



36^e

Congrès National
de Médecine &
Santé au Travail

Du 14 au 17 juin 2022
Palais de la Musique et des
Congrès de Strasbourg

Pathologies respiratoires professionnelles émergentes: place des pathologies allergiques

Pr Vincent BONNETERRE

- Centre de Consultation de Pathologie Professionnelle & Environnementale, CHU Grenoble Alpes
- GT Emergence du RNV3P

Session PAPPEI (SFST-SPLF-SFA), 15/06/22, Salle Marie Curie

Déclaration des liens d'intérêts

Nom du conférencier : BONNETERRE Vincent

☒ déclare n'avoir aucun lien d'intérêts

Objectifs

1. Définir la question d'« émergence »
2. Reposer le **cadre de pathologies respiratoires professionnelles**, pour identifier, au sein de ces dernières, celles qui ont un lien avec une hypersensibilité (allergie)
3. **Allergie respiratoire professionnelle** : actualités concernant les pneumopathies d'hypersensibilité (PHS), l'asthme et la rhinite allergique ainsi que les bronchites éosinophiliques

+ **bonus « émergence »** : rappeler brièvement (2 slides) les principales pathologies respiratoires professionnelles émergentes hors cadre de l'hypersensibilité

« Moteurs de l'émergence »

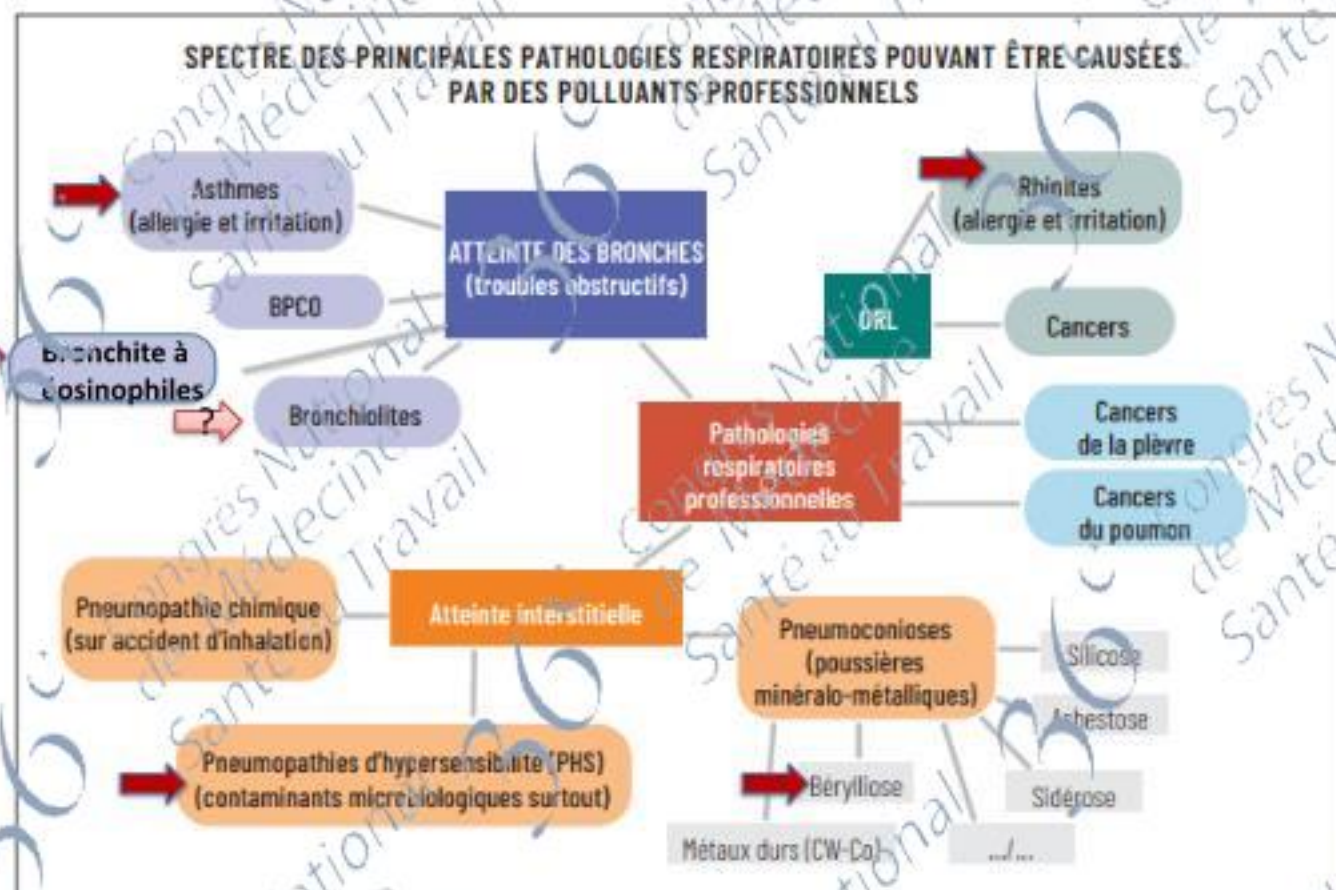
■ *Nouvelles pathologies professionnelles, conditionnées par :*

- Soit l'apparition de nouvelles nuisances : nouveaux produits (ex: nanoparticules manufacturées), modifications de conditions d'usage, apparition de contaminations microbiologiques, ...
- Soit une augmentation de l'exposition (fréquence et/ou intensité et/ou nouvelle situation d'exposition) à des agents pathogènes -déjà connus ou non encore identifiés- : via nouveauté dans productions, process, organisations de travail, ...
- Ou plus simplement la mise en évidence / confirmation / reconnaissance d'un risque non préalablement identifié (ex fumées de soudage : groupe 1 du CIRC uniquement depuis 2017)

■ *Regard prospectif sur les moteurs de l'émergence (changements de fond sociétaux modifiant les métiers, les organisations de travail). Ex :*

- Dimension écologique de « verdissement de l'économie » -> nouvelles activités /pratiques dans tous les secteurs : en lien avec les nouvelles énergies, les transports, l'alimentaire (ex: production de protéines dérivées des insectes), modification des pratiques (ex : multiplications de l'usage du compost), etc
- Nouveaux outils de production (Ex: impression 3D)

Spectre des principales patho. respiratoires professionnelles → dont celles impliquant divers phénomènes d'hypersensibilité



- Asthme & Rhinite : HS type 1 ou immédiate, IgE médiée
- Pneumopathies d'hypersensibilité (PHS) : HS semi-retardée (type 3, activation PNN par complexes immuns circulants) et retardée (type 4) (médiée par lymphocytes)...
- Béryllose pulmonaire chronique... et probablement certaines sarcoidoses qui sont des granulomatoses d'origine prof. ou env.

Pneumopathies d'Hypersensibilité (PHS)

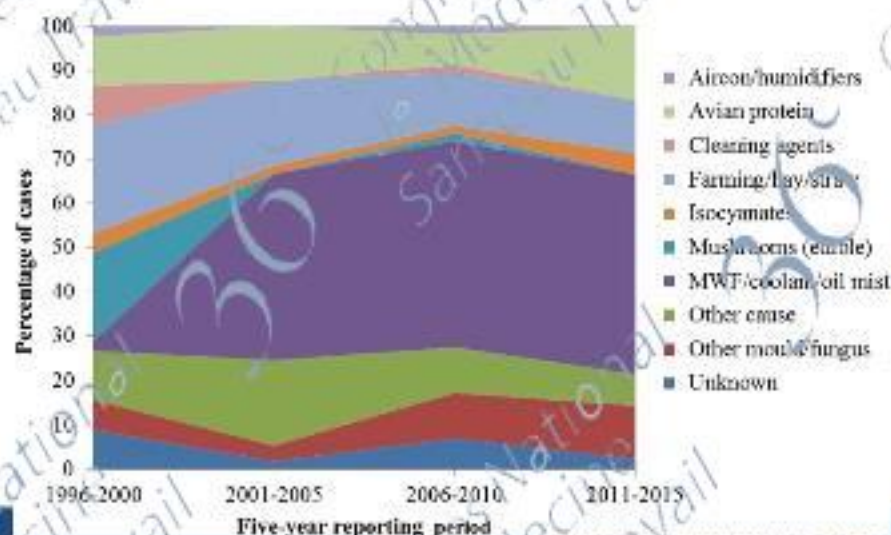
- Y penser au-delà des classiques poumons de fermier et poumon d'éleveur d'oiseaux :
 - 1^{er} réflexe pour diminuer le risque de passer à côté : **rechercher systématiquement des signes généraux** (fébricule, courbatures, sueurs nocturnes, asthénie de plusieurs jours) associés aux épisodes dyspnéiques (+ cliniquement : recherche crépitaux si dyspnée)
 - **Environ 160 antigènes et haptènes identifiés comme des agents causaux de PHS (125 situations d'expositions professionnelles rassemblées en 14 catégories**: agriculture, transformation de végétaux, industrie du bois, activités en lien avec les animaux, alimentaire, métallurgie, industrie plastique, autres industries, travail avec eau aérosolisée, déchets et composts, ...) PMID: 34370035
 - Pour un certain nombre de situations cliniques, la cause n'est pas identifiée... faute d'enquête suffisamment exhaustive... ou d'imagination!
 - **Certaines causes sont « anticipables »** : dès lors que des allergènes microbiens sont potentiellement aérosolisés (stimulation immunitaire++)
 - Mais il existe aussi des causes plus atypiques

Pneumopathies d'Hypersensibilité (PHS)

- Causes « anticipables » (allergènes microbiens potentiellement aérosolisés) :
 - Avec les canicules, se souvenir de l'entité **poumon des humidificateurs (de tous types) voire climatiseurs** (aérosolisation d'eau stagnante avec *Thermoactinomyces* notamment mais pas exclusivement)
 - **Poumon des maîtres nageurs**, et **poumon de spas [mal entretenus]** (*Mycobactéries atypiques dont avium*)
 - Fluides d'usinage : « **poumons des mécaniciens** » (*Mycobacterium immunogenum*): *régulièrement des clusters. Dosage endotoxines (fluides et air), bcp plus sensible que les cultures* (PMID: 38390259, 28851756).

Evolution des causes de PHS selon le réseau de surveillance UK (SWORD): augmentation de la part des poumons de mécaniciens

Barber CM, Wiggins RE, Carder M, Agius R. Epidemiology of occupational hypersensitivity pneumonitis; reports from the SWORD scheme in the UK from 1996 to 2015. *Occup Environ Med.* 2017 Jul;74(7):528-530.



Pneumopathies d'Hypersensibilité (PHS)

▪ **Autres causes « anticipables »** (allergènes microbiens potentiellement aérosolisés) :

- **Esthéticienne** : dispositif émettant vapeur d'eau et ozone (« vapozone », contamination par un *Pseudomonas*). PMID: 27427424. A rapprocher des PHS en lien avec la **vapeur d'eau de fer à repasser** (PMID : 16145174; 19328610)
- Fabrication de cosmétiques avec **poudre d'argan** (PMID: 25888313)
- Tris de légumes, manipulation de végétaux etc : associés à une contamination fongique PMID: 18161826
- Certaines causes à la frontière du professionnel / domestique / hobby : **Cultures hydroponiques** (substrat neutre irrigué pour une solution apportant sels minéraux et nutriments) (pour l'instant seul un cas domestique est publié). PMID: 18375180 // **Biofilms au sein d'instruments à vent** (saxophonistes) avec micromycètes mais aussi espèces du type Mycobactéries atypiques
- **Tout est possible** : ex : Poussières de sol utilisé pour faire des tuiles (contenant des fossiles de bivalves!) PMID: 34774826

Pneumopathies d'Hypersensibilité

■ Causes plus inhabituelles liées à des agents de bas poids moléculaire

- **Monomères (meth)acryliques** (même si moins fréquent que l'asthme) : assistantes dentaires, prothésistes ongulaires, etc
- **isocyanates** (souvent formes atypiques de PHS, mais moins fréquent que l'asthme)
- Point d'attentions sur l'utilisation **spray imperméabilisant** (PMID: 28398532)
 - Déjà des cas d'alvéolites toxiques décrits, et qui semblent en augmentation (souvent exposition unique dans local mal ventilé; mais aussi parfois présentation subaigues ou chroniques -> interaction avec le surfactant)
 - Désormais cas de PHS bien authentifiée (dont biopsie) chez un travailleur exposé de façon chronique (quotidienne, 20% de son temps, sur mobilier / maroquinerie)
 - ! Evolution des sprays (modification des gaz propulseurs pour raisons environnementales -> probable modification couple résine et solvant pour assurer bonne dilution, ± diffuseur -> possiblement granulométrie plus fine)
- Nombreux autres case-reports très spécifiques, souvent faits de cas uniques, ou pour lesquels même si le diagnostic est affirmé, la cause reste probabiliste (cf insecticide **pyrethrinaoïde** chez toiletteur pour chien -> « **pet Groomer's lung** ») PMID: 27747913

Pneumopathies d'Hypersensibilité

- Certaines expositions peuvent parfois être associées, selon les cas, à la survenue d'asthme ou de PHS selon l'individu
 - Agents de Bas Poids Moléculaire (BPM)
 - Isocyanates
 - Agents de Haut Poids Moléculaire (HPM)
 - Farines contaminées par *Aspergillus* (PMID: 24687706)
 - Malt (PMID: 19416137)
 - Herbes spartes (-> fibres extraites des feuilles pour faire espadrilles, cordages, renforcement de plâtres, etc).

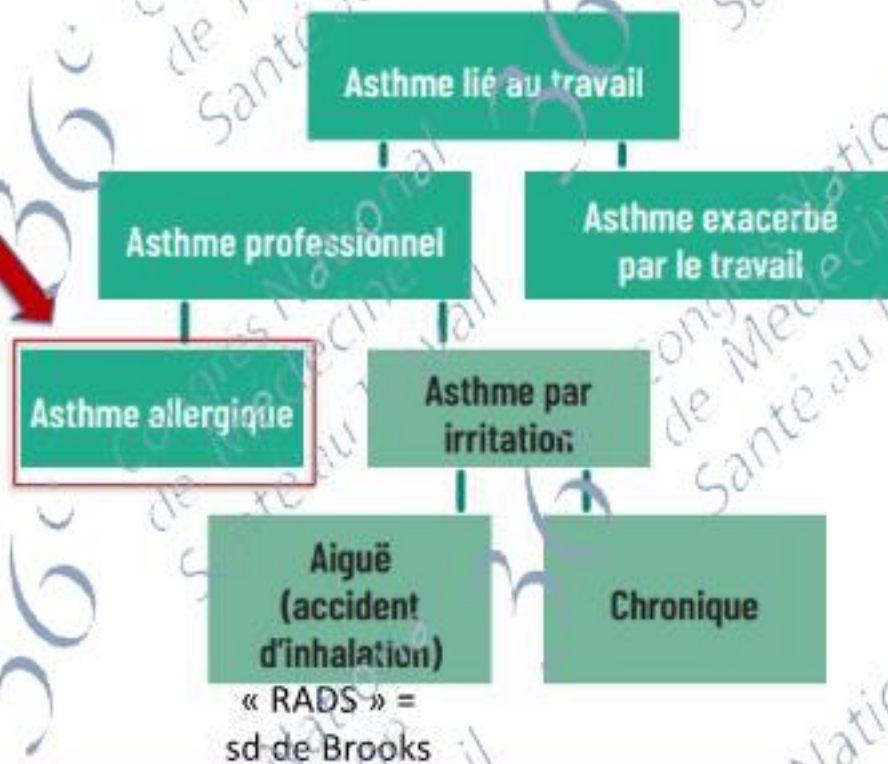


De la PHS du mécanicien à une **nouvelle entité** « **BADE** » [**bronchiolite**, inflammation des canaux alvéolaires et emphysème]

- CLUSTER 5 cas d'insuffisance respi. chez des travailleurs de 27 à 50 ans, non fumeurs, étalés dans le temps, sur un site d'usinage avec exposition à des **fluides de coupe** (huiles entière et synthétique)
- Amputation des débits de 50%, amputation de la diffusion de 50%, 1 greffé
- Biopsie: **bronchiolite constrictive liée à une prolifération de tissu lymphoïde péribronchique responsable de fibrose**, et lésions d'emphysème.
- Investigations
 - Toutes méto aérosols <0,4 mg/m³ (valeur limite US),
 - expo endotoxines jusque 116 EU/m³ (valeur limite NL : 90)
 - Faible concentration des COV, de métaux
 - Eau de la ville : OK
 - Etude flore microbienne (microbiomes des huiles) / Analyse ARN ribosomique 16S
 - » **Analyse du microbiome des huiles : *Pseudomonas alcaligenes* 10^{E3} à 10^{E9} CFU /ml**
 - » *Suspicion d'une relation de causalité*

Asthmes et rhinites par sensibilisation au sein des asthmes et rhinites de novo de l'adulte

CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES ASTHMES EN LIEN AVEC LE TRAVAIL



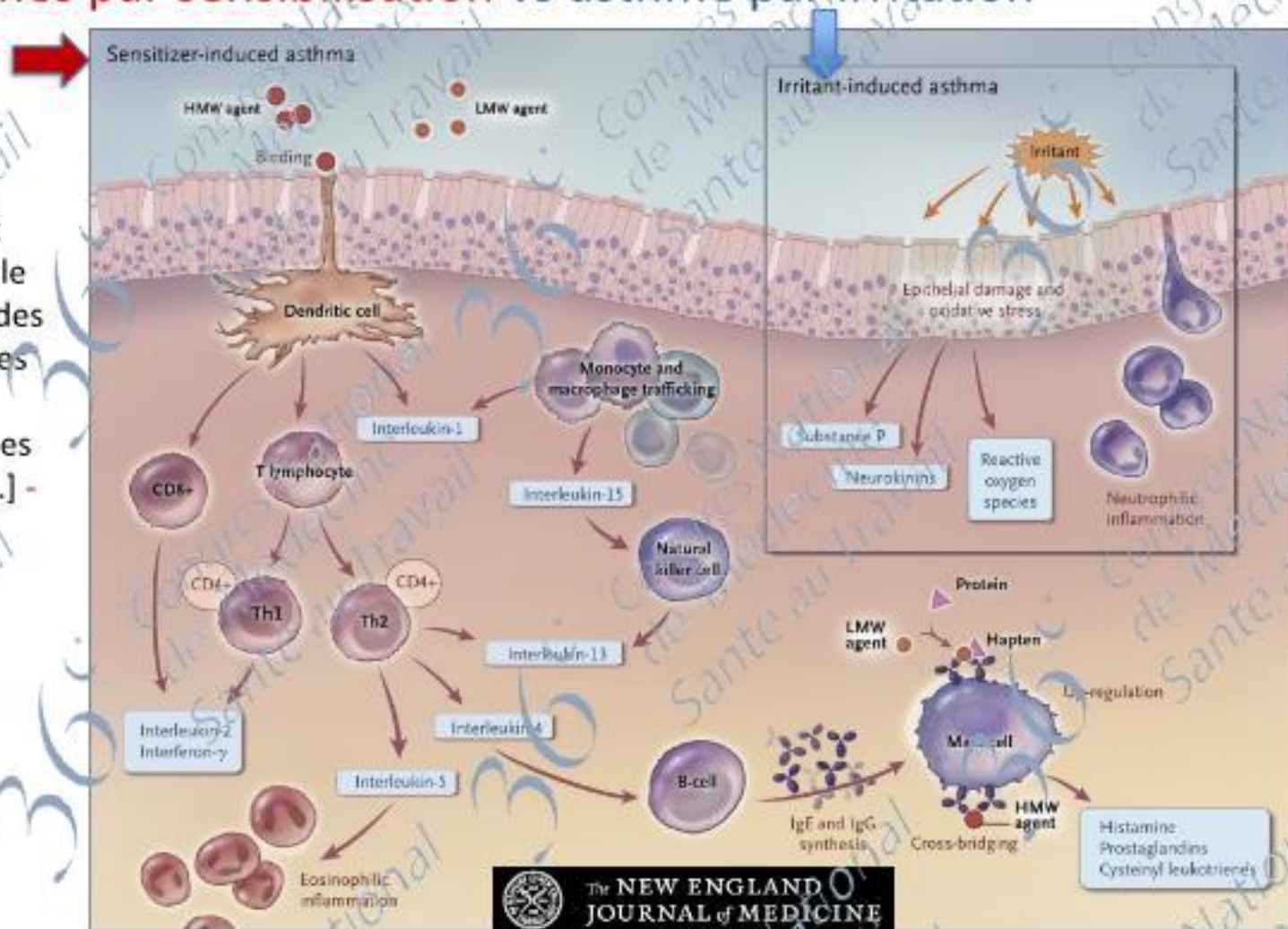
CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES RHINITES EN LIEN AVEC LE TRAVAIL



↔
Mêmes mécanismes,
mêmes étiologies.
Rhinite précède
souvent l'asthme de
6 mois

Asthmes par sensibilisation vs asthme par irritation

- **Agents de haut poids moléculaire (HMW : high molecular weight)** : souvent d'origine biologique : animale [ex: poils de rongeurs pour des techniciens de labo], végétales [ex: farines chez un boulanger], micro-organismes [ex: acariens, moisissures, ...] - > **diagnostic + facile à objectiver (prick, IgE)**
- **Agents de bas poids moléculaire (produits chimiques, métaux, ...)** - > **étiologie plus difficile à documenter**



Tarrio SM, Lemiere C. N Engl J Med 2014;370:640-649

Rhinite & Asthme par sensibilisation

- Le facteur de risque principal est le niveau d'exposition antigénique > susceptibilité individuelle
- Agents de Haut Poids Moléculaire
 - La démonstration de la causalité se fait plus facilement par IgE, prick-tests, test de provocation
 - *Nouveaux allergènes chez les boulangers et dans l'industrie alimentaire : farine de maïs, sarrasin, riz, gomme arabique, graines de soja, plantain, graines de lupin*
 - Volet émergent du **Plantain (psyllium)** risque de sensibilisation déjà connu chez travailleurs industries pharmaceutiques et soignants + usagers (usage comme laxatif); **désormais dans l'agroalimentaire où présent comme substitut du gluten ou d'œufs / préparation pour vegans**: PMID: 33651455, AJIM 2021
 - **Lupin** : non seulement un allergène alimentaire émergent (croise avec cacahuète), mais jusqu'à 20% des travailleurs exposés qui seraient sensibilisés; PMID: 20937061; 17379286
 - *Beaucoup de situations très particulières (« niches »): faible impact en termes de santé publique*
 - *Agents de maintenance des machines à café (moisissure *Chrisonila Sitophila* : signalement RNV3P).*

Rhinite & Asthme par sensibilisation

■ Agents de Bas Poids Moléculaire

- Difficultés diagnostiques: prick non validés le plus souvent; IgE ont une faible sensibilité; tests de provocation peuvent s'avérer dangereux
- **Isocyanates** toujours, mais plus chez les carrossiers peintres (prévention efficace) + molécules dérivées également utilisées pour des peinture (ex : triglycidyl isocyanurate)
- **Acrylates** chez les prothésistes ongulaires++ (mais disparition progressive technique « résine » utilisant le monomère, pour des techniques utilisant des oligomères semble avoir permis une diminution de l'incidence)

Rhinite & Asthme par sensibilisation

- **Expositions complexes (associations HMW + LMW)**
 - Cf asthme décrits chez des travailleurs usinant des panneaux de medium (poussières de bois tendres, durs, et résine libérant du formaldéhyde)
 - Cf asthmes investigués chez des travailleurs exposés à des aérosols de fluides de coupe : à la fois volet d'irritation (pH,...) , et de possibles sensibilisants dans l'huile neuve et dans l'huile usagée (dont métaux dissous).

Bronchites à éosinophiles d'origine professionnelle

- **Diagnostic différentiel de l'asthme** (+ bronchites, et pas de réversibilité)
 - 1 des 4 causes les plus fréquentes de toux sèche (lorsque démarche diagnostique réalisée!)
 - Au test d'inhalation spécifique (ou en période exposée), chute non significative du VEMS, mais augmentation plus de 3% du taux d'éosinophiles à l'expectoration induite (et possible augmentation du NO exhalé : spécifique, mais peu sensible)
- **Mêmes étiologies que l'asthme allergique (HMW & LMW), mais** phénotype différent. Tt identique par corticoïdes inhalés PMID: 33551044, 32920064.
- Initialement que des case reports (surtout **farine** et **isocyanates**). Parmi causes récemment rapportées : **fluides de coupe** PMID: 28507075 , **styrène** PMID: 24765888.

Bronchites à éosinophiles d'origine professionnelle

- Récemment étude multicentrique Européenne investiguant 573 personnes pour asthme professionnel avec tests de provocation spécifique, **33 (13% des 259 sujets avec test négatif) ont été diagnostiqués bronchite à éosinophiles, 13 exposés aux isocyanates, 7 boulangers, 3 coiffeurs**
- Certains développeront un asthme (jusque 9% dans les 3 ans).
- Tarlo, Lessons learned from eosinophilic bronchitis. J Allergy Clin Immunol Pract 2021 Feb : 945-946
- Wiszniewska et al on behalf of the European network for the Phenotyping of Occupational Asthma (E-PHOCAS). Characterization of Occupational Eosinophilic Bronchitis in a Multicenter Cohort of Subjects with Work-Related Asthma Symptoms. J Allergy Clin Immunol Pract 2021 Feb

Messages principaux

- L'histoire des patho. prof. n'est pas limitée aux entités déjà décrites : nécessaire vigilance/ tous aérocontaminants, en particulier *nouvelles* situations d'exposition.
- **Prévention II^{re}** : screener largement les SF respiratoires lors des VIP + bilan de référence (EFR ou oscillations forcées) + suivi. **Le dépistage précoce de l'asthme comme des PHS conditionne leur pronostic**
- **Tout SF respiratoire chez un adulte actif avec une chronologie professionnelle et/ou un métier exposant à des aérocontaminants nécessite un avis spé.** (dont CCPPE). Jusqu'à 1/6 asthme *de novo* sont pro (16%), *! Bronchites à éosinophiles sous-diagnostiquées, 19% des PHS*
- **Prévention III^{re}** Pour la gestion des cas d'asthmes allergiques, les revues systématiques ont montré que l'éviction complète est préférable à la réduction de l'exposition (PMID: 21436354; 22654081) ; pour autant elle n'entraîne une guérison complète que dans un tiers des cas (un autre tiers avec amélioration significative)

La majorité des pathologies respiratoires professionnelles émergentes récentes ne sont pas de mécanisme allergique (1/2)

- *Silicoses et usinage de pierres artificielles* (nouveaux matériaux contenant >90% silice d'usage croissant pour plans de travail cuisine, ou surfaces de salles de bains)
- *Fibroses pulmonaires chez les travailleurs exposés à l'oxyde d'indium et d'étain (ITO)*, en lien avec fabrication d'écrans LCD
- *Bronchiolites oblitérantes et exposition respiratoire à des arômes alimentaires* (2,3-butanedione = diacétyle ainsi que 2,3 pentanedione : initialement qualifiée de « popcorn workers lung disease »)
- *Bronchiolites oblitérantes de travailleurs de l'industrie des plastiques renforcés* (polyester en particulier) : exposition styrène et catalyseurs dont 2-butanone peroxyde (peroxyde de méthylethylcétone = MEKPO)
- *Aggravation de troubles obstructifs chez coiffeuses pratiquant des lissages brésiliens* (exposition formaldéhyde et produits de thermodégradation de la kératine).
- *Infections à pneumocoques et travail des métaux*. (clusters & confirmation épidémiologique sur de grandes populations) : La fraction de risque attribuable serait de 50% chez les soudeurs. Reco de vaccination antipneumococcique en Grande Bretagne!

La majorité des pathologies respiratoires professionnelles émergentes *ne* sont *pas* de mécanisme allergique (2/2)

■ Exemples d'alertes et discussions en cours

- Alerte NIOSH : *excès de fibroses pulmonaires chez les dentistes* (et non les prothésistes dentaires!)
- A la frontière de l'hypersensibilité : *Sarcoïdose et la question de la silice* voire d'autres poussières minéralométalliques comme un facteur de risque
- Case-reports : *fibrose pulmonaire et inhalation de poussières de Corian*, un matériau de surface de + en + utilisé
- Inquiétudes sur les nanoparticules : des effets observés, mais pas encore vraiment de pathologie décrite (cf nano-TiO₂ qui génère une inflammation pulmonaire; cf nanofils, nanofibres, nanotubes, qui lorsqu'ils sont de grande longueur, génèrent un mécanisme de phagocytose frustrée comme l'amiante)

■ Pour certaines familles larges d'agents, des mécanismes allergiques et irritants peuvent être associés

- *Asthmes et produits d'entretien / désinfectants* -> vrai problème en termes d'incidence, de reconnaissance et de maintien dans l'emploi... mais mécanisme d'irritation semble beaucoup plus fréquemment impliqué que le mécanisme de sensibilisation dans la genèse de l'asthme (+ aggravation asthme pre-existant)



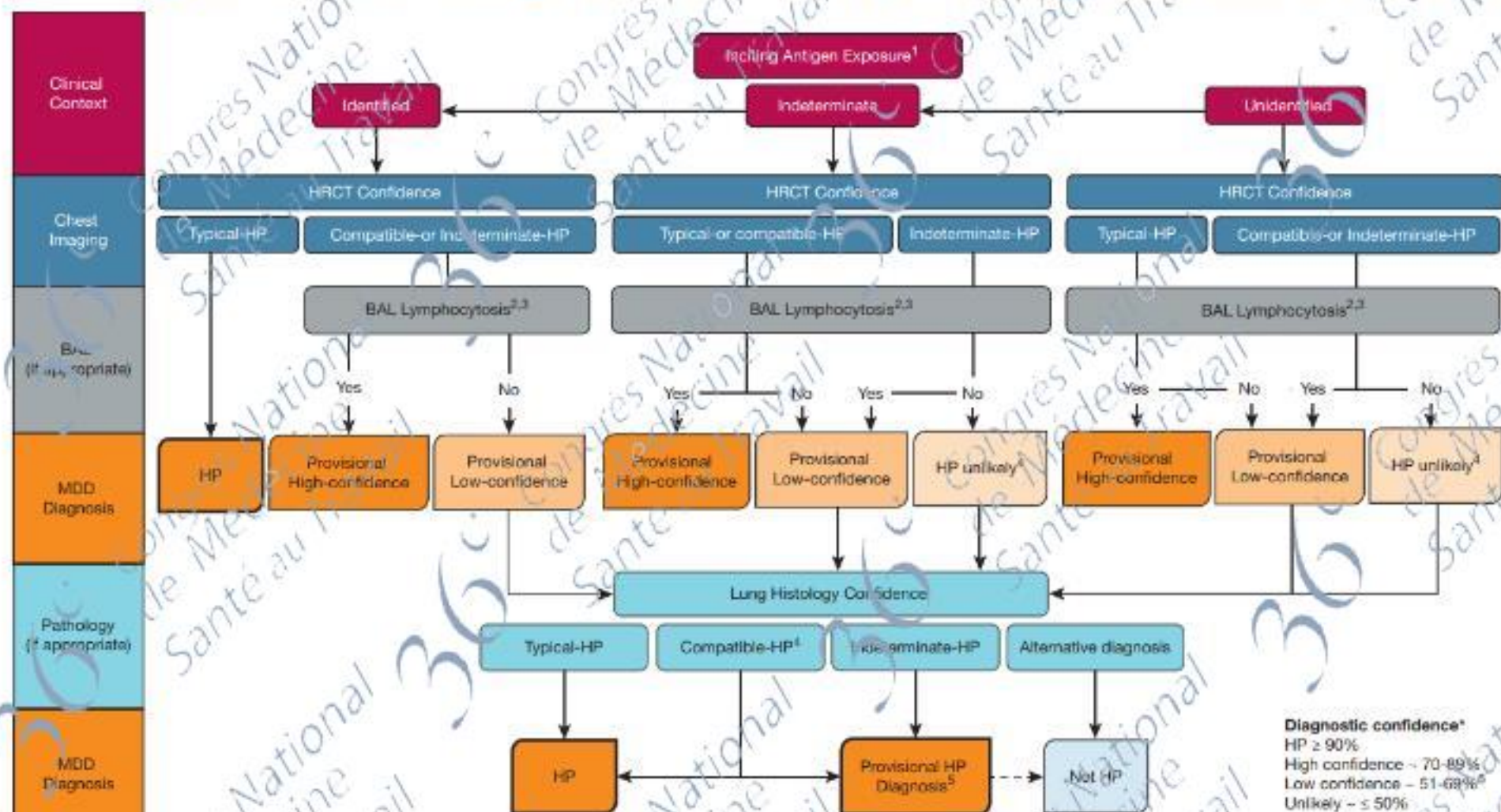
36^e

Congrès National
de Médecine &
Santé au Travail

Du 14 au 17 juin 2022
Palais de la Musique et des
Congrès de **Strasbourg**

Merci de votre attention

Algorithme diagnostic PHS (Chest guidelines 2021)



Références essentielles (1/2)

- Fernández Pérez ER, et al. Executive Summary: Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2021 Aug;160(2):595-615. PMID: 33865835.
- Barnes H, Troy L, Lee CT, Sperling A, Strek M, Glaspoole I. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. Allergy. 2022 Feb;77(2):442-453. PMID: 34293188.
- Barnes H, Jones K, Blanc P. The hidden history of hypersensitivity pneumonitis. Eur Respir J. 2022 Jan 20;59(1):2100252. PMID: 34083405.
- Johansson KA, et al. Exposure Assessment Tools for Hypersensitivity Pneumonitis. An Official American Thoracic Society Workshop Report. Ann Am Thorac Soc. 2020 Dec;17(12):1501-1509. PMID: 33258669
- Kongsupon N, Walters G, Sadhra SS. Occupational causes of hypersensitivity pneumonitis: a systematic review and compendium. Occup Med (Lond). 2021 Oct 1;71(6-7):255-259. PMID: 34370035;.
- Fishwick D. New occupational and environmental causes of asthma and extrinsic allergic alveolitis. Clin Chest Med. 2012 Dec;33(4):605-16. PMID: 23153603.

Références essentielles (2/2)

- Lei DK, Grammer LC. Occupational immunologic lung disease. Allergy Asthma Proc. 2019 Nov 1;40(6):418-420. PMID: 31690384.
- Barber CM, Cullinan P, Feary J, Fishwick D, Hoyle J, Mainman H, Walters GI. British Thoracic Society Clinical Statement on occupational asthma. Thorax. 2022 May;77(5):433-442. PMID: 35314486.
- Tarlo. Lessons learned from eosinophilic bronchitis. J Allergy Clin Immunol Pract 2021 Feb : 945-946
- Wiszniewska et al on behalf of the European network for the Phenotyping of Occupational Asthma (E-PHOCAS). Characterization of Occupational Eosinophilic Bronchitis in a Multicenter Cohort of Subjects with Work-Related Asthma Symptoms. J Allergy Clin Immunol Pract 2021 Feb
- Blanc PD, et al. The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Jun 1;199(11):1312-1334. PMID: 31149852
- Wise SK, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2018 Feb;8(2):108-352. PMID: 29438602. [Lien](#)