

Pneumopathie d'hypersensibilité après une exposition professionnelle à un produit adhésif à base de polyuréthane

Arbaaz Patel MD, Aasim Hasany MD, Susan M. Tarlo MBBS

■ Citation : *CMAJ* 2022 August 2;194:E1027-30. doi : 10.1503/cmaj.220052-f

Voir la version anglaise de l'article ici : www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.220052

Une femme de 47 ans s'est présentée à l'hôpital en raison d'une toux sèche, d'une respiration sifflante, d'une dyspnée et d'une fièvre intermittente apparues 3 mois plus tôt. On l'avait brièvement hospitalisée 2 mois auparavant pour traiter une infection des voies respiratoires inférieures ou une bronchite présumée; on lui avait prescrit des inhalateurs (salbutamol, ipratropium) et une antibiothérapie (tout d'abord de la ceftriaxone et de l'azithromycine, suivies d'amoxicilline-acide clavulanique).

La patiente avait fumé 7 cigarettes par jour pendant 12 ans, mais avait cessé le tabagisme 3 mois auparavant. Elle ne prenait pas de médicaments sur une base régulière et ses antécédents médicaux avaient comme seule particularité une apnée obstructive du sommeil, laquelle était traitée à l'aide d'une ventilation en pression positive continue. Elle ne présentait pas d'antécédents d'asthme, n'était pas en contact avec des animaux domestiques et n'était pas exposée à des spas, des oiseaux ou de la moisissure à domicile. Elle avait récemment commencé un nouvel emploi chez une compagnie d'horticulture, où elle fabriquait des ensembles de pastilles de tourbes pour plantes, dans lesquelles du terreau, des produits adhésifs, de l'huile et de l'eau sont mélangés afin de créer des moules stables pour les semis.

La radiographie thoracique de la patiente était normale au moment de la consultation et était demeurée inchangée en comparaison avec l'hospitalisation précédente, 2 mois auparavant. On a orienté la patiente vers le service de pneumologie pour les patients hospitalisés. Lors de son évaluation, sa fréquence respiratoire était de 22 respirations/min, sa saturation en oxygène était de 96 % à l'air ambiant, sa température corporelle atteignait 35,9 °C, sa fréquence cardiaque était de 104 battements/min et sa tension artérielle était de 129/86 mm Hg. Elle présentait une respiration sifflante bilatérale et des sons cardiaques normaux. Lors de l'examen, elle ne présentait pas de signes d'hippocratisme digital, d'œdème aux membres inférieurs, d'érythème ou de caractéristiques évoquant une affection des tissus conjonctifs. L'urgentologue a demandé un examen tomodensitométrique (TDM) du thorax avec agent de contraste (protocole d'embolie pulmonaire) afin d'écarter un diagnostic d'embolie pulmonaire.

Points clés

- La pneumopathie d'hypersensibilité est une forme de maladie pulmonaire interstitielle qui nécessite un diagnostic et un traitement précoces, car elle peut mener à une fibrose pulmonaire progressive.
- Une connaissance des antécédents professionnels est essentielle lors de l'évaluation de patients présentant des symptômes respiratoires.
- Les causes de la pneumopathie d'hypersensibilité comprennent des agents infectieux, des enzymes, des animaux, des insectes et des protéines végétales, de même que des composés chimiques de faible poids moléculaire et des métaux.
- Les patients présentant des symptômes respiratoires après une exposition à des isocyanates devraient éviter toute nouvelle exposition et être évalués pour un diagnostic éventuel d'asthme ou de pneumopathie d'hypersensibilité.

La figure 1 est une image TDM thoracique représentative de l'état de la patiente au moment de son hospitalisation, montrant des nodules centrolobulaires diffus d'aspect de verre dépoli dans les 2 poumons, sans zone prédominante. Aucun embole pulmonaire n'était observable. La patiente présentait une leucocytose substantielle accompagnée d'une neutrophilie (leucocytes $15,6 [plage\ normale\ 4,0-11,0] \times 10^9/L$, neutrophiles $12,0 [plage\ normale\ 2,0-7,5] \times 10^9/L$), une numération des éosinophiles normale ($0,2 [plage\ normale\ 0,0-0,5] \times 10^9/L$) et un taux élevé de protéine C réactive (49 [normale < 8 mg/L]). Comme une maladie pulmonaire interstitielle était soupçonnée, on a demandé une analyse des taux de facteur rhumatoïde, d'anticorps antinucléaires et d'anticorps cytoplasmiques périnucléaires antineutrophiles, et tous les résultats étaient négatifs. Les résultats du dosage des peptides natriurétiques de type B et des troponines demandé par un urgentologue étaient dans les limites normales lors des 2 consultations à l'hôpital. La spirométrie a révélé une réduction proportionnelle du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF), sans signe d'obstruction. Sa CVF était de 2,13 L (59 % des

valeurs prévues), son VEMS était de 1,54 L (53 % des valeurs prévues) et son ratio VEMS:CVF était de 72,3 %.

On a réalisé une bronchoscopie avec lavage bronchoalvéolaire ainsi qu'une biopsie transbronchique. Le liquide du lavage bronchoalvéolaire du lobe supérieur droit ne présentait pas de cellules malignes et peu de lymphocytes, d'éosinophiles et de macrophages chargés d'hémoglobine. Le nombre insuffisant de leucocytes ne permettait pas une numération exacte des cellules. La culture des prélèvements de liquide ne comptait pas de bactéries, de champignons ni de mycobactéries. Une biopsie transbronchique du lobe moyen droit révélait une inflammation chronique, une fibrose diffuse et une prolifération épithéliale réactive.

En raison des observations cliniques, radiographiques et bronchoscopiques, le diagnostic provisoire était une pneumopathie d'hypersensibilité, causée fort probablement par l'exposition de la patiente à des produits adhésifs dans le cadre de son travail. On a amorcé un traitement intraveineux par Solu-Medrol, la patiente a ressenti un soulagement immédiat de sa dyspnée et de sa toux et elle a obtenu son congé avec une ordonnance de prednisone (30 mg/j), accompagnée d'un protocole de sevrage d'une durée de 2 mois. On lui a conseillé d'éviter l'exposition à des produits adhésifs. On a assuré un suivi de la patiente en consultation externe après quelques semaines, et la résolution de ses symptômes était presque complète.

Trois mois après son congé de l'hôpital, la patiente a été examinée à notre clinique de pneumopathies professionnelles, et nous avons confirmé ses antécédents professionnels. La patiente avait photographié les étiquettes des produits qu'elle utilisait dans le cadre de son travail à l'aide de son téléphone cellulaire, ce qui a confirmé son exposition au diisocyanate de toluène, un composé trouvé dans les produits adhésifs à base de polyuréthane pouvant être hautement immunogène pour les poumons. Elle a mentionné qu'au cours du processus de production des pastilles de tourbes, le produit adhésif à base de polyuréthane chauffé faisait souvent des bulles et se vaporisait lorsqu'il était versé dans le mélange de terreau. Malgré l'emploi de masques chirurgicaux et de respirateurs de haute qualité, elle continuait à avoir des symptômes respiratoires.

Comme on avait conseillé à la patiente de cesser son exposition au diisocyanate de toluène, son employeur lui a trouvé d'autres tâches à réaliser dans un bâtiment exempt de toute exposition aux isocyanates. Le traitement par la prednisone sur une période de 1 mois a mené à une amélioration marquée des symptômes et des résultats de tests objectifs. Comparativement aux valeurs obtenues au moment de l'hospitalisation, son épreuve de fonction respiratoire, 4 semaines après avoir obtenu son congé, montrait une amélioration supérieure à 25 % des valeurs de la CVF et du VEMS. Sa CVF était de 2,86 L (79 % des valeurs prévues) et son VEMS était de 2,38 L (82 % des valeurs prévues). De plus, sa capacité pulmonaire totale atteignait 4,61 L (89 % des valeurs prévues) et sa capacité de diffusion, 16,6 mL/min/mm Hg (78 % des valeurs prévues). L'examen TDM thoracique de suivi, 1 mois après avoir amorcé le traitement par la prednisone, révélait une disparition complète des nodules à l'aspect de verre dépoli dans les poumons (figure 2). Les résultats d'un test de dépistage réalisé en consultation externe ont démontré l'absence d'allergies à la moisissure et à d'autres allergènes environnementaux fréquents.

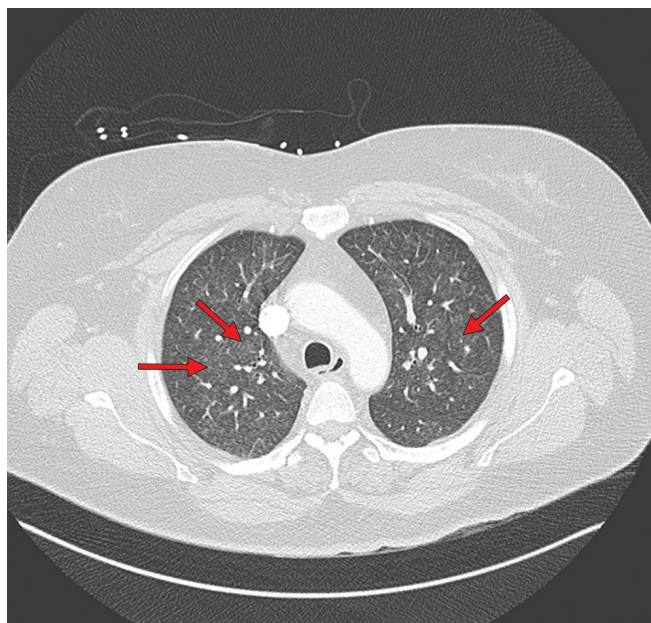


Figure 1 : L'examen tomodensitométrique (avec agent de contraste) du thorax d'une femme de 47 ans atteinte de pneumopathie d'hypersensibilité au moment de son hospitalisation montre des opacités en verre dépoli bilatérales diffuses et centrolobulaires.

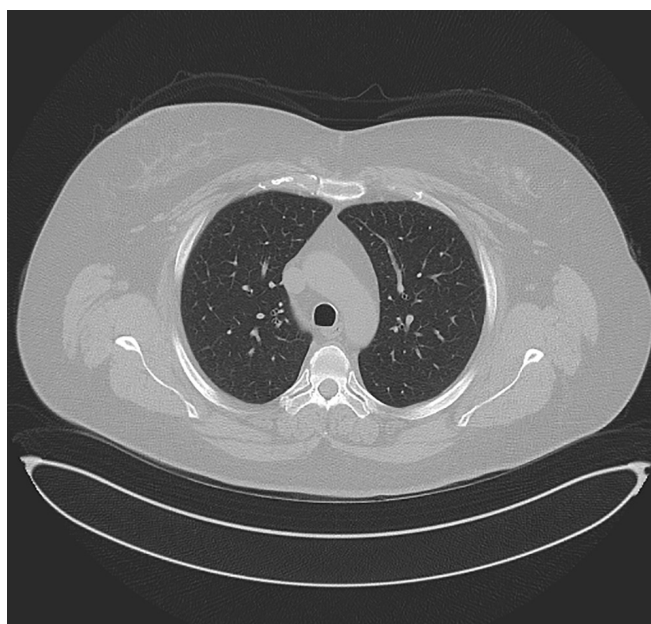


Figure 2 : Un examen tomodensitométrique à haute résolution du thorax d'une femme de 47 ans atteinte de pneumopathie d'hypersensibilité, obtenu à la suite du traitement tout en ayant évité une nouvelle exposition à l'antigène, révèle une complète résolution des opacités en verre dépoli centrolobulaires.

Discussion

Les maladies pulmonaires professionnelles regroupent des troubles respiratoires fréquents. Bien que certaines de ces maladies, comme l'amiantose et la silicose, soient presque toujours causées par des expositions professionnelles, des problèmes de

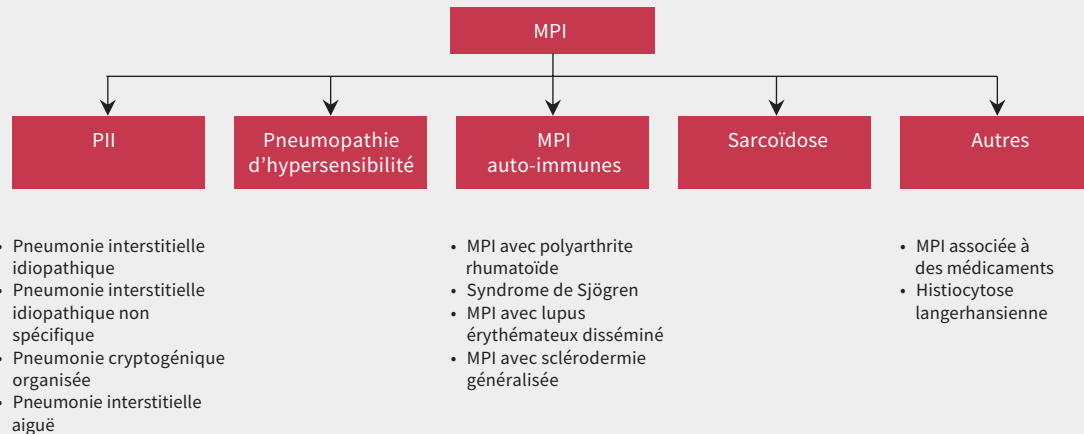


Figure 3 : Classification de certaines formes de maladies pulmonaires interstitielles (MPI). Remarque : PII = pneumonie interstitielle idiopathique. Adapté de l'article de Cottin et ses collègues² et publié avec l'autorisation de la Société européenne de pneumologie.

santé comme l'asthme, les maladies pulmonaires obstructives chroniques et la maladie pulmonaire interstitielle sont causées ou exacerbées par les expositions professionnelles dans 25 % des cas¹. Une classification de la maladie pulmonaire interstitielle est présentée à la figure 3.

La pneumopathie d'hypersensibilité, anciennement appelée « alvéolite allergique extrinsèque », est une forme de maladie pulmonaire interstitielle causée par l'inhalation d'antigènes qui engendre un dysfonctionnement immunitaire non médié par les immunoglobulines E (IgE) dans les poumons. Si on ne la traite pas, la pneumopathie d'hypersensibilité peut mener à une fibrose pulmonaire progressive, accompagnée de la morbidité et de la mortalité qui lui sont associées³. Environ 20 % des cas de pneumopathie d'hypersensibilité sont causés par une exposition professionnelle. Par conséquent, on devrait demander une liste détaillée des antécédents professionnels à tous les patients chez qui on suspecte une pneumopathie d'hypersensibilité selon leurs antécédents médicaux ou les examens d'imagerie⁴. On a relevé plus de 200 antigènes pouvant causer une pneumopathie d'hypersensibilité. Bien que la pneumopathie d'hypersensibilité soit fréquemment associée aux expositions agricoles, aviaires et aux moisissures, de nombreux cas ne sont pas associés à un antigène clairement identifié⁵. L'exposition au diisocyanate, utilisé dans des composés de polyuréthane dans le cas de notre patiente, est souvent associée à de l'asthme; toutefois, le diisocyanate fait aussi partie des nombreux agents connus pour causer la pneumopathie d'hypersensibilité d'origine professionnelle (tableau 1)⁵⁻⁷.

Les isocyanates sont des composés à faible poids moléculaire qui se distinguent en 3 classes, soit les monoisocyanates, les diisocyanates et les polyisocyanates. Le diisocyanate de diphenylméthylène et le diisocyanate de toluène représentent 95 % des diisocyanates employés pour créer les polymères de polyuréthane; le diisocyanate de toluène est un composé important de la production de peintures, de produits adhésifs et de mousses isolantes⁸. En raison de son association avec les maladies pulmonaires, on

devrait évaluer les patients présentant des symptômes respiratoires et des antécédents d'exposition à des polyuréthanes contenant des diisocyanates à l'aide d'épreuves de fonction respiratoire et d'examens d'imagerie thoracique (une TDM à haute résolution, de préférence) afin d'écarter la possibilité d'asthme et de pneumopathie d'hypersensibilité lorsque d'autres diagnostics sont moins probables.

Le diagnostic de pneumopathie d'hypersensibilité peut être relativement difficile en raison du manque de critères diagnostiques normalisés et validés. Les lignes directrices consensuelles récentes énumèrent des facteurs importants qui étayent le diagnostic, dont des antécédents d'exposition, un examen TDM de confirmation, un lavage bronchoalvéolaire révélant la présence d'une lymphocytose, des signes histopathologiques (p. ex., granulomes mal formés, pneumonie interstitielle cellulaire, bronchiolite) et une sérologie des immunoglobulines G (IgG) spécifiques des antigènes exposés^{9,10}. Selon des comités d'experts, lorsque les résultats des examens TDM à haute résolution évoquent une pneumopathie d'hypersensibilité et qu'une exposition aux antigènes est connue (que ce soit par les antécédents du patient ou les analyses réalisées en laboratoire), une lymphocytose révélée par un lavage bronchoalvéolaire est suffisante pour poser le diagnostic avec une haute certitude. Cependant, en son absence, une biopsie pulmonaire devrait être réalisée afin d'établir avec exactitude un diagnostic de pneumopathie d'hypersensibilité⁹.

Dans le cas de notre patiente, ses antécédents combinés aux résultats des examens d'imagerie et de la biopsie étayent le diagnostic de pneumopathie d'hypersensibilité. L'absence de lymphocytose au lavage bronchoalvéolaire pourrait être causée par la fibrose précoce observée à la biopsie, de même que par les antécédents de tabagisme de la patiente. La rapide manifestation des symptômes après le début du nouvel emploi et l'amélioration spectaculaire de ces symptômes avec le traitement à la prednisone et la cessation de l'exposition au diisocyanate de toluène

Tableau 1 : Liste sélective des agents importants reconnus pour causer une pneumopathie d'hypersensibilité d'origine professionnelle*

| Type | Agent | Exemples d'exposition |
|--|---|--|
| Bactéries | <i>Actinomycètes thermophiles</i> | Fermiers, travailleurs qui manipulent des bagasses, champignonnistes, cribleurs de pomme de terre, travailleurs qui manipulent du compost, systèmes de ventilation |
| | <i>Lichtheimia corymbifera</i> | Fermiers |
| | <i>Acinetobacter</i> , <i>Ochrobactrum</i> | Fluides pour le travail des métaux |
| | <i>Streptomyces albus</i> | Travailleurs qui manipulent du compost |
| | <i>Klebsiella oxytoca</i> | Appareils humidificateurs |
| | Enzymes de <i>Bacillus subtilis</i> | Industrie des détergents |
| | Complexe <i>Mycobacterium avium</i> et autres mycobactéries non tuberculeuses | Travailleurs de l'industrie des spas |
| | <i>Mycobacterium immunogenum</i> | Fluides pour le travail des métaux, opérateurs de machine |
| Champignons | <i>Alternaria alternata</i> | Appareils humidificateurs, travailleurs du bois |
| | <i>Aspergillus</i> spp. | Stucateurs, tabaculteurs, ouvriers du malt |
| | <i>Trichosporon cutaneum</i> | Contamination de domiciles par des moisissures saisonnières |
| | <i>Penicillium</i> spp. | Travailleurs du liège, fromagers, travailleurs de la transformation alimentaire, transformateurs de tourbe de mousse |
| | <i>Cryptostroma corticale</i> | Écorceurs de troncs d'érable, fleuristes |
| | <i>Botrytis cinerea</i> | Viticulteurs |
| | <i>Mucor stolonifer</i> | Coupeurs de paprika |
| | <i>Rhodotorula</i> | Appareils humidificateurs |
| | Différents champignons (<i>Shiitaki</i> , <i>Bunashimeji</i> , <i>Pleurotus</i> , <i>Pholiota</i> , <i>Shimeji</i> , <i>Agaricus</i>) | Champignonnistes |
| Enzymes | Phytase, subtilisine | Alimentation animale, nettoyeurs |
| Protéines animales et d'insectes | Protéines de sérum aviaire et de plumes | Éleveurs d'oiseaux |
| | Protéines de sérum de rats | Travailleurs en laboratoire |
| | Perle | Industrie de la perliculture |
| | Coquille de mollusques | Industrie de la nacre |
| | Soie | Travailleurs du textile |
| | Carmin | Industrie agroalimentaire et cosmétique |
| | <i>Sitophilus granarius</i> | Fermiers |
| Protéines végétales | Souchet, légumineuses (p. ex., soya), malt | Travailleurs de la transformation alimentaire |
| | Alginate | Algoculteurs |
| | Bois (ramin, pin) | Travailleurs du bois |
| | Poussière de sparte | Stucateurs |
| Composés chimiques de faible poids moléculaire | Diisocyanates | Industrie des produits chimiques et des produits à base de polyuréthane, peintres |
| | Anhydrides d'acides | Travailleurs de l'industrie du plastique et de l'aéronautique |
| | Composés acrylates | Techniciens dentaires |
| | Isocyanurate de triglycidyle | Peintres (peinture en poudre) |
| | Agents pharmaceutiques (pénicillines, céphalosporines) | Industrie pharmaceutique |
| | Phtalate de diméthyle et styrène | Construction nautique |
| Métaux | Cobalt | Travailleurs des métaux durs |
| | Zinc | Affineurs |
| | Zirconium | Céramistes |

*Adapté de l'article de Quirce et ses collègues⁶ et publié avec l'autorisation de John Wiley and Sons.

appuient d'autant plus le diagnostic. Nous n'avons pas analysé les IgG sériques contre le diisocyanate de toluène, mais les résultats n'auraient pas modifié notre certitude envers le diagnostic puisque les tests peuvent produire des résultats positifs à la suite d'une exposition ne causant pas la maladie et que des résultats négatifs n'excluent pas le diagnostic lorsque l'exposition n'est plus considérée.

Dans le cadre du diagnostic différentiel, nous avons envisagé d'autres diagnostics, comme l'asthme et la bronchiolite respiratoire, mais nous les avons écartés en raison des analyses sanguines, des résultats des examens d'imagerie et de la bronchoscopie, de l'absence d'obstruction des voies respiratoires notée lors de l'épreuve de fonction respiratoire et du fait que les symptômes de la patiente se sont aggravés après l'arrêt du tabagisme. Par ailleurs, en raison de la chronologie des symptômes de notre patiente, la conclusion qu'il s'agissait d'une exposition professionnelle plutôt qu'une exposition à un allergène environnemental survenue en dehors du milieu de travail était assez claire.

Conclusion

Notre cas souligne l'importance d'obtenir les antécédents professionnels lorsque nous évaluons des patients présentant des symptômes respiratoires. En particulier, il est important de s'informer précisément des expositions à des agents comme des oiseaux, des moisissures et des composés de polyuréthane, en raison de leurs associations connues avec la maladie pulmonaire. La pneumopathie d'hypersensibilité est une forme de maladie pulmonaire interstitielle qui est souvent causée par des expositions professionnelles. La détection précoce est cruciale, car cette affection peut évoluer vers une fibrose pulmonaire, une maladie associée à une morbidité substantielle et à la mort.

Références

1. Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma. *N Engl J Med* 2014;370:640-9.
2. Cottin V, Hirani NA, Hotchkiss DL, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2018;27:180076. doi: 10.1183/16000617.0076-2018.
3. Wild LG, Lopez M. Hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive review. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001;11:3-15.
4. Blanc PD, Annesi-Maesano I, Balmes JR, 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;199:1312-34.
5. Barnes H, Lu J, Glaspole I, et al. Exposures and associations with clinical phenotypes in hypersensitivity pneumonitis: a scoping review. *Respir Med* 2021;184:106444. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106444.
6. Quirce S, Vandenplas O, Campo P, et al. Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper. *Allergy* 2016;71:765-79.
7. Tarlo SM, Liss GM. Diisocyanate-induced asthma: diagnosis, prognosis, and effects of medical surveillance measures. *Appl Occup Environ Hyg* 2002;17:902-8.
8. Lhoumeau A, Pernot J, Georges M, et al. Hypersensitivity pneumonitis due to isocyanate exposure in an airbag "welder". *Eur Respir Rev* 2012;21:168-9.
9. Pérez ER, Travis WD, Lynch DA, et al. Diagnosis and evaluation of hypersensitivity pneumonitis: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2021;160:e97-e156.
10. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:e36-69.

Intérêts concurrents : Asim Hasany signale des honoraires de conférenciers versés par Sanofi et un paiement offert par la compagnie Allergy Research Canada pour du travail réalisé à titre d'investigateur secondaire dans le cadre d'une étude de recherche portant sur l'asthme. Susan Tarlo mentionne des subventions de la Commission de la sécurité professionnelle et de l'assurance contre les accidents du travail (CSPAAT) de l'Ontario et du Centre for Research Excellence in Occupational Diseases (soutenu par le ministère du Travail, de l'Immigration, de la Formation et du Développement des compétences de l'Ontario), des redevances (*Asthma in the Workplace*, 5^e édition), des honoraires de consultation de la CSPAAT ainsi que des honoraires de l'Association canadienne de la médecine du travail et de l'environnement. Elle rapporte aussi être membre de comités de l'American Academy of Allergy, du journal *Asthma and Clinical Immunology* et de l'Académie européenne d'allergologie, de l'asthme et d'immunologie clinique. Elle est co-éditrice du journal *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. Aucun autre intérêt concurrent n'a été déclaré.

Cet article a été révisé par des pairs.

Les auteurs ont obtenu le consentement de la patiente.

Affiliations : École de médecine Michael G. DeGroote (Patel), Université McMaster, Hamilton, Ont.; École de médecine Michael G. DeGroote (Hasany), Campus régional de Niagara, Université McMaster, St. Catharines, Ont.; Réseau universitaire de santé (Tarlo), Université de Toronto, Toronto, Ont.

Collaborateurs : Tous les auteurs ont contribué à l'élaboration et à la conception de l'étude ainsi qu'à l'ébauche du manuscrit, ont révisé de façon critique son contenu intellectuel important, ont donné leur approbation finale pour la version destinée à être publiée et endossent l'entière responsabilité de tous les aspects du travail.

Propriété intellectuelle du contenu : Il s'agit d'un article en libre accès distribué conformément aux modalités de la licence Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND 4.0), qui permet l'utilisation, la diffusion et la reproduction dans tout médium à la condition que la publication originale soit adéquatement citée, que l'utilisation se fasse à des fins non commerciales (c.-à-d., recherche ou éducation) et qu'aucune modification ni adaptation n'y soit apportée. Voir : <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

Correspondance : Asim Hasany, aasim.hasany@niagarahealth.on.ca

La section Études de cas présente de brefs rapports de cas à partir desquels des leçons claires et pratiques peuvent être tirées. Les rapports portant sur des cas typiques de problèmes importants, mais rares ou sur des cas atypiques importants de problèmes courants sont privilégiés. Chaque article commence par la présentation du cas (500 mots maximum), laquelle est suivie d'une discussion sur l'affection sous-jacente (1000 mots maximum). La soumission d'éléments visuels (p. ex., tableaux des diagnostics différentiels, des caractéristiques cliniques ou de la méthode diagnostique) est encouragée. Le consentement des patients doit impérativement être obtenu pour la publication de leur cas. Renseignements destinés aux auteurs : www.cmaj.ca.