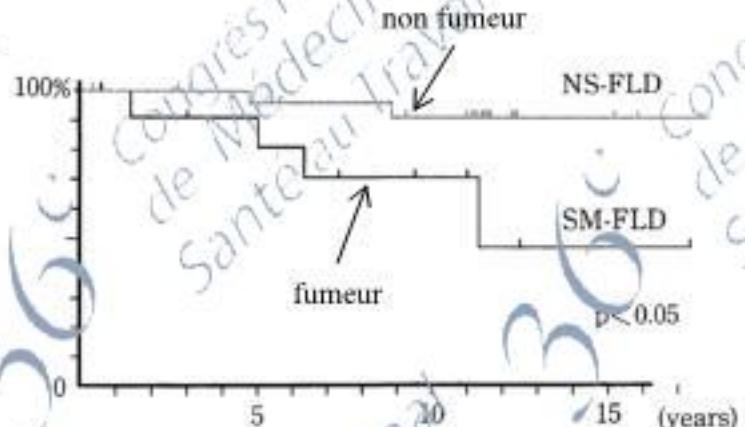
	FVC (\bar{x}_1)	FVC (\bar{x}_F)
Group A	2.086 ± 0.846	3.091 ± 0.711 ($P < 0.001$)
Group B	1.911 ± 0.608	2.378 ± 0.859 ($P = 0.07$)



de Garcia et al., Resp Med 1989

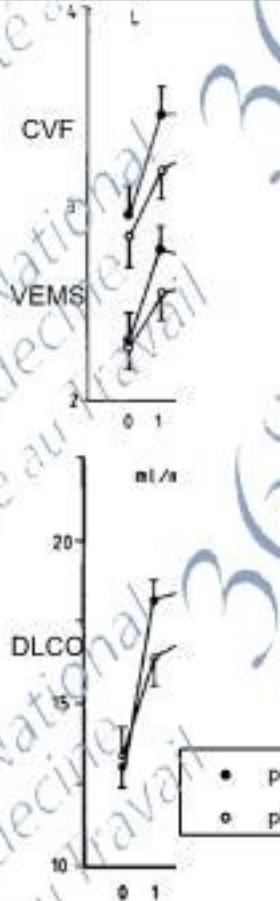
Exposition tabagique

	SM-FLD (n=12)	NS-FLD (n=31)	
Onset			
Single acute episode	1 (8.3%)	18 (58.1%)	
Recurrence of acute episode	6 (50.0%)	7 (22.6%)	
Insidious onset	5 (41.7%)	6 (19.4%)	p<0.005
Clinical course			
Wearing mask during work after the diagnosis of FLD	8 (66.7%)	20 (64.5%)	ns
Working after the diagnosis of FLD	10 (83.3%)	28 (90.3%)	ns
Acute type	4 (33.3%)	25 (80.7%)	
Chronic type	8 (66.7%)	6 (19.4%)	p<0.005



Ohtsuka et al., Intern Med 1995

PHS chronique et corticothérapie



AMERICAN JOURNAL OF
Respiratory and
Critical Care Medicine®

suivi à 5 ans

	Prednisolone	Placebo	p Value
FVC, L	2.82 ± 0.76 (78 ± 14)	2.84 ± 0.65 (75 ± 11)	0.72
	3.47 ± 0.79 (96 ± 12)	3.45 ± 0.86 (94 ± 12)	
FEV ₁ , L	2.27 ± 0.67 (73 ± 17)	2.30 ± 0.52 (73 ± 11)	0.45
	2.73 ± 0.64 (93 ± 11)	2.69 ± 0.79 (89 ± 16)	
n	18	15	
DLCO-M†	13.2 ± 2.9 (58 ± 13)	13.4 ± 3.3 (58 ± 16)	0.26
	17	15	
DLCO-HP‡	23.5 ± 3.5 (106 ± 14)	25.6 ± 5.4 (113 ± 22)	0.26
	17	15	
PaO ₂ , mm Hg	70 ± 12 (17)	65 ± 10 (15)	0.91
	64 ± 9	64 ± 8	
n			

Kokkarinen et al., Am Rev Respir Dis 1992

Take home message

	PHS de type 1	PHS de type 2
Antigen	Microorganisms: Thermophilic Actinomycetes, Fungi (e.g., Farmer's Lung; Water Damage)	Soluble Avian Proteins (e.g., BFL)
Exposure	Usually short and massive: ~ 750,000 actinomycetes spores per min	Recurrent: breed dozens of pigeons in a loft. Insidious: prolonged and low level (i.e., few birds in the domestic environment or down products)
Clinical behavior	Primarily acute/subacute: higher frequency of fever and recurrent episodes More recurrent systemic symptoms (chills, body aches) Mild restrictive abnormalities that resolve Airflow obstruction (usually mild) seen in chronic disease	Recurrent, BFL: cough and mild exertional dyspnea, low-grade fever Insidious, BFL: progressive dyspnea; clubbing Restrictive pattern
Lung function tests	Chest X-ray: frequently normal HRCT: ground glass opacities, predominating in the lower lobes, fine nodular shadowing	Hypoxemia at rest or exercise common Chest X-ray: frequently abnormal HRCT: irregular reticular opacities, traction bronchiectasis and honeycombing superimposed to subacute changes (e.g., ground-glass opacities or nodules)
Lung imaging studies	Most frequent long-term sequelae: mild emphysema often sparing the upper parts of the lung Neutrophilia Lymphocytosis (> 50%) with decreased CD4/CD8 ratio (< 1)	Eosinophilia or neutrophilia Lymphocytosis (< 50%) with increased (> 1.0) CD4/CD8 ratio Ill-formed granulomas (may be difficult to identify) Fibrotic pattern: NSIP-pattern or UIP-like pattern
BAL	Small, poorly-formed noncaseating granulomas located near bronchioles	Peripheral airways: constrictive bronchiolitis
Lung biopsy	Peripheral airways: proliferative bronchiolitis obliterans, characterized by fibroblast proliferation, and an organizing intraluminal exudate that occludes bronchioles from within Usually resolves Chronic exposure may lead to chronic bronchitis or emphysema	Poor, often progress to fibrosis
Outcome		

International Archives of

Allergy and Immunology

Lacasse et al., *Int Arch Allergy Immunol* 2009

Conclusion

Classification

- la PHS aiguë/subaiguë: quelques semaines, réversible, de bon pronostic;
- la PHS chronique, plusieurs mois voire années, pouvant évoluer vers une fibrose pulmonaire, pronostic plus péjoratif.

Critères diagnostiques

- Task force ATS

Formes chroniques emphysémateuses/ fibreuses

Distinction PHSc fibreuses vs FPI

Thérapeutiques

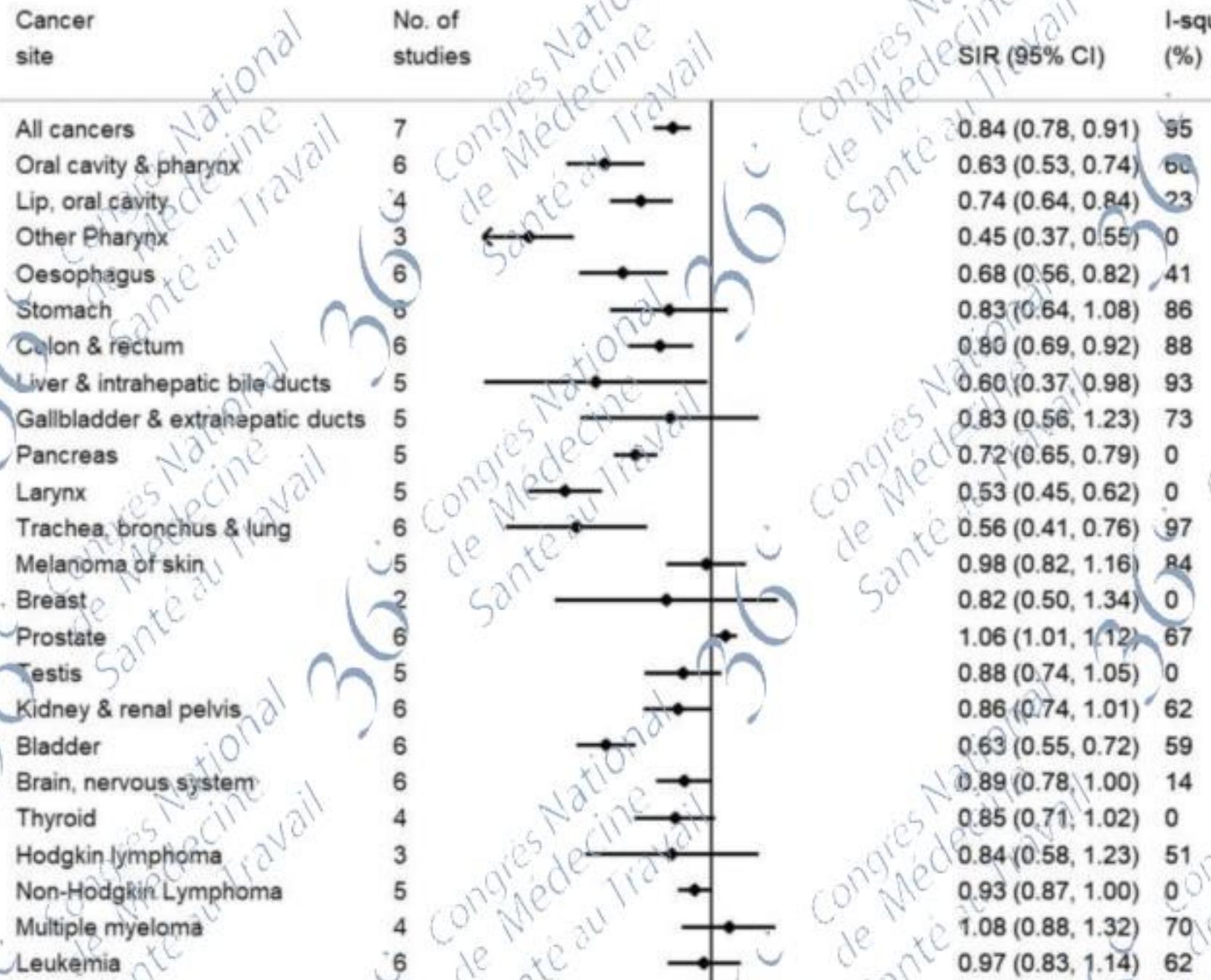
- éviction antigénique
- aucun traitement médicamenteuse n'a fait sa preuve
- intérêt des anti-fibrosants ?

Cancers bronchopulmonaires

36^e Congrès National de Médecine Santé au Travail

Cancer bronchique : épidémiologie

- Le cancer broncho-pulmonaire : principale cause de décès par cancer dans le monde
- Le cancer broncho-pulmonaire est le plus fréquent des cancers associés aux expositions professionnelles
- De nombreuses causes de cancer du poumon ont été identifiées
 - Avant tout : tabagisme actif
 - Tabagisme passif, pipe et cigare
 - Exposition professionnelle comme l'amiante, le nickel, le chrome et l'arsenic
 - Exposition aux radiations, y compris le radon dans les maisons et les mines
 - Exposition à la pollution de l'air intérieur et extérieur



Crop	Exposure	n	HR (95% CI)	P values
Grassland	Direct exposure to pesticides only*	14	1.04 (0.59 to 1.83)	0.88
	Haymaking only	238	1.04 (0.81 to 1.34)	0.73
	Mixed	84	0.85 (0.62 to 1.17)	0.31
Vineyard	Direct exposure to pesticides only†	6	2.20 (0.98 to 4.95)	0.06
	Secondary exposure to pesticides only†	66	1.18 (0.90 to 1.55)	0.22
	Working in winehouse only	4	NR	NR
Corn	Mixed	103	0.81 (0.61 to 1.01)	0.07
	Direct exposure to pesticides only†	13	1.1 (0.66 to 2.02)	0.61
	Secondary exposure to pesticides only§	4	NR	NR
Wheat/barley	Harvesting only	36	1.31 (0.93 to 1.86)	0.12
	Mixed	109	0.67 (0.53 to 0.84)	0.0005
	Direct exposure to pesticides only†	5	0.49 (0.20 to 1.19)	0.11
Pearlfield bean	Secondary exposure to pesticides only§	14	1.66 (0.96 to 2.87)	0.07
	Harvesting only	57	1.18 (0.87 to 1.59)	0.28
	Mixed	176	0.78 (0.62 to 0.97)	0.93
Beet	Direct exposure to pesticides only†	3	NR	NR
	Secondary exposure to pesticides only§	2	NR	NR
	Harvesting only	11	1.82 (1.00 to 3.32)	0.05
Sunflower	Mixed	27	1.02 (0.69 to 1.51)	0.92
	Direct exposure to pesticides only†	10	2.56 (1.36 to 4.80)	0.004
	Secondary exposure to pesticides only§	12	0.98 (0.55 to 1.75)	0.95
Rape	Harvesting only	20	1.06 (0.68 to 1.68)	0.79
	Mixed	80	0.93 (0.72 to 1.21)	0.6
	Direct exposure to pesticides only†	2	NR	NR
Tobacco	Secondary exposure to pesticides only§	1	NR	NR
	Harvesting only	6	2.16 (0.97 to 4.85)	0.06
	Mixed	21	0.74 (0.48 to 1.15)	0.18
Fruit tree	Direct exposure to pesticides only†	3	NR	NR
	Secondary exposure to pesticides only†	4	NR	NR
	Harvesting only	6	1 (0.44 to 2.23)	0.99
Potato	Mixed	35	0.87 (0.62 to 1.23)	0.44
	Direct exposure to pesticides only†	3	NR	NR
	Secondary exposure to pesticides only**	24	0.95 (0.63 to 1.44)	0.81
Mixed	Mixed	24	1.07 (0.71 to 1.62)	0.74
	Direct exposure to pesticides only†	0	NC	NC
	Secondary exposure to pesticides only†	60	1.11 (0.84 to 1.47)	0.48
Mixed	Mixed	32	1.01 (0.70 to 1.45)	0.97
	Direct exposure to pesticides only†	4	NR	NR
	Secondary exposure to pesticides only§	3	NR	NR
Mixed	Harvesting only	11	1.13 (0.61 to 2.07)	0.7
	Mixed	80	0.93 (0.72 to 1.21)	0.59

Table 3. Associations Between Exposure to Cattle and Horse Farming and Lung Cancer Risk, Overall and by Subtypes Among the Farming Population, AGRICAN, 2005-2011

		All subtypes				Adenocarcinomas				Squamous cell carcinomas			
		N	HR	95% CI	P for trend	N	HR	95% CI	P for trend	N	HR	95% CI	P for trend
Cattle	Ever ^a	787	0.72	0.58, 0.90	0.04	103	0.64	0.45, 0.92	<0.01	90	0.97	0.63, 1.50	0.18
		Never exposed	99	1.00		39	1.00			27	1.00		
		<10 years	52	1.04		19	1.08	0.61, 1.92		20	1.26	0.71, 2.26	
		10-19 years	33	0.85		12	0.86	0.45, 1.65		13	1.13	0.58, 2.20	
		20-29 years	21	0.72		9	0.77	0.37, 1.59		8	1.02	0.46, 2.25	
	Number of Animals ^b	30-39 years	32	0.63	0.42, 0.95	10	0.49	0.25, 1.00	0.91	12	0.90	0.45, 1.78	0.20
		≥40 years	38	0.60	0.41, 0.89	12	0.50	0.26, 0.97		13	0.70	0.36, 1.37	
		Never exposed	99	1.00	0.81	39	1.00			27	1.00		
		<20	26	0.83		9	0.90	0.41, 2.00		9	1.00	0.44, 2.26	
		20-44	47	1.20		14	1.14	0.56, 2.35		19	1.63	0.82, 3.26	
Horse	Ever ^a	45-84	15	1.42	0.21	16	1.71	0.79, 3.67	0.35	19	1.98	0.92, 4.24	0.44
		85-149	10	0.69		9	1.32 ^c	0.52, 3.36		6	0.88 ^d	0.31, 2.53	
		≥150	10	1.14									
		Never exposed	120	0.96		37	0.83	0.56, 1.22		39	0.99	0.66, 1.48	
		Never exposed	224	1.00		90	1.00		0.03	61	1.00		0.80
	Number of Animals ^b	<10 years	24	0.82	0.21	6	0.54	0.22, 1.29		10	1.04	0.50, 2.17	
		10-19 years	15	0.80		5	0.38^d	0.15, 0.97		7	1.08	0.47, 2.49	
		≥20 years	12	0.64		4	0.60	0.16, 2.16		5	0.84	0.32, 2.18	
		Never exposed	224	1.00		90	1.00			61	1.00		
		<5	20	0.74		4	1.55	0.41, 5.89		7	0.60	0.27, 1.34	

Exposure	Farmers				Spouses			
	Adenocarcinoma		Squamous cell carcinoma		Small cell carcinoma		Adenocarcinoma	
	Cases ^a (n = 78) (n)	RR ^b (95% CI)	Cases ^a (n = 75) (n)	RR ^c (95% CI)	Cases ^a (n = 50) (n)	RR ^c (95% CI)	Cases ^a (n = 69) (n)	RR ^d (95% CI)
Diesel tractors								
No/< monthly	7	1.00	6	1.00	12	1.00	47	1.00
≥ Monthly ≥ 1 season	7	1.53 (0.53, 4.40)	9	2.16 (0.76, 6.14)			18	1.00 (0.56, 1.76)
≥ Weekly ≥ 1 season	31	1.46 (0.62, 3.45)	36	1.64 (0.66, 4.07)	24	0.98 (0.46, 2.05)		
Daily in one season	19	2.41 (0.94, 6.13)	12	1.36 (0.48, 3.85)	5	0.56 (0.19, 1.70)		
Daily in both seasons	12	3.39 (1.23, 9.33)	7	1.28 (0.40, 4.13)	7	1.16 (0.41, 3.28)		
p for trend ^e		0.01		0.95		0.87		
Gasoline tractors								
No/< monthly	24	1.00	25	1.00	20	1.00	49	1.00
≥ Monthly ≥ 1 season	16	0.93 (0.49, 1.77)	16	0.90 (0.48, 1.71)	8	0.59 (0.26, 1.35)	16	1.11 (0.62, 1.99)
≥ Weekly ≥ 1 season	28	1.30 (0.74, 2.29)	23	0.93 (0.52, 1.68)	11	0.61 (0.29, 1.31)		
Daily ≥ 1 season	8	1.51 (0.66, 3.46)	5	0.74 (0.27, 1.98)	8	1.65 (0.69, 3.55)		
p for trend ^e		0.21		0.62		0.53		
Combines or other types of crop harvesters								
Never	26	1.00	18	1.00	15	1.00	60	1.00
1–10 days	11	0.76 (0.36, 1.57)	25	2.27 (1.19, 4.34)	9	1.03 (0.43, 2.48)	8	1.29 (0.61, 2.73)
11–30 days	29	1.26 (0.67, 2.35)	20	1.16 (0.56, 2.39)	12	1.40 (0.63, 3.14)		
≥ 31 days	10	1.01 (0.46, 2.23)	8	1.02 (0.42, 2.50)	5	0.79 (0.27, 2.33)		
p for trend ^e		0.63		0.72		0.97		
Trucks								
No/< monthly	24	1.00	23	1.00	16	1.00	47	1.00
≥ Monthly ≥ 1 season	9	0.66 (0.31, 1.43)	11	0.81 (0.39, 1.68)	9	0.90 (0.40, 2.05)	18	0.74 (0.42, 1.29)
≥ Weekly ≥ 1 season	22	1.05 (0.58, 1.90)	15	0.68 (0.35, 1.32)	13	0.75 (0.35, 1.59)		
Daily ≥ 1 season	19	0.94 (0.49, 1.78)	17	0.79 (0.40, 1.54)	10	0.47 (0.21, 1.09)		
p for trend ^e		0.93		0.38		0.60		

Cancer bronchique : épidémiologie

- Le cancer du poumon des non-fumeurs est plus fréquent chez les femmes et les patients asiatiques
 - L'adénocarcinome représente la grande majorité.
 - Proportion beaucoup plus élevée de mutations EGFR et HER2 ainsi que d'altérations ALK par rapport aux fumeurs
 - Mutations KRAS moins fréquentes que chez les fumeurs
- Le profil mutationnel des CPNPC chez les non-fumeurs est légèrement associé à l'exposition professionnelle
 - L'exposition à l'amiante est corrélée à une fréquence plus faible de mutations EGFR (20 % contre 44 % chez les non exposés) et à une fréquence plus élevée de mutations HER2/ERBB2
 - L'exposition aux carcinogènes professionnels primaires suggère une distribution particulière des altérations de KRAS, BRAF, PI3K et ALK.

Mutations somatiques et expositions professionnelles chez les non-fumeurs

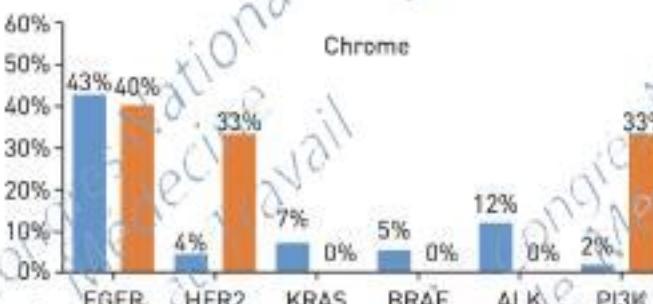
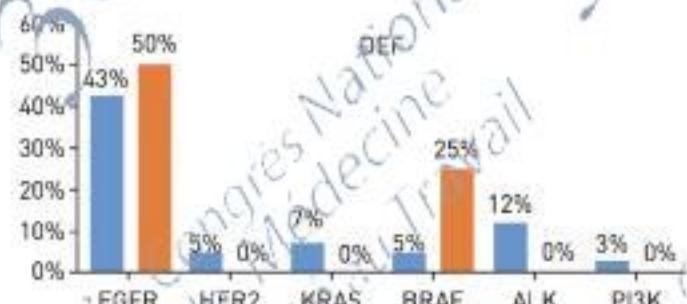
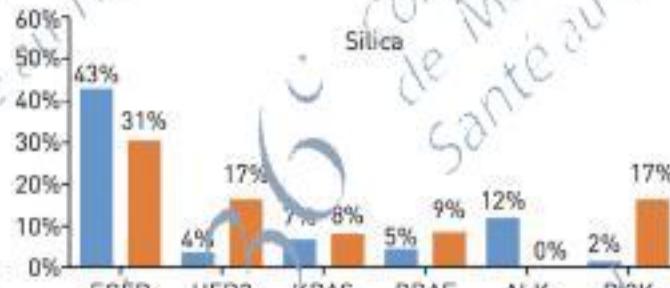
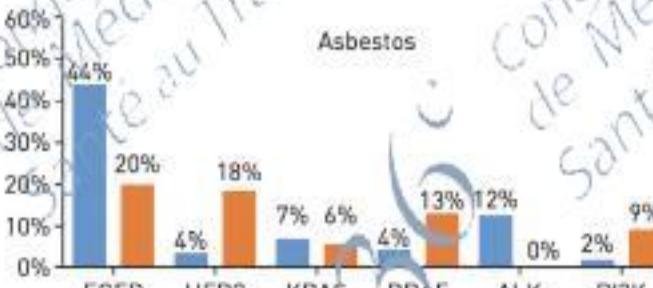
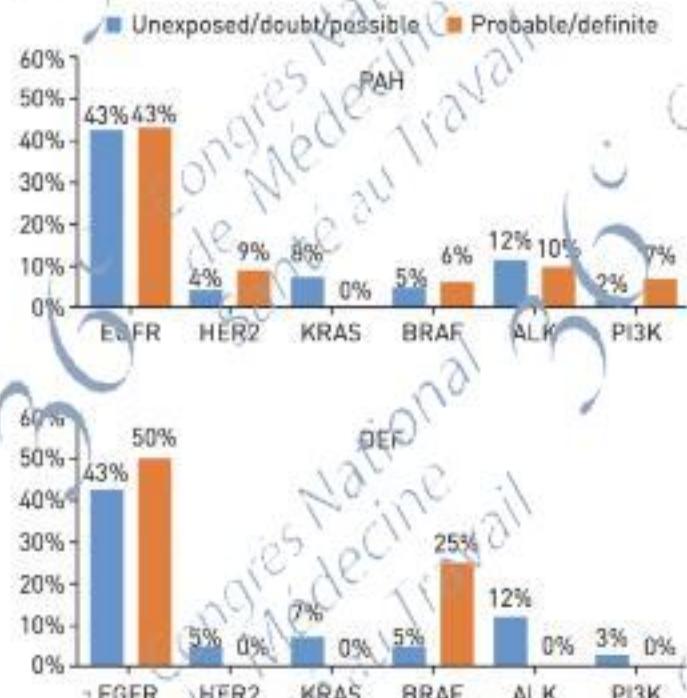


FIGURE 3 Biomarker mutation frequency in relation to exposure to occupational lung carcinogens: exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH), asbestos, silica, diesel exhaust fumes (DEF), chrome and paints.

Les étiologies du cancer bronchique

- L'étiologie du cancer du poumon : conséquences de l'interrelation entre
 - Exposition aux agents étiologiques
 - Susceptibilité individuelle à ces agents
- La proportion rapportée de cancers du poumon causés par des expositions professionnelles très variable
 - Un chiffre d'environ 10 % est une estimation moyenne raisonnable
 - Dans les pays industrialisés, contribution faible par rapport à celle du tabagisme, mais importante par rapport d'autres classes d'exposition
- Le tabagisme potentialise l'effet de certains cancérogènes pulmonaires professionnels