

36^e

Congrès National
de Médecine &
Santé au Travail
Palais de la Musique et des
Congrès de Strasbourg

Du 14 au 17 juin 2022

Congrès National de Médecine et Santé au Travail – Strasbourg 2022
Jeudi 16 juin 2022

Pneumopathies Infiltrantes Diffuses et Environnement professionnel

Pr Pascal Andujar

Service de Pathologies Professionnelles et de l'Environnement (CHI Créteil)

Faculté de Santé Créteil - Université Paris-Est Créteil

Institut Santé Travail Paris-Est

Inserm U955 (Equipe GEIC₂O) – Institut Mondor de Recherche biomédicale



Déclaration des liens d'intérêts

Nom du conférencier : ANDUJAR Pascal



déclare n'avoir aucun lien d'intérêts avec le sujet de la présentation

Pneumopathies interstitielles diffuses (PID)

De quoi parle t-on ?

- **Groupe très hétérogène** de pathologies respiratoires
- **Pathologies rares** : > 200 affections pulmonaires différentes
- **Epidémiologie en France** : Duchemann et al. *Eur Respir J* 2017 (Etude 93)
 - Prévalence: ≈ 100 / 100.000
 - Incidence annuelle : ≈ 20 / 100.000
- **Présentation clinique non spécifique** : dyspnée et toux essentiellement
- **Sévérité très variable** : jusqu'à l'insuffisance respiratoire mettant en jeu le pronostic vital

Définition des pneumopathies interstitielles diffuses (PID)

Histopathologie

- **Infiltration diffuse de l'interstitium pulmonaire**, des espaces aériens distaux alvéolaires et bronchiolaires et des petits vaisseaux par des lésions :
 - **soit cellulaires** : inflammatoires ou tumorales
 - **soit non cellulaires** : fibreuses, oedémateuses ou substance anormale
- **Atteinte diffuse +++**
 - **Typiquement de l'interstitium** (tissu conjonctif de soutien du poumon)
 - **Mais aussi des alvéoles, des bronchioles et des petits vaisseaux**
 - **Parfois autres structures thoraciques** : plèvre, muscles respiratoires, cœur et cage thoracique

Approche diagnostique d'une PID

Difficile +++ car demande plusieurs expertises

Parfois longue

Approche multidisciplinaire Faisceau d'arguments :

+++

- Pneumologue/Interniste
- Radiologue
- Anatomo-pathologiste
- Chirurgien thoracique

Spécialiste en pathologies professionnelles et de l'environnement

=> Concertation

- Anamnèse + calendrier prof et environnemental
- Signes cliniques + signes extrathoraciques ?
- Imagerie
- Biologie
- Analyse du liquide de lavage broncho-alvéolaire
- Explorations fonctionnelles respiratoires
- Anatomo-Pathologie si échantillons prélevés

Approche diagnostique d'une PID chronique

- **Importance du scanner thoracique +++** surtout en l'absence d'histologie

1) Analyse des lésions élémentaires et de la lésion prédominante

- **Micronodules** (< 10 mm), **nODULES** (> 10 mm), **masses**
- Hyperdensités étendues : **verre dépoli**, **condensations alvéolaires**
- **Opacités linéaires et réticulaires** (fibrose)
- **Kystes** et autres cavités

2) Topographie lésionnelle à l'échelle du poumon

- Central / périphérique
- Supérieur (apex) et moyen / Inférieur (basal)
- Symétrie

3) Analyse des lésions associées : plèvre, bronches...

Pneumopathies interstitielles diffuses de cause connue (≈ 30% des PID)

Etiologies prof. certaines ou possibles
après élimination des autres causes

Lien non établi avec des étiologies professionnelles

Pneumopathies interstitielles diffuses de cause connue

Pneumoconioses



Crocidolite en MEB



Chrysotile en MEB

Amiante : crocidolite, amosite, chrysotile...

- Notion d'effet de seuil (20-25 f/mL x années)
- Temps de latence : 20 ans (plus courte si dose élevée)
- Rétention pulmonaire élevée de fibres d'amiante ou en corps asbestosiques
- Evolutivité en fonction du niveau cumulé d'exposition et de la sévérité
(grade histologique, score de profusion de petites opacités)
- Susceptibilité individuelle ?
- Risque de cancer bronchique augmenté



Lignes septales, intralobulaires et/ou courbes sous-pleurales

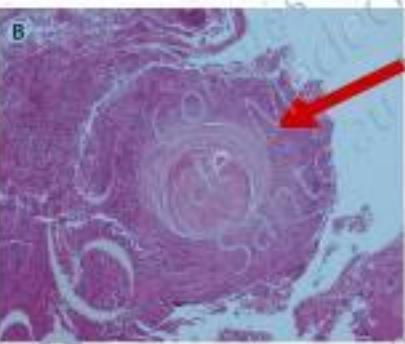
- Rayon de miel dans les régions sous-pleurales postérieures des lobes inférieurs
- Opacités déclives hyperdenses en bandes persistantes en procubitus

Pneumopathies interstitielles diffuses de cause connue

Pneumoconioses

Asbestose

Silicose



Silice cristalline : quartz, cristobalite, tridymite

Fibrose réticulo-nodulaire

Lésion initiale : alvélite macrophagique

cristaux de silice contiennent radicaux libres SiO[·], SiO⁻
⇒ Macrophages : libération de médiateurs, radicaux libres, enzymes

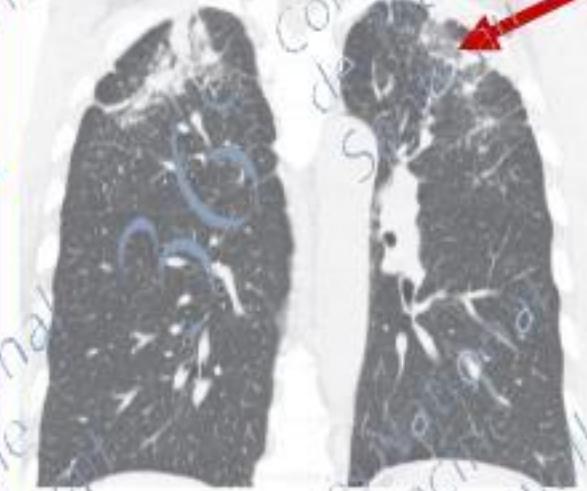
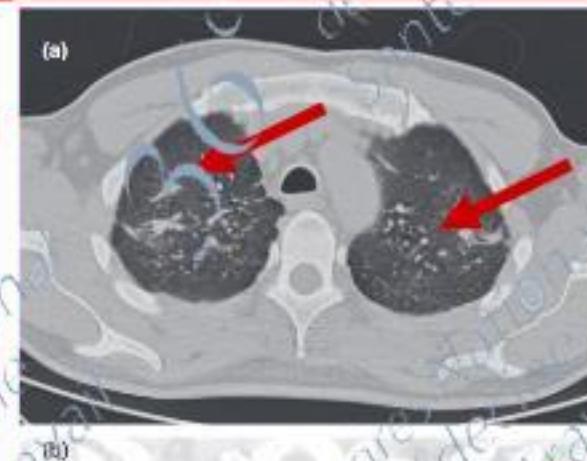
- ⇒ chémoattraction des neutrophiles
- ⇒ destruction cellules alvéolaires
- ⇒ prolifération des fibroblastes / collagène
- ⇒ **nodule fibrohyalin avec un centre acellulaire** (particules de silice, en périphérie)

TDM Thorax : Sd micronodulaire prédominant aux apex

⇒ **Silicose : Risque élevé de cancer bronchique**

Qq questions d'actualités :

- 1) Silicose aiguë chez les travailleurs exposés à la silice de pierres reconstituées
- 2) Suivi des travailleurs exposés (cf reco HAS/atelier Silice)
- 3) Effet pulmonaire des nanoparticules de silice amorphe ?
Données chez l'animal, peu chez l'Homme



Pneumopathies interstitielles diffuses de cause connue

Pneumoconioses

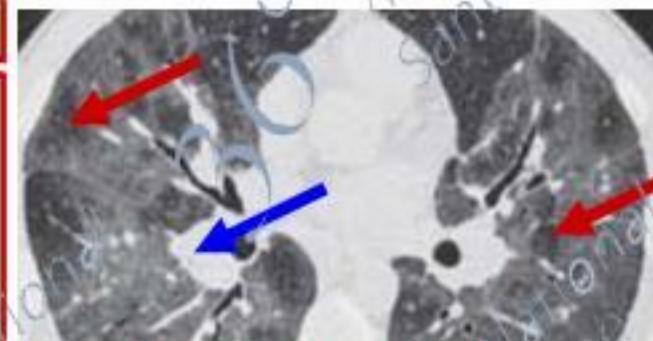
Asbestose

Silicose

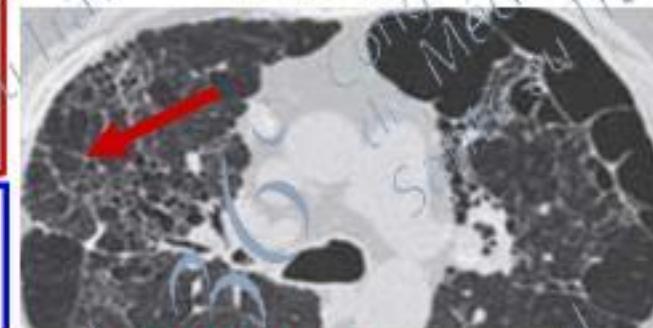
Bérylliose chronique pulmonaire (BCP)

Béryllium et alliages de Be

- Histologie** : Granulomes épithélioïdes giganto-cellulaires
- TDM** : Aspect proche de la sarcoïdose +++
 - Sd micronodulaire prédominant en péribronchovasculaire
 - Adénopathies hilaires bilatérales et médiastinales
 - Fibrose (rayon de miel, bronchiectasies par traction...)
 - Calcifications micronodulaires ou ganglionnaires
 - Epaississements pleuraux
- Mécanisme immunologique cellulaire très probable**
- Risque de sensibilisation** : 10% par année travaillée
- Temps de latence** : 5 à 10 ans
- ↑ **Risque de BCP si Homozygote HLA-DLP β 1 Glu69**
≈ 80% sujets avec 1 BCP et 1/3 sujets exposés non atteints
- Mortalité** : 5 à 35%



Opacités en verre dépoli et granulomatoise



Lésions fibrosantes comprenant des réticulations interlobulaires, des bulles sous pleurales et des retractions scissurales

Ghanem et al, RMR 2020 ; Lin et al, Respir Med. 2021 ; Infante et al, Lancet 2004

Diagnostics différentiels :

1. Sarcoïdose (même type de granulome)
2. Granulomatose pulm. aux métaux (Al, Ti, Zi, Ba, Cu, Co)
3. Granulomatose aux fibres (Laines de verre ou roche)

Intérêt du Test de transformation lymphoblastique (TTL) au Be sanguin (ou ds le LLBA) => Sensibilisation

- Dépistage (Sang : Se 68% Sp 97% ; LBA : Se et Sp 90%)
- Suivi des sujets exposés et aptitude au poste
- Orientation diagnostique avec TTL + calendrier prof.

Pneumopathies interstitielles diffuses de cause connue

Pneumoconioses

Asbestose

Silicose

Bérylliose

Autres : Sidérose,
stannose,
aluminose...

Mixte

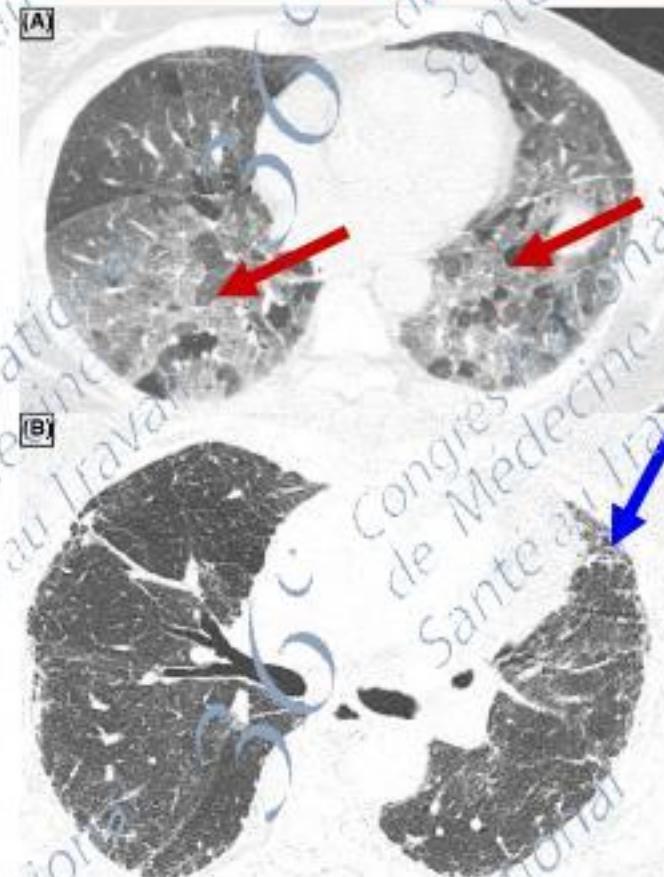
Fer, étain, aluminium...

Cas des prothésistes dentaires par ex :
Amiante, silice, métaux, beryllium...

Pneumopathies interstitielles diffuses de cause connue

Pneumopathie d'hypersensibilité

- Incidence : 1/100.000
- Mécanisme immuno-allergique à médiation humorale et cellulaire
- Formes cliniques :
 - aiguës : Sd pseudo-grippal 4 à 10 H après exposition antigénique
 - subaiguës : Symptômes non spécifiques (toux, fièvre, AEG)
 - chroniques : 25% (BPCO et/ou PID)
- TDM thorax : Syndrome interstitiel micronodulaire + Verre dépoli + Trappage
- EFR : TVR + ↓ KCO, TVO distal fréquent (KCO = sensible, altération prolongée)
- LBA : Alvéolite lymphocytaire (réaction cellulaire)

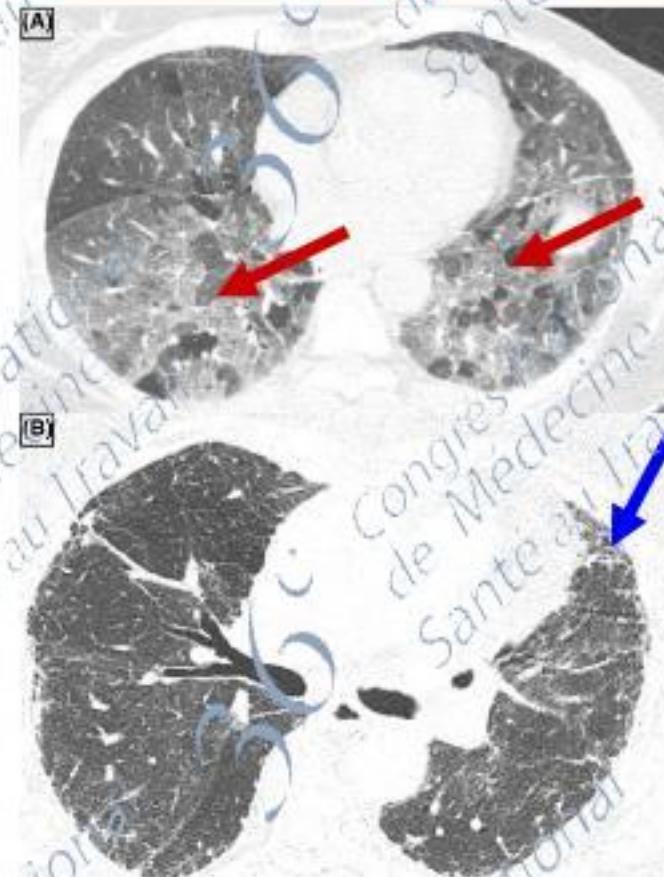


Yang et al. Am J Surg Pathol. 2022
Barnes et al. Allergy 2022
Vasakova et al. AJRCCM 2017

Pneumopathies interstitielles diffuses de cause connue

Pneumopathie d'hypersensibilité

- Etiologie : Inhalation de particules le plus souvent organiques
- Recherche de précipitines
 - Réaction humorale = Ig G hypersensibilité de type III (Gell & Coombs)
 - Double diffusion d'Ouchterlony ou immunoélectrophorèse
 - Limites : sensibilité variable (12 à 100%) et manque parfois de spécificité



Pneumopathies d'hypersensibilité : Etiologies

Type	Agent étiologique	Profession ou situation d'exposition
Bactéries	Actinomycètes thermophiles	Agriculteurs ; travailleurs de la bagasse ; champignonnistes, Cultivateurs de pommes de terre, travailleurs du compost, systèmes de ventilation
	Lichtheimia corymbifera	Agriculteurs
	Acinetobacter, Ochrobactrum	Fluides de coupe de métaux
	Streptomyces albus	Travailleurs du compost
	Klebsiella oxytoca	Humidificateurs
	Enzymes Bacillus subtilis	Industrie des détergents
	Mycobacterium non tuberculeux (M. avium.)	Maintenance de spa
	Mycobacterium immunogenum	Fluides de coupe de métaux, opérateurs sur machines
	Alternaria alternata	Humidificateurs, travailleurs du bois
	Aspergillus spp.	Ouvriers du stuc, producteurs de tabac, ouvriers du malt
	Trichosporon cutaneum	PHS dite de type « estival »
	Penicillium glabrum	Ouvriers du liège
	Penicillium roqueforti	Ouvriers du fromage
	Penicillium verrucosum	Transformateurs d'aliments
	Penicillium camemberti	Travailleurs de l'agroalimentaire
	Penicillium citreonigrum	Ouvriers de la transformation de la mousse de tourbe
	Cryptostroma corticale	Découvreurs d'écorce d'érable, fleuristes
	Botrytis cinerea	Viticulteurs
	Mucor stolonifer	Trancheurs de paprika
	Rhodotorula	Humidificateurs
	Divers champignons : Shiitaki, Bunashimeji,	

Pneumopathies d'hypersensibilité : Etiologies

Type	Agent étiologique	Profession ou situation d'exposition
Enzymes	Phytase, subtilisine	Alimentation animale, nettoyants
Protéines animales et d'insectes	Protéines de sérum et de plumes aviaires Protéines de sérum de rat Perle / Coquille de mollusque Soie Carmin Sitophilus granarius	Éleveurs d'oiseaux – Oreillers (duvets, plumes) Travailleurs de laboratoire Industrie de la perle / nacre Travailleurs du textile Industrie alimentaire et cosmétique Agriculteurs
Protéines végétales	Souchet (tubercule), Légumineuses (soja), malt Alginate Bois (ramin, pin...) Poussière d'alfa (herbacé)	Transformation d'aliments Travailleurs des algues Travailleurs du bois Travailleurs du stuc
Agents chimiques de faible poids moléculaire	Diisocyanates Anhydrides d'acide Composés acryliques Isocyanurate de triglycidyle Médicaments : pénicillines, céphalosporines Phtalate de diméthyle et styrène	Industrie chimique et du polyuréthane, peintres Ouvriers du plastique, industrie aéronautique Prothésistes dentaires Peintres (peinture en poudre) Industrie pharmaceutique Fabrication de yachts
Metaux	Cobalt Zinc Zirconium	Travailleurs des métaux durs Fondeurs Ouvriers céramistes

Pneumopathies interstitielles diffuses de cause connue

PID ± HTAP	PID autoimmunes	Silice cristalline (Sd Erasmus) Solvants organiques aromatiques ou chlorés Métaux lourds (Sb, Cd, Pb, Hg...) Certains pesticides silicone, Fumées de soudage ?, résines époxy... ?	Hoy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2021 Marie et al. Autoimmun Rev. 2014, 2017 et 2019 Diot et al. OEM 2002 Nietert et Silver. Curr Opin Rheumatol. 2000 Morotti et al. Clin Rev Allergy Immunol. 2019
PID ± DDB ± bronchiolites	Polyarthrite rhumatoïde	Silice cristalline (Sd Caplan-Colinet)	
PID ± HTAP ± Pleurésie	Lupus érythémateux disséminé	Silice cristalline et UV	Morotti et al. Rheumatology 2021 Finckh et al. Arthritis Rheum. 2006
PID	Vascularites à ANCA+	Vascularites à ANCA+ = 3 entités 1. Granulomatose avec polyAngéite (ex-Wegener) 2. Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (ex-Churg & Strauss) 3. Polyangéite microscopique	
PID	Polymyosite ou Dermatomyosite	Silice cristalline ?	Cottin et Eur Respir Rev 2018 ; Duchemann et al. Eur Respir J 2017 rapport d'expertise collective Silice Cristalline, ANSES 2019
PID ± DDB ± bronchiolites	Syndrome de Gougerot -Sjögren		
PID	Autres connectivites ou vascularites		

Pneumopathies interstitielles diffuses de cause connue

Prolifération tumorale diffuse

Lymphangite carcinomateuse

Miliaire carcinomateuse

Cancer bronchiolo-alvéolaire

Syndromes myéloprolifératifs

Agents cancérogènes pulmonaires professionnels

Amiante, silice, HAP, As, Cd, fumées de soudage...

Benzène / radiations ionisantes ...

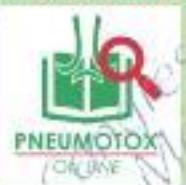
Pneumopathies interstitielles diffuses de cause connue

PID particulières

Insuffisance cardiaque gauche

Infections chroniques
Ex : Tuberculose

PID médicamenteuses



PI héréditaires
Maladie de Recklinghausen

PI de surcharge
Maladie de Nieman-Pick
Maladie de Chester-Erdheim

Professions à risque : Soignants,
travailleurs sociaux...

Da Silva et al. Am J Infect Control. 2022
<https://www.pneumotox.com>
Cottin et Eur Respir Rev 2018
Duchemann et al. Eur Respir J 2017

Pneumopathies interstitielles diffuses Idiopathiques (≈ 70%)

Etiologies prof. certaines ou possibles
après élimination des autres causes

Lien non établi avec des étiologies professionnelles

Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques

PID idiopathiques familiales

Mutation génétique

**Protéine du surfactant :
SFTPC ou SFTPA2**

**Télomérase ou hélicase :
TERC, TERT ou RTEL1**

Borie et al. *RMR* 2015

Spagnolo et al. *Lancet Respir Med.* 2014

Cottin et Eur *Respir Rev* 2018

Duchemann et al. *Eur Respir J* 2017

Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques

PID idiopathiques particulières

Histiocytose à cellules de Langherans

Lymphangioléiomyoze

Protéinose alvéolaire primaire ou secondaire

Pneumopathie chronique à éosinophiles

Silice cristalline, kaolin, talc, ciment
Métaux (Indium, étain, aluminium)
Cellulose

Styrène ? glyphosate ? isocyanates ?

Seymour et Presneill .AJRCCM 2002
Delaval et al. Rev Pneumol Clin 2005
Cummings et al. AJRCCM 2010
Lison et al. Toxicol Sci 2009

Arochenra et al. J Investig Allergol Clin Immunol. 2014
Yalcin et al. J Pak Med Assoc. 2014
De Raadt et al. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2015

Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques

Granulomatoses

Sarcoïdose :
Maladie
granulomateuse
idiopathique

Maladie systémique de cause inconnue Très fréquente : ≈ 40% de toute les PID

- Femme > Homme
- Variation ethnique et géographique (Afro-américain > Europe > Japon)
- Conjonction de 3 critères :
 1. Tableau clinique et radiologique compatible
 2. Granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires sans nécrose caséeuse (2 sites)
 3. Exclusion de toute autre maladie granulomateuse (Pas de test spécifique)

Problème de la certitude diagnostic : Diagnostics différentiels : berylliose, silicose, autres granulomatoses idiopathiques ou secondaires à des métaux ou des fibres ?

Controverses :

Q1 : Existe-t-il un **lien causale avec certaines expositions professionnelles** ?

Q2 : Existe-t-il des **phénotypes cliniques** de sarcoïdose spécifiques qui auraient un lien avec des **expositions professionnelles spécifiques** ?

2 Revue systématiques très récentes basées sur les critères de causalité de Bradford-Hill

Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques

Granulomatoses

Sarcoïdose :
Maladie
granulomateuse
idiopathique

Conclusions actuelles :

- Grandes études épidémiologiques = **Association controversée entre silice ou métaux et sarcoïdose => résultats intriguant mais :**
 - manque de cohérence
 - nombreux biais
 - critères de Bradford-Hill non respectés
- Impossibilité d'établir un lien fort entre la maladie et un agent, uniquement sur ces éléments :**
 - case-report
 - test immunologique à un métal positif => interprétation ? sensibilisation ≠ maladie
 - et/ou rétention particulières minérales élevées dans le poumon
- En revanche : association convaincante entre la poussière du World Trade Center et la sarcoïdose (études convaincantes)**

⇒ **Justification de recherches plus approfondies et bien menées avant qu'une relation de cause à effet puisse être déterminée**

Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques

PI idiopathiques

Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)

PI non spécifique (PINS)

Fibrosantes chroniques

Raghu et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline.

AJRCCM 2018

Cottin et Eur Respir Rev 2018

Duchemann et al. Eur Respir J 2017

Taskar et Coultas. Proc Am Thorac Soc 2006

↑ incidence de la FPI et de sa progression avec :

- Pollution atmosphérique
- Exposition professionnelle à des particules ?:
 - Silice cristalline ?
 - Poussière métalliques ?
 - Poussière de bois ?
 - Elevage de bétail ?

Questions :

- Causalité ou facteur d'aggravation ?
- Diagnostic ? => pneumoconiose a minima ?
- Problématique des faibles doses et/ou expositions multiples ?

FPI = ≈70% des PI idiopathiques

Probabilité de FPI selon critères tomodensitométriques et/ou histologiques
(PIC certaine, probable, indéterminée)

Eléments permettant d'écartier le diagnostic de FPI par exemple :

- Plaques pleurales (asbestose ?)
- Dilatation de l'œsophage (sclérodermie ?)
- Erosions claviculaires distales (PR ?)
- Adénomégalies médiastino-hilaires volumineuses et profuses (sarcoïdose ? Granulomatose ?)
- Epanchement ou épaississement pleural (collagénose ? pneumopathie médicamenteuse ?)

Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques

PI idiopathiques

Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)

Fibrosantes chroniques

PI non spécifique (PINS)

PI desquamative (PID)

Liés au tabagisme

Bronchiolite respiratoire
associée à une PI (BR-PI ou RB-ILD)

BR-PI = Bronchiolite respiratoire pour les pathologues

Cottin et Eur Respir Rev 2018
Duchemann et al. Eur Respir J 2017

Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques

PI idiopathiques

Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)

PI non spécifique (PINS)

PI desquamative (PID)

Bronchiolite respiratoire
associée à une PI (BR-PI ou RB-ILD)

Pneumopathie organisée
cryptogénique (POC)

POC : Syndrome d'Ardystil (Acrimine F)

BO (évolution possible vers une fibrose) : Poumon des travailleurs du pop-corn
ou chips (Diacétyl)

BOOP :

- Produits irritants +++
- NO₂ ou SO₂
- Produits de nettoyage
- Produit de dégradation thermique de matières plastiques
- Trichloroéthylène
- Mycotoxines
- Fumées de cocaïne

Moya et al. Lancet 1994 ; Romero et al. ERJ 1998 ;
Ould Kadi et al. Lancet 1994 ; Kreiss et al. NEJM 2002 ;
Akpinar-Elci et al. ERJ 2014 ; Hendrick Thorax 2008 ;
Van Rooy AJRCCM 2007 ; Nemery et Andujar RMR 2009 ;
Raghu et Meyer. Eur Respir Rev. 2021

POC = Pneumopathie organisée pour les pathologistes

Bronchiolite oblitérante associée à pneumonie organisée (BOOP en anglais)

Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques

PI idiopathiques

Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)

PI non spécifique (PINS)

PI desquamative (PID)

Bronchiolite respiratoire
associée à une PI (BR-PI ou RB-ILD)

Pneumopathie organisée
cryptogénique (POC)

PI sub-aiguë ou aiguë

PI idiopathiques « fréquentes »

Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques

PI idiopathiques

Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)

PI non spécifique (PINS)

PI desquamative (PID)

Bronchiolite respiratoire
associée à une PI (BR-PI ou RB-ILD)

Pneumopathie organisée
cryptogénique (POC)

PI sub-aiguë ou aiguë

Fibro-élastose pleuro-
parenchymateuse idiopathique

PI lymphoïde (PIL)

PID inclassables

PI idiopathiques « fréquentes »

PI idiopathiques « rares »

Conclusions

Pneumopathies interstitielles diffuses de cause connue

Pneumoconioses	Pneumopathie d'hypersensibilité	PID autoimmunes	Prolifération tumorale diffuse	PID particulières
Asbestose			Lymphangite carcinomateuse	Insuffisance cardiaque gauche
Silicose		Scierodermie systémique	Miliaire carcinomateuse	Infections chroniques Ex : Tuberculose
Bérylliose		Polyarthrite rhumatoïde	Cancer bronchiolo-alvéolaire	PID médicamenteuses
Autres : sidérose, stannoise, aluminose...		Lupus érythémateux disséminé	Syndromes myéloprolifératifs	PI héréditaires Maladie de Recklinghausen
Mixte		Vascularites à ANCA+		PI de surcharge Maladie de Nieman-Pick Maladie de Chester-Erdheim
Etiologies prof. certaines ou possibles après élimination des autres causes		Polymyosite ou Dermatomyosite		
Lien non établi avec des étiologies prof.		Syndrome de Gougerot -Sjögren		
		Autres connectivites ou vascularites		

Cottin et Eur Respir Rev 2018

Duchemann et al. Eur Respir J 2017

Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques

PI idiopathiques

Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)

PI non spécifique (PINS)

PI desquamative (PID)

Bronchiolite respiratoire associée à une PI (BR-PI ou RB-ILD)

Pneumopathie organisée cryptogénique (POC)

PI sub-aiguë ou aiguë

Fibro-élastose pleuro-parenchymateuse idiopathique

PI lymphoïde (PIL)

PID inclassables

PID idiopathiques familiales

Protéine du surfactant : SFTPC ou SFTPA2

Télomérase ou hélicase : TERC, TERT ou RTEL1

PID idiopathiques particulières

Histiocytose à cellules de Langherans

Lymphangioléiomoyotose

Protéinose alvéolaire primaire ou secondaire

Pneumopathie chronique à éosinophiles

Granulomatoses

Sarcoïdose

Etiologies prof. certaines ou possibles après élimination des autres causes

Lien non établi avec des étiologies prof.

Cottin et Eur Respir Rev 2018

Duchemann et al. Eur Respir J 2017



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 pour votre attention