

Allergologie-pneumologie professionnelle

Pneumopathies d'hypersensibilité professionnelles

AUTEUR :

C. Paris, Service de santé au travail et de pathologie professionnelle et environnementale, CHRU Pontchaillou, Rennes ; Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) U1085, Rennes ; Institut universitaire de santé au travail (IUST), Rennes

Les pneumopathies d'hypersensibilité (PHS) sont des pathologies immunologiques allergiques, non IgE médiées, en relation avec l'exposition à de nombreuses substances organiques et quelques substances chimiques de bas poids moléculaire. D'après les données épidémiologiques disponibles, la prévalence de cette maladie reste rare, les formes les plus fréquentes étant la maladie du « poumon de fermier », celle « des éleveurs d'oiseaux » et les PHS aux fluides de coupe contaminées par des microorganismes.

Il existe toutefois de nombreuses formes étiologiques isolées qu'il ne faut pas méconnaître. Le diagnostic par le médecin du travail de la forme aiguë repose avant tout sur l'association de symptômes cliniques évocateurs à type de syndrome pseudogrippal dans les formes les plus typiques, à une exposition à un allergène essentiellement de type bactérien ou à des moisissures. Le diagnostic de la forme chronique, plus difficile, entre dans le cadre étiologique des fibroses pulmonaires, et nécessitera le plus souvent le recours à des structures spécialisées. La prévention de cette pathologie reposera sur la réduction des expositions aux allergènes, soit en agissant sur les conditions favorisant la prolifération des microorganismes, soit en mettant en place une prévention technique lors des gestes à l'origine des expositions les plus importantes. Enfin, les PHS font l'objet de tableaux de maladies professionnelles, tant au régime général qu'au régime agricole.

MOTS CLÉS

Pneumopathie d'hypersensibilité / Affection respiratoire / Allergie / Moisissure / Bactérie / Fluide de coupe / Agriculture / Alvéolite

Les pneumopathies d'hypersensibilité (PHS), autrefois dénommées alvéolites allergiques extrinsèques, ont été décrites initialement au début du XX^e siècle parmi les fermiers exposés au foin ou aux grains moisissus. La multiplication des cas a rapidement donné lieu à la désignation de cette pathologie par maladie « du poumon de fermier », expression qui est encore usitée aujourd'hui pour la recherche sérologique correspondante. Depuis lors, de nombreuses circonstances d'exposition ont été décrites, mettant en cause principalement des agents organiques (mycologiques ou bactériens). Les plus connues de ces formes correspondent par exemple à la maladie « des éleveurs d'oiseaux » ou encore « des climatiseurs ». Il faut observer que quelques rares cas ont égale-



© Nosonjai/Banque d'images 123 RF.

ABRÉVIATIONS

- BOOP : bronchiolite oblitérante avec organisation pneumonique.
- DLCO : mesure de la diffusion (transfert) du monoxyde de carbone.
- EAACI : *European academy of allergy and clinical immunology*.
- FPI : fibrose pulmonaire idiopathique.
- LBA : lavage broncho-alvéolaire.
- ODTS : syndrome toxique des poussières organiques.
- PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique.
- VEMS/CVF : volume expiratoire maximal par seconde/capacité vitale forcée.

ment été rapportés avec des agents chimiques, en particulier certains isocyanates.

Bien que cette maladie soit bien individualisée, ses définitions ont longtemps varié selon les auteurs, de même que les critères diagnostiques et la classification des différentes formes, en particulier subchroniques et chroniques [1]. Une définition antérieure de 2003 précisait ainsi qu'il s'agissait « d'une pathologie pulmonaire associant toux et dyspnée, et résultant d'une inhalation d'un antigène auquel le sujet était préalablement sensibilisé » [2]. Une définition plus précise a été suggérée peu de temps après par Cormier et Lacasse [3] comme suit : « la PHS est une réponse inappropriée à l'inhalation d'antigènes, entraînant une dyspnée, un syndrome restrictif, des images d'infiltrats interstitiels en imagerie en relation avec l'accumulation dans le poumon de grandes quantités de lymphocytes T activés ». Une définition différente a été proposée récemment par l'EAAACI [4] décrivant les PHS comme « une pathologie immunologique pulmonaire avec des conséquences et des présentations cliniques variées, résultant d'une inflammation lymphocytaire, et fréquemment granulomateuse, des bronches périphériques, des alvéoles et du tissu interstitiel adjacent, en relation avec une réaction allergique non IgE médiée vis-à-vis de nombreux agents organiques ou de substances chimiques de bas poids moléculaire présents dans l'environnement ». De la même manière, les principaux critères diagnostiques ont été modifiés au cours du temps, tenant compte à la fois de ces différentes définitions, mais également de l'évolution des moyens diagnostiques et en particulier de la tomographie thoracique

(TDM). Ainsi, les critères initiaux comportaient 4 items (exposition à un antigène, signes cliniques compatibles, anomalies interstitielles à la radiographie pulmonaire, et présence de précipitines) et distinguaient les formes aiguës, subaiguës et chroniques [5]. Par la suite, en 1997 [6] ont été proposés :

- des critères majeurs : symptômes compatibles, exposition à un antigène ou présence d'anticorps spécifiques dans le sang ou le LBA, images compatibles – plages de verre dépoli – au scanner thoracique, présence d'une lymphocytose au LBA, modifications histologiques compatibles à type de granulomes, test de provocation positif ;
- des critères mineurs : râles crépitants aux bases pulmonaires, altération de la DLCO, hypoxémie de repos ou à l'exercice.

Ces critères ont de nouveau évolué récemment, sur la base de l'étude de Lacasse et al. [7] avec proposition de réunir les formes aiguës et subaiguës, donnant place à seulement deux groupes.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le mécanisme central des PHS est une réaction allergique lymphocytaire de type Th1, en opposition à celle de l'asthme professionnel qui est de type Th2 [4]. De fait, cette réaction immunologique, principalement cellulaire, va intéresser de nombreux types cellulaires, notamment les lymphocytes, dont la participation est une caractéristique majeure des PHS, mais également les macrophages, les neutrophiles, les lymphocytes NK (*Natural Killer*) [1]. L'étude du LBA chez l'Homme au décours des différents stades de la maladie a permis de mieux préciser les

mécanismes cellulaires en jeu de cette maladie. Il existe également des modèles expérimentaux chez la souris, utilisant notamment *Saccharopolyspora rectivirgula*, un actinomycète, comme agent sensibilisant.

La présence d'une lymphocytose dans le liquide de LBA, pouvant atteindre un taux de 60 à 90 % des cellules décomptées, est une caractéristique essentielle de la PHS [8]. Cette lymphocytose apparaît en général dans les 24 à 48 heures suivant le contact allergénique, et peut persister longtemps, même après la fin d'exposition, avec une décroissance lente. Elle peut toutefois être observée chez les sujets exposés mais non malades. Cette lymphocytose est due non seulement à un recrutement de ces cellules dû à la présence de nombreuses cytokines, mais également à une inhibition de l'apoptose de ces lymphocytes [9]. Si, classiquement, il était décrit une prolifération de lymphocytes CD8+ se traduisant par un ratio CD4+/CD8+ plus bas dans la PHS que dans la sarcoïdose [10], cette notion semble aujourd'hui moins caractéristique, d'autres types cellulaires de lymphocytes comme CD103+ paraissant plus spécifiques de la maladie [11]. Certains auteurs rapportent également la présence de lymphocytes mémoire CD45 RO chez les patients sensibilisés [12]. Ces lymphocytes activés secrètent de nombreuses cytokines et en particulier Il-2 qui est impliquée dans la prolifération des lymphocytes. Une participation des lymphocytes B dans cette pathologie est également rapportée notamment pour la production d'anticorps IgG, mais leur rôle n'est pas connu précisément [13].

Les macrophages ont également un rôle important dans cette pathologie. La fixation des antigènes

solubles sur les IgG après exposition, va activer la cascade du complément. Lors de ce processus, la fraction C5 du complément va activer directement les macrophages alvéolaires, qui vont à leur tour sécréter de nombreuses cytokines telles que Il-1, Il-8, Il-6, Il-12, TNF, RANTES, MCP-1, MIP-1a, et CCL18, cette dernière étant fortement chémo-attractrice vis-à-vis des lymphocytes. Ces cytokines sont également impliquées dans l'expression de molécules telles que ICAM-1 qui va elle-même renforcer les interactions entre les macrophages et les lymphocytes. En effet, les macrophages alvéolaires, *via* une augmentation inhabituelle de la fonction de cellules présentatrices d'antigènes du fait de l'expression des molécules d'adhésion ICAM-1 caractéristique dans la PHS, vont activer les lymphocytes et stimuler directement leur prolifération [1]. L'interleukine Il-12 est impliquée plus particulièrement dans l'activation des lymphocytes Tho vers un profil Th1, et serait responsable de formes plus sévères de la maladie lorsque ce profil est marqué. Des études expérimentales chez la souris ont également montré une augmentation de l'expression du TGF- β , cytokine pro-inflammatoire qui pourrait avoir un rôle dans la fibrose associée à la PHS [14].

Les neutrophiles sont également impliqués dans les nombreuses interactions cellulaires en cause dans cette pathologie. En particulier, les neutrophiles seraient associés à la réaction inflammatoire granulomateuse qui est souvent observée dans cette pathologie [15]. Ils seraient également associés à la production d'élastase, qui est une protéase pro-inflammatoire qui serait responsable d'une destruction des fibres élastiques, et de la présence d'emphysème dans certaines

formes chroniques de la maladie [16]. Ils sont également responsables, avec les macrophages, de la production de radicaux libres d'oxygène impliqués cette fois dans la fibrose [17].

D'autres cellules sont également impliquées dans la maladie, en particulier les fibrocytes [1]. La production d'Il-17 par ces cellules semble également associée à la fibrose observée dans la pathologie. Les cellules dendritiques participent quant à elles à la présentation des antigènes aux lymphocytes. Les cellules T régulatrices (Treg) sont également impliquées, perdant leur fonction. Il apparaît ainsi que la PHS est une maladie complexe associant de nombreuses interactions cellules-antigènes, mais également cellules-cellules et cellules-médiateurs et cytokines, qui ne sont pas toutes connues, et dont les rôles respectifs dans les différentes formes cliniques de la maladie ne sont pas entièrement compris.

Le rôle de certains facteurs, favorisant ou protecteur, a également été évoqué. Le rôle d'une infection virale dans l'initiation de la pathologie est ainsi suggéré par la présence fréquente, dans le LBA de sujets malades, de protéines virales [18]. Il a également été rapporté une fréquence accrue de sensibilisation à *S. reactivus* après infection par un virus *parainfluenzae* chez la souris [19]. À l'inverse, le tabagisme pourrait avoir un effet protecteur vis-à-vis du déclenchement de la maladie, par diminution de l'expression de certaines cytokines macrophagiques telle que Il-1 ou TNF, ou encore par une action inhibitrice de la nicotine sur la prolifération des lymphocytes [1]. Un mécanisme de tolérance pourrait également être induit par les cellules T-régulatrices *via* l'expression de Il-10 et de TGF- β qui ont

une fonction immunosuppressive, mais cette hypothèse doit encore être vérifiée [1].

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'évolution de ses définitions dans le temps, la multiplicité des agents étiologiques et des situations d'exposition, le recours ou non à la sérologie à la recherche d'IgG en complément de questionnaires pour affirmer le diagnostic, expliquent les variations importantes dans les estimations de la prévalence de cette pathologie. Les PHS sont considérées comme des maladies orphelines, dont l'incidence en population générale a été estimée à 0,9 cas pour 100 000 personnes-années au Royaume-Uni entre 1991 et 2003 [20]. Au Royaume-Uni à nouveau, Barber et al. rapportent pour la période 1996-2015 une incidence de 1,4 par million de travailleurs pour les PHS professionnelles, avec un ratio 4:1 en défaveur des hommes [21].

Selon les séries, les PHS représentent entre 1,5 % et 12 % des pathologies interstitielles pulmonaires [22]. Les formes de PHS diffèrent selon les pays et les études. Dans la série de Barber et al., les causes suspectées les plus fréquentes sont l'utilisation de fluides d'usinage aqueux pour 35 % des cas, les travaux de ferme pour 17 % et l'élevage d'oiseaux pour 11 % [21]. Par contraste, Yoshida et al. rapportent, quant à eux, une prévalence de poumon de fermier de 59 %, et de 16,5 % pour les PHS en lien avec des substances chimiques [23].

Parmi les populations exposées, la prévalence des PHS varie également selon les agents en cause. Ainsi pour les PHS d'origine aviaire, la prévalence de la maladie varie selon les revues entre

0,5 % et 10,4 % des sujets exposés [4, 24]. Il faut noter que la majorité des cas s'observe chez des particuliers détenteurs d'oiseaux, même si plusieurs cas sont observés avec des volailles, et donc plus volontiers susceptibles de survenir lors d'une activité professionnelle. Les études disponibles pour le poumon de fermier montrent que la prévalence de la maladie varie là aussi de 0,5 % à 12,9 %, elle est par exemple de 5,7 % dans une étude récente chinoise portant sur 5420 fermiers [25]. Quelques études transversales renseignent également sur la prévalence dans certains métiers ou selon les expositions, comme le séchage de tabac (5,2 %) [26], les climatiseurs (15 %) [27], les fluides de coupe (5,6 %) [28], la culture de champignons (3,5 % à 10,5 %) [29].

Il n'a pas été trouvé d'estimation nationale publiée en France. L'analyse des données du Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles – RNV3P – (données personnelles) montre, qu'entre 2001 et 2015, 186 cas ont été enregistrés. Soixante-quinze d'entre eux correspondent à un diagnostic de poumon de fermier (40,3 %) et 17 (9,1 %) à celui de poumon d'éleveurs d'oiseaux. Parmi les autres formes, 10 cas en rapport avec des fluides de coupe, et 8 cas chez des fromagers sont répertoriés. Quatre cas ont été décrits en relation avec des isocyanates ou des résines époxy. Des cas sporadiques sont également répertoriés (25 cas soit 13,4 %), liés à des expositions très diverses telles que la fabrication de saucissons, l'utilisation de produits végétaux comme l'argan, ou encore l'usage professionnel d'instruments de musique à vent pour n'en citer que quelques-unes. Enfin il faut noter qu'il n'a pas été identifié de cause

précise dans 47 cas (25,2 %) alors même que le diagnostic de PHS a été retenu.

Aux États-Unis, la mortalité par PHS ajustée sur l'âge a été estimée à 0,3 par million de personnes-années chez les hommes contre 0,1 chez les femmes, pour la période 1980 à 2002 [30]. Sur cette même période, ce taux est passé de 0,09 à 0,29 par million de personnes-années pour l'ensemble de la population, augmentation qui peut être expliquée en partie par l'amélioration du diagnostic par la tomодensitométrie thoracique. Dans cette série, le poumon de fermier représente 37,3 % des causes de décès, celui des éleveurs d'oiseaux seulement 4,4 %. Plus de la moitié des cas n'a pas eu de cause identifiée.

FACTEURS DE RISQUE

Comme indiqué ci-dessus, de nombreux agents étiologiques ont été rapportés comme étant à l'origine de PHS. Les formes les plus fréquentes se concentrent autour de quelques secteurs professionnels où l'exposition à des moisissures ou bactéries contaminant l'environnement est importante : milieu agricole (poumon de fermier, poumon d'éleveurs d'oiseaux), travail des métaux (fluides de coupe), locaux de travail dont l'atmosphère est climatisée ou humidifiée. Les isocyanates viennent en tête des cas rapportés après exposition à des substances chimiques. Mais beaucoup d'observations sont le fait d'expositions isolées, le plus souvent à des microorganismes dans des métiers très divers, allant des employés de la fabrication de saucissons aux musiciens professionnels pratiquant certains instruments à vent.

Le **tableau I** décrit les situations professionnelles le plus souvent identifiées à l'origine de PHS, en indiquant les principaux antigènes mis en évidence. Les références indiquées pour chaque situation correspondent soit à une revue des cas lorsqu'elle est disponible, soit le plus souvent aux publications rapportant le ou les cas (liste non exhaustive). Il conviendra d'être attentif à la littérature médicale, de nouvelles causes étant identifiées régulièrement.

DIAGNOSTIC

Comme rapporté précédemment, la classification des PHS a été revue en 2009 suite à la publication de Lacasse et al. [7]. Ces auteurs, à partir d'une série de 168 cas, ont réalisé une analyse par cluster, aboutissant à ne retenir que deux groupes. Le premier, correspondant aux PHS aiguës et subaiguës, comporte des sujets qui présentent principalement des symptômes en lien avec l'exposition dans les 2 à 9 heures à type de dyspnée (98 % des cas), de toux (88 %), de frissons (71 %), d'oppression thoracique (61 %) et de douleurs diffuses (54 %). Ces symptômes récidivent lors d'une nouvelle exposition dans 98 % des cas. Des râles crépitants à l'auscultation peuvent être présents dans 68 % des cas, de la fièvre (20 %), ainsi qu'une perte de poids (49 %). Le scanner thoracique montre des opacités en verre dépoli dans 83 % des cas, alors que la fibrose est rarement présente à ce stade (5 %). La DLCO est légèrement abaissée à 76 % de la norme, alors que la capacité pulmonaire totale est normale. Dans le groupe des PHS chroniques, la dyspnée et la toux sont également présentes (respectivement 99 % et 94 % des cas), alors que

↓ Tableau I

➤ PRINCIPALES CAUSES DES PHS PROFESSIONNELLES (D'APRÈS MARESCAUX ET AL. [31] ET QUIRCE ET AL. [4])

Secteur d'activité/ Métier (Entité clinique)	Réservoir ou source habituels, [publication de référence] (année de publication)	Antigènes
SECTEUR AGRICOLE ET ASSIMILÉS		
Céréaliers, fermiers (Poumon de fermier)	Substances végétales moisies Foin, fourrage, paille, fumier [32] (2016) Céréales [33] (1985) Maïs [34] (2004)	Bactéries <i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> <i>Thermoactinomyces vulgaris</i> , <i>T. viridis</i> <i>Laceyella sacchari</i> Moisissures <i>Aspergillus</i> spp., <i>A. umbrosus</i> <i>Penicillium brevicompactum</i> , <i>P. olivicolor</i> <i>Wallemia Sebi</i> <i>Eurotium amstelodami</i> <i>Lichteimia corymbifera</i>
Cultivateurs	Pommes de terre, oignons, endives [35] (2008) Chicorée [36] (2007)	Moisissures <i>Fusarium solani</i> <i>Penicillium</i> sp
Ouvriers de la canne à sucre	Canne à sucre (résidus moisies) [37] (2009)	Bactéries <i>Thermoactinomyces vulgaris</i> <i>Laceyella sacchari</i>
Ouvriers du malt	Orge ou houblon contaminé [38] (1977), [39] (2009)	Moisissures <i>Aspergillus clavatus</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>A. niger</i> , <i>Cladosporium herbarum</i> <i>Rhizopus stolonifer</i> , <i>Penicillium cyclopium</i>
Travailleurs du bois (écorceurs, bûcherons, scieurs...)	Moisissures sur le bois, la sciure, l'écorce [40] (1994) Paillis d'écorce [41] (2004)	Moisissures <i>Cryptostroma corticale</i> <i>Aureobasidium</i> sp. <i>Graphium</i> sp. <i>Arthrinium phaeospermum</i> <i>Penicillium</i> sp. <i>Rhizopus</i> sp. <i>Paecilomyces</i> Champignons Micromycètes Bactéries <i>Bacillus subtilis</i>
Travailleurs du liège (bûcherons, fabrication de bouchons) (Subérose)	Écorce de liège [42] (2004)	Moisissures <i>Penicillium frequentans (glabrum)</i> <i>Chrisonilia sitophila</i> <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Mucor</i> sp.
Éleveurs d'oiseaux (Poumon des éleveurs d'oiseaux)	Déjections et plumes d'oiseaux : pigeons, poules, dindons, oies, faisans, perdrix, oiseaux de proie, colombes, perruches, cacatoès, tourteraux, perroquets, canaris [24] (2012)	Protéines aviaires
Viticulteurs	« Pourriture grise » (maladie fongique) [43] (1987)	Moisissures <i>Botrytis cinerea</i>
	« Araignée rouge » [44]	Acariens <i>Panonychus ulmi</i>



Secteur d'activité/ Métier (Entité clinique)	Réservoir ou source habituels, [publication de référence] (année de publication)	Antigènes
Champignonnistes	Compost	Bactéries Actinomycètes thermophiles Moisissures <i>Hypsizigus marumoreus</i>
	Champignons Vesses-de-loup, pleurotes, shiitaké, buna-shimeji, enoki... [45] (2005), [46] (2008)	Spores des champignons Champignons <i>Pleurotus eryngii</i>
Travailleurs du compost	Compost [47] (1984)	Bactéries Actinomycètes thermophiles <i>Streptomyces albus</i> Moisissures <i>Aspergillus spp.</i>
Pépinieristes, employés des espaces verts	Sphaigne (tourbe) [48] (1998)	?
Culture de perles	Perles [49] (1987), [50] (1991)	Protéines ?
SECTEUR SECONDAIRE		
Agroalimentaire	Coquillages, crevettes [51] (2016)	Protéines ? endotoxines ?
	Blé, sauce soja [23] (1995)	Farine de sarrasin, <i>Aspergillus oryzae</i>
	Algue (<i>Hijikia fusiforme</i>) [52] (2003)	Poudre de <i>Hijikia fusiforme</i>
	Fabrication de nouilles chinoises [53] (2016)	Dichlorométhane ?
	Phytase (enzyme, additif alimentaire pour le bétail) [54] (2009)	Enzymes
	Carmine (colorant) [55] (1991)	Acide carminique
Fabrication de fromages	Moisissures de fromage [56] (1996)	Moisissures <i>Penicillium casei</i> <i>P. roqueforti</i> <i>P. camemberti</i> <i>P. chrysogenum (notatum)</i> <i>P. viridicatum</i> <i>P. brevicompactum</i>
Fabrication de saucissons	Fleur blanche du saucisson [57] (1988), [58] (2011)	Moisissures <i>Penicillium</i> <i>Aspergillus</i>
Fabrication de cigarettes, cigares	Tabac [59] (1988)	Moisissures <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Scopulariopsis brevicalis</i>
Industrie des métaux	Cobalt [60] (1987)	Cobalt
	Métaux frittés [61] (2010)	Tungstène
Industrie de la céramique	Email [62] (1993)	Zirconium
Industrie pharmaceutique	Aérosols de pénicilline [63] (1993)	Pénicilline
Industrie des matières plastiques	Résines, peintures, mousses polyuréthanes (airbag), injection ? [64] (1983), [65] (1996), [66] (1997), [67] (2002), [68] (2013), [69] (2012), [70] (2015)	Isocyanates Diisocyanate de toluylène (TDI) Diisocyanate de diphenylméthane (MDI) Diisocyanate d'hexaméthylène (HDI) Diisocyanate d'isophorone (IPDI) Isocyanate de butyle (BIC) Pré-polymère de 1,3-bis(isocyanatométhyl) cyclohexane Triisocyanate de triphénylméthane Diisocyanate de 1,5-naphthylène
	Résines epoxy, plastiques, poudre de peinture epoxy/ polyester [71] (1994), [72] (1997), [73] (2002), [74] (2004)	Anhydrides trimellitique, phtalique Dianhydride de l'acide pyromellitique Isocyanurate de triglycidyle (TGIC)



Secteur d'activité/ Métier (Entité clinique)	Réservoir ou source habituels, [publication de référence] (année de publication)	Antigènes
Industrie des alginates (algues)	Broyat d'algues [75] (1984)	Acide alginique ?
Industrie textile	Boutons de nacre [76] (1997)	Poussières de nacre ?
Industrie cosmétique	Argan [77] (2015)	?
Papeterie	Pâte à papier [78] (1996)	Moisissures <i>Alternaria</i>
Fonderie		
Fondeurs de zinc	Fumées de zinc [79] (1992), [80] (2006)	Zinc
Ouvrier de fonderie	Sable de fonderie [81] (1982)	Diisocyanate de diphenylméthane (MDI)
Ouvrier de la fabrication de yachts	Produits chimiques [82] (2006)	Styrène, phtalate de diméthyle ?
AUTRES PROFESSIONS		
Techniciens de laboratoire	Urine de rat [83] (1975) Réactif de chromatographie [84] (1979)	Protéines urinaires Diazobenzènesulfate de sodium ?
Ouvrier de crématorium	Résidus de cendres [85] (1994)	Formaldéhyde ?
Détaillant d'ameublement	Produit imperméabilisant [86] (2017)	Fluorocarbure hydrocarbure perfluoré ?
Ouvriers de vannerie	Fibres d'alfa (sparte, <i>Stipa tenacissima</i>) [87] (1996), [88] (2001), [89] (2004)	Bactéries Actinomycètes thermophiles Moisissures <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Mucor sp.</i> Plante <i>Stipa tenacissima</i>
Musiciens (Instruments à vent)	Trombone [90] (2010), Saxophone [91] (2010)	Moisissures <i>Cladosporium sp.</i> <i>Ulocladium botrytis</i> <i>Penicillium sp.</i> <i>Fusarium sp.</i>
Prothésistes dentaires	Acrylates [92] (2013)	Méthylmétacrylate (?)
Minotiers, grainetiers	Céréales contaminées [93] (1982)	Acarie <i>Sitophilus granarius</i>
Boulangers	Farine moisie [94] (2014)	Moisissures <i>Aspergillus fumigatus</i>
Mécaniciens, usineurs	Fluides de coupe aqueux [28] (2012)	Bactéries <i>Mycobacterium immunogenum</i> <i>M. chelonae</i> <i>Pseudomonas fluorescens</i>
Réparateurs d'ordinateurs	Solvants [95] (2014)	Trichloréthylène ?
Locaux de travail équipés de climatiseurs, humidificateurs	Système de climatisation [96] (1988) ou humidificateurs [97] (2004) Spa [98] (2013)	Bactéries <i>Mycobacterium gordonae</i> Moisissures <i>Aureobasidium pullulans</i> <i>Alternaria</i> <i>Aspergillus</i> <i>Cryptostroma</i> <i>Penicillium</i> <i>Rhodotorula</i> <i>Trichosporon</i>

les autres symptômes ne seront plus rapportés que dans moins de 10 % des cas, même si une oppression thoracique pourra être notée dans 17 % des cas. Les râles crépitants sont entendus chez 94 % des patients, et un hippocratisme digital est observé dans 36 % des cas. Les opacités en verre dépoli sont présentes sur la TDM dans 91 % des cas, de même que des images interstitielles compatibles avec une fibrose observées dans 37 % des cas. L'atteinte de la DLCO sera plus marquée (55 % de la norme en moyenne), et un syndrome restrictif sera également présent (CPT à 72 % de la norme). La lymphocytose du LBA sera présente dans les deux groupes, en moyenne à 49 % et 58 % respectivement. Le **tableau II** reprend les éléments de classification des deux groupes tels que proposés par l'EAACI [4].

DIAGNOSTIC EN MILIEU DE TRAVAIL

DIAGNOSTIC POSITIF

Les éléments décrits ci-dessus montrent que le diagnostic d'une PHS en milieu de travail sera difficile à obtenir d'emblée. Celui-ci va donc reposer essentiellement sur l'interprétation correcte des symptômes respiratoires chez un sujet exposé à des allergènes et sur la mise en œuvre des premiers examens complémentaires.

Le premier faisceau d'arguments en faveur d'une PHS est avant tout clinique. L'existence de symptômes respiratoires quelques heures après une exposition à une forte concentration d'allergènes, en particulier de micro-organismes, et ce d'autant plus que ces manifestations se répètent, devra faire évoquer le diagnostic, ainsi que celui de syndrome toxique des pous-

sières organiques (ODTS) [99]. La difficulté viendra dans ce cas de la négligence de ces symptômes par le salarié, qui bien souvent ne les rapportera pas du fait d'une évolution spontanée favorable, ou du caractère sporadique de l'exposition professionnelle, à distance de toute visite de santé au travail. Il importe donc que chez les sujets exposés à de tels environnements, la recherche des principaux symptômes de PHS soit systématique. Une autre difficulté enfin peut survenir lorsque l'exposition professionnelle n'est pas connue, soit parce qu'elle est inhabituelle (dégâts des eaux, colonisation des ateliers par des pigeons par exemple), soit parce qu'elle n'a pas été relevée (contamination des fluides de coupe).

À un stade de PHS chronique, bien que tardif pour la mise en œuvre de la prévention, c'est la toux ou la dyspnée chez un sujet exposé, ou qui a été exposé, qui devra retenir l'attention. Dans ce cas, la constatation de râles crépitants est un bon élément d'orientation, même s'il peut là aussi venir à manquer.

EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES

L'examen de la fonction respiratoire peut être normal, notamment en dehors des épisodes aigus. Sur la courbe débit-volume simple, l'existence d'un syndrome obstructif débutant, avec diminution du rapport VEMS/CVF, en relation avec la bronchiolite souvent présente dans la PHS [1] devra attirer l'attention, mais n'est pas spécifique de cette affection. Bien que plus tardif, la constatation d'un syndrome restrictif ou mixte en association avec le trouble obstructif décrit précédemment, doit également

↓ **Tableau II**

➤ **PROPOSITION DE CLASSIFICATION DES PHS (d'après Lacasse [7] et Quirce [4])**

Caractéristiques	PHS aiguë et subaiguë	PHS chronique
Exposition à l'agent causal	Exposition intermittente à des fortes concentrations d'antigènes	Exposition continue à des faibles concentrations d'antigènes
Chronologie des symptômes	Début 2 à 9 heures après l'exposition, peuvent s'aggraver dans les jours ou semaines suivants	Début insidieux, sur plusieurs semaines ou mois
Symptômes	Syndrome pseudo-grippal, toux, dyspnée	Toux, dyspnée, perte de poids (aggravation progressive, parfois ponctuée d'exacerbations ou de périodes d'amélioration)
Signes physiques à l'examen	Fièvre	Râles crépitants, cyanose, hippocratisme digital, cœur pulmonaire
Évolution	Pic de symptômes dans les 6 à 24h qui peuvent durer jusqu'à quelques jours Récidive lors des réexpositions Évolution possible vers une dyspnée sévère	Évolution vers une fibrose et/ou un emphysème Des exacerbations peuvent survenir malgré l'éviction

faire évoquer le diagnostic. Toutefois, l'altération la plus fréquente dans la PHS est la diminution de la DLCO, qui peut être précoce et parfois durer au-delà de l'épisode aigu [2]. Cette mesure n'étant habituellement pas disponible dans les services de santé au travail, il ne faudra donc pas hésiter à adresser un salarié présentant des signes cliniques compatibles avec le diagnostic à un pneumologue ou à un laboratoire d'explorations fonctionnelles respiratoires en vue de réaliser cet examen en cabine de pléthysmographie.

RADIOGRAPHIE THORACIQUE

En cas de symptômes respiratoires, une radiographie pulmonaire devra être demandée en particulier pour éliminer une autre pathologie de type infectieux par exemple [1]. En cas de PHS aiguë, des opacités mal systématisées plutôt diffuses, mais épargnant le plus souvent les bases, à type de verre dépoli, ou nodulaires pourront être objectivées [100]. Là encore la radiographie pourra être normale au décours des symptômes dans un certain nombre de cas, jusqu'à 20 % selon les séries.

RECHERCHE DE PRÉCIPITINES SÉRIQUES

Enfin, le médecin du travail pourra avoir recours à la recherche sérologique de précipitines. La sensibilité et la spécificité des investigations usuelles sont toutefois considérées comme faibles, ne permettant pas, en particulier, de rejeter le diagnostic en cas de négativité, surtout si l'exposition aux microorganismes s'avère inhabituelle. Une sérologie positive à l'inverse peut n'être le témoin que d'une sensibilisation sans affirmer l'existence d'une PHS associée.

Au total, le diagnostic d'une PHS sera donc rarement effectué par le médecin du travail à un stade initial. L'existence d'un syndrome pseudo-grippal dans les heures suivant une forte exposition, la constatation de râles crépitants à l'examen clinique, la présence d'opacités en verre dépoli à la radiographie pulmonaire seront fortement évocateurs du diagnostic. Toutefois, ces éléments fonctionnels et radiologiques peuvent manquer, surtout à distance de l'exposition, ce qui sera souvent le cas en consultation de santé au travail. Le diagnostic de PHS en milieu de travail devra donc surtout être évoqué devant la notion de symptômes respiratoires se répétant, associée à une exposition connue à des agents pouvant être à l'origine d'une telle pathologie. En ce sens la vigilance du médecin du travail aura un rôle essentiel dans le diagnostic précoce de la maladie et la demande d'exams spécialisés, même si celui-ci sera souvent évoqué par excès.

DIAGNOSTIC EN MILIEU SPÉCIALISÉ

TOMODENSITOMÉTRIE THORACIQUE

C'est le premier examen qui sera réalisé lors de la prise en charge spécialisée. Dans sa forme typique, l'association d'opacités en verre dépoli respectant habituellement les bases, d'opacités nodulaires centrolobulaires à contour flou et enfin d'un aspect en mosaïque résultant de degrés divers d'atténuation de territoires contigus en inspiration ou de trapping en expiration, sera fortement évocatrice de PHS [100, 101]. Mais cette association d'images peut manquer, et de plus

aucune n'est véritablement spécifique. Ainsi les opacités en verre dépoli peuvent être observés dans d'autres pathologies telles que les hémorragies intra-alvéolaires, la pneumopathie interstitielle desquamative, la bronchiolite oblitérante avec pneumonie organisée ou encore le carcinome bronchiolo-alvéolaire [1]. Des lésions d'emphyse pourront être observées en particulier dans le poumon de fermier [102]. Enfin, le scanner pourra également se révéler normal dans moins de 20 % des formes aiguës. Rival et al. ont récemment proposé un modèle prédictif de PHS à partir d'éléments sémiologiques tomodensitométriques, retenant la présence d'opacités en verre dépoli, de nodules à contour flou, d'un aspect en mosaïque, l'absence d'adénopathies ou de syndrome réticulaire comme fortement associés avec ce diagnostic [103].

LAVAGE BRONCHO-ALVÉOLAIRE

Le LBA est un élément important du diagnostic de PHS, quand il met typiquement en évidence une hypercellularité avec une lymphocytose importante dépassant usuellement les 50 %, avec un ratio CD4+/CD8+ diminué, ce dernier étant habituellement inversé dans la sarcoïdose [104]. Toutefois, il est maintenant décrit que ce ratio peut également être élevé en cas de PHS, sa valeur diagnostique apparaît donc moins forte [104, 105]. La lymphocytose est définie par un taux de lymphocytes > 25 % dans le LBA (> 20 % chez les sujets fumeurs). L'absence de lymphocytose (taux inférieur à 20 %) est usuellement considérée comme s'inscrivant contre ce diagnostic. Toutefois, dans les PHS à un stade chronique ou à distance de l'exposition, la lymphocytose peut manquer. De

plus, une lymphocytose peut être observée chez des sujets exposés, sans pathologie associée.

RECHERCHE DE PRÉCIPITINES SÉRIQUES

La présence d'anticorps IgG contre des antigènes spécifiques, ou précipitines, est également un marqueur important de la pathologie. Cette recherche fait appel à des techniques diverses (double diffusion, électrosynérèse, ELISA...) dont la sensibilité et la spécificité sont variables, dépendant des antigènes mesurés, des techniques utilisées et des groupes de sujets témoins. Les antigènes le plus souvent testés sont *Aspergillus sp*, *Penicillium*, *Saccharopolyspora rectivirgula*, et *Thermoactinomyces viridans*, ainsi que le sérum de pigeon, de perroquet et de colombe. Dans l'étude de Lacasse *et al.* [2], la présence de tels anticorps est associée à un surrisque de PHS de 5,3 (IC 95 % 2,7-10,4). Toutefois, la recherche d'anticorps doit souvent être adaptée à l'environnement spécifique des sujets, ce que ne permet pas la réalisation de tests standardisés. Dans ce but, il peut être alors nécessaire de pratiquer des prélèvements sur les lieux de travail, surtout si la source antigénique n'est que suspectée, ou plus fréquemment, non disponible commercialement. Cette recherche adaptée permettrait d'augmenter de manière importante la sensibilité et la spécificité de ces tests jusqu'à 76 % et 82 % respectivement [106] ce que confirme une étude française [107]. Comme précédemment, l'absence de mise en évidence d'IgG spécifiques, ou *a contrario* leur présence ne permet ni d'infirmier ni de confirmer à elles seules le diagnostic de PHS.

TESTS DE PROVOCATION

Comme dans le diagnostic de l'asthme professionnel, ces tests

doivent être réalisés dans des centres spécialisés et expérimentés [4]. Les indications sont plus discutées que dans l'asthme professionnel, d'autant plus qu'il manque de critères clairs pour la standardisation et l'interprétation de ces tests. Dans ces conditions, ce type de tests doit être réservé aux situations où le diagnostic, bien que suspecté, n'a pu être établi de manière suffisamment certaine, ou que l'antigène suspecté n'est pas connu.

BIOPSIE PULMONAIRE

Le recours à la biopsie pulmonaire n'est habituellement pas nécessaire dans cette pathologie, le diagnostic étant retenu sur un faisceau d'arguments. Lorsque celle-ci est néanmoins pratiquée, elle associe dans les formes aiguës la présence systématique d'une bronchiolite oblitérante avec organisation pneumonique (BOOP) à des granulomes mal définis et mal organisés et à un infiltrat interstitiel lymphocytaire [108]. Dans les formes chroniques, la présence de cellules géantes peut également être rapportée, ainsi que de corps de Schaumann. Les granulomes peuvent être peu nombreux, faisant qu'un diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) voire même de pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) peut parfois être retenu chez des PHS authentiques. Dans une revue portant sur 110 cas de PHS aviaires ayant eu une biopsie pulmonaire, Gaxiola *et al.* rapportent un pattern compatible avec une PHS typique dans 58 cas, alors qu'un pattern de PINS est observé dans 22 cas, et de pneumopathie interstitielle commune (aspect histologique de FPI) dans 10 cas, démontrant la variabilité des présentations histologiques des PHS [109].

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

FORMES AIGUËS

Le syndrome toxique des poussières organiques qui se traduit sur le plan clinique par la présence de signes respiratoires identiques, est également lié à une exposition professionnelle intense à des microorganismes fongiques ou bactériens ou à certaines fumées métalliques. Cette affection fait l'objet d'une fiche d'allergologie professionnelle spécifique [99]. L'auscultation pulmonaire sera normale, sans râles crépitants, de même que la radiographie pulmonaire ou les EFR, à la différence habituelle des PHS. Bien que rarement pratiqué en raison de l'absence de gravité et l'évolution spontanément favorable, le LBA mettra en évidence dans ces formes une prédominance de neutrophiles.

En cas d'exposition à certains composés métalliques (cadmium par exemple), un tableau de pneumonie chimique peut également être évoqué, mais le tableau d'œdème aigu pulmonaire non cardiogénique orientera le diagnostic.

D'autres pathologies peuvent être évoquées comme le syndrome des bâtiments malsains, ou plus simplement une pathologie infectieuse, surtout si l'exposition professionnelle est méconnue ou sous-estimée.

FORMES CHRONIQUES

Devant une fibrose pulmonaire diffuse, le diagnostic différentiel sera plus difficile, avec une fibrose pulmonaire idiopathique (avec un aspect histologique de pneumopathie interstitielle commune) ou une pneumopathie interstitielle non spécifique. En effet, plusieurs publications récentes montrent que les PHS peuvent, tant sur le plan tomodynamométrique qu'histolo-

gique, présenter des aspects compatibles avec ces deux affections, voire plus rarement d'autres types rares de fibroses pulmonaires [110]. Les éléments tomodynamométriques, l'analyse du LBA, la présence d'IgG et éventuellement les constatations histologiques peuvent orienter le diagnostic, mais ne sont pas formels, car pouvant manquer ou être peu présents. L'interrogatoire à la recherche d'une exposition professionnelle, associée éventuellement à des signes cliniques évocateurs de type pseudo-grippaux, sera alors déterminant pour orienter le diagnostic. Ainsi dans une étude prospective récente, Morell et al. ont identifié parmi 60 sujets ayant un diagnostic initial de fibrose pulmonaire idiopathique, 20 sujets (43 % ; IC95 % [29-58 %]) ayant finalement un diagnostic de PHS basé, selon les cas, sur la présence de plusieurs critères dont un test de provocation positif, une biopsie bronchique ou pulmonaire, des IgG ou enfin une lymphocytose au LBA [111]. Compte tenu de ces difficultés, plusieurs auteurs recommandent le passage systématique des cas de fibroses pulmonaires en réunion de concertation pluridisciplinaire, pratique qui devient habituelle dans les centres spécialisés [112].

Enfin, dans le diagnostic différentiel de ces pathologies, il ne faudra pas oublier d'évoquer d'autres causes de PHS, et en particulier celles en rapport avec la présence de microorganismes dans l'environnement domestique [113] ou d'origine iatrogène [114].

Ainsi, parmi les PHS domestiques, les plus fréquentes sont en lien avec l'utilisation de spa ou d'humidificateurs au domicile. L'utilisation de matériel de couchage à base de plumes peut également constituer une cause de PHS. Enfin, la présence de moisissures au domicile doit être recherchée, en par-

ticulier après un dégât des eaux, ou lié à l'utilisation de compost ou de bois moisi.

Le diagnostic des formes iatrogènes sera quant à lui évoqué devant l'apparition de symptômes, souvent associés à d'autres manifestations allergiques, dans les jours qui suivent la mise en route d'un traitement, notamment une chimiothérapie ou l'administration d'anticorps monoclonaux dans le cadre d'une thérapie ciblée.

ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

L'évolution de la pathologie est dépendante du type de PHS et de la prise en charge, en particulier de l'éviction de l'exposition professionnelle. L'éviction professionnelle totale semble être le facteur le plus déterminant pour une évolution favorable de la maladie, même si celle-ci peut néanmoins évoluer pour elle-même [1, 4]. Certaines études ont rapporté que la réduction des niveaux d'exposition pouvait se traduire par une meilleure évolution [115]. Mais celle-ci dépend aussi des antigènes incriminés. Ainsi, l'évolution vers un syndrome obstructif et un emphyseme semble plus fréquente dans le poumon de fermier, alors que l'évolution vers une fibrose pulmonaire semble plus constante dans les PHS d'origine aviaire. Les deux évolutions peuvent co-exister et les facteurs de risque déterminant une évolution en particulier ne sont pas connus. Dans les séries de poumon de fermier, l'évolution vers une forme chronique est estimée à un tiers des cas et la présence de signes cliniques à distance peut être présente jusque chez deux tiers des patients [116]. La mortalité de la PHS semble

associée à la présence de fibrose pulmonaire, variable selon les formes cliniques [117]. Elle semble également dépendre de la présentation histologique pour un même type de pathologie, Gaxiola et al. rapportant dans une série de 110 cas de PHS aviaires, une survie plus faible pour les formes de type pneumopathie interstitielle commune par rapport aux formes typiques, alors que les formes de pneumopathie interstitielle non spécifique semblent avoir un meilleur pronostic, y compris après prise en compte de facteurs pronostiques tels que certains paramètres fonctionnels pulmonaires et l'âge [109].

Le traitement des formes aiguës repose habituellement sur les corticoïdes *per os*, qui favoriseraient l'amélioration des symptômes, mais l'existence d'un effet à long terme sur l'apparition d'une fibrose pulmonaire n'est pas démontrée [118]. Certains auteurs ont proposé un traitement immunosuppresseur dans les formes évolutives, et pour les plus sévères d'entre elles, une transplantation pulmonaire, avec un pronostic qui semble meilleur que dans la FPI [4].

PRÉVENTION

PRÉVENTION TECHNIQUE

● Collective

La prévention collective va consister d'une manière générale à réduire l'exposition aux microorganismes dans les différents environnements de travail, selon deux axes : la réduction des conditions favorisant la prolifération de ces microorganismes et la réduction des concentrations de ces microorganismes dans l'air lors de la réalisation de gestes techniques. Les mesures pouvant être mises en

œuvre dépendent des secteurs concernés. Ainsi, pour le poumon de fermier, les opérations de séchage des céréales ou du foin avant la mise en balles et l'entreposage, l'aération correcte des locaux de stockage, l'utilisation de système d'alimentation automatique du bétail, la prévention et le traitement des infiltrations d'eau sont des éléments de prévention mis en avant par plusieurs auteurs [119, 120]. Des mesures également appropriées ont été conseillées dans le secteur de l'usinage, en particulier la maintenance préventive des machines, la filtration des huiles de coupes, le respect des conditions d'utilisation ou le capotage des machines [121]. Toutefois, dans plusieurs secteurs, la réduction à la source s'avèrera difficile et les mesures de ventilation générale seront alors à privilégier.

Bien que les effets à long terme ne soient pas démontrés, la réduction des expositions professionnelles semble associée à un meilleur pronostic chez les sujets présentant une PHS. Quelques études ont également montré que la mise en œuvre d'une prévention collective large, en particulier dans le secteur de l'usinage, permettait le retour au poste de travail de travailleurs atteints de PHS [122].

● Individuelle

L'utilisation d'appareils de protection respiratoire individuels, équipés au minimum d'un filtre de type FFP2 pour les particules, peut être recommandée lors des phases les plus polluantes (manipulation de fourrage, alimentation, nettoyage...). Comme dans la prévention du syndrome toxique des poussières organiques, ces utilisations devront tenir compte de la possibilité de la présence de gaz toxiques, ou d'une teneur faible

en oxygène, en associant d'autres équipements spécifiques.

● Médicale

Le diagnostic en milieu de travail des PHS étant difficile, il est important d'identifier les diverses circonstances possibles d'expositions aux antigènes responsables, tant organiques que chimiques. La prévention médicale va reposer sur la recherche systématique chez les travailleurs exposés des principaux symptômes décrits ci-dessus. L'examen clinique pourra être complété par la réalisation régulière d'EFR, comportant une mesure de la DLCO et de la CPT chez ces sujets exposés. Il n'existe toutefois pas de recommandation validée de dépistage des PHS en milieu de travail. Enfin, le médecin du travail devra également être attentif aux causes extraprofessionnelles de la maladie, en particulier liées à la détention d'oiseaux ou à l'élevage de volailles.

RÉPARATION

Les PHS font l'objet de 3 tableaux dans le régime général et de 2 dans le régime agricole.

Le tableau n° 47 du régime général décrit les pathologies en relation avec les poussières de bois, et concerne les formes aiguës et chroniques. Les premières requièrent des symptômes respiratoires récidivants, avec mise en évidence de précipitines et un délai de prise en charge de 30 jours. Les formes chroniques nécessitent la mise en évidence d'une fibrose pulmonaire avec des signes radiologiques et des troubles fonctionnels, sans précision pour les deux, associés à des signes immunologiques significatifs, le délai de prise en charge étant cette fois de 1 an. Dans les deux cas,

la liste des expositions est limitative comportant les travaux exposant aux poussières de bois.

Le tableau n° 62 du régime général concerne les isocyanates organiques et décrit également une forme aiguë ou subaiguë et une forme chronique. La description de la maladie aiguë est plus complète, évoquant la présence de signes fonctionnels respiratoires, d'une atteinte radiographique ou tomodensitométrique compatibles, d'une atteinte de la DLCO ou d'une hypoxémie, et enfin de précipitines, ou à défaut d'une lymphocytose au LBA. La forme chronique reprend les éléments cardinaux fonctionnels, obstructif ou restrictif, les signes radiologiques « compatibles » sans précision, et les mêmes critères immunologiques que dans la forme aiguë. Les délais de prise en charge de ces deux formes sont respectivement de 30 jours et de 3 ans, la liste des travaux exposant aux isocyanates est indicative.

Le tableau n° 66 bis du régime général décrit pour la forme aiguë la présence de signes respiratoires et/ou systémiques, la présence d'altérations fonctionnelles, sans précision, et l'existence d'éléments immunologiques (précipitines ou à défaut lymphocytose au LBA), sans faire mention de l'imagerie. Le délai de prise en charge est de 30 jours. Pour la forme chronique, la présence de signes radiologiques (sans précision) et fonctionnels respiratoires, ainsi que la présence des mêmes éléments immunologiques que dans la forme aiguë sont retenues, le délai de prise en charge étant de 15 ans. La liste des travaux est limitative, décrivant les grandes situations d'expositions telles que présence de moisissures contaminant certaines particules animales ou végétales comme le liège, le fromage (affinage), la pâte à papier...

mais aussi les locaux de travail dont l'atmosphère est climatisée ou humidifiée par dispositif central, les travaux en milieux contaminés par des micro-organismes aéroportés (par exemple piscines, égouts, usines de compostage), l'utilisation de fluides de coupe. Plusieurs expositions à des poussières végétales ou animales diverses sont également listées, comme par exemple le coton, les céréales, le tabac pour les substances végétales, les poussières d'origine aviaire, ou encore la manipulation de mammifères, d'animaux marins ou de fourrures... Enfin, les travaux exposant à l'inhalation de certains anhydrides d'acide sont également cités. Le régime agricole comporte le tableau n° 45 qui distingue là encore la forme aiguë/subaiguë et une forme chronique. La première est définie par l'association de signes respiratoires, radiologiques, fonctionnels, sans précision, et immunologiques (précipitines ou lymphocytose au LBA), avec un délai de prise en charge de 30 jours. La forme chronique ne cite que la présence de signes radiologiques, fonctionnels et immunologiques, sans précision et avec un délai de prise en charge de 3 ans. La liste des travaux est indicative, décrivant les expositions les plus fréquentes (particules végétales moisies, poussières d'origine aviaire, poussières provenant de l'affinage des fromages, la culture des champignons de couche, céréales, animaux de laboratoire, fourrures et poussières de bois...).

Le tableau n° 43 du régime agricole enfin se réfère aux isocyanates et reprend les définitions des deux formes du tableau n° 45.

Ces différents tableaux sont donc relativement hétérogènes, la tomodynamométrie par exemple n'étant nommément citée que

dans la forme aiguë des atteintes liées aux isocyanates, de même que l'altération de la DLCO. Les formes emphysémateuses, observées plus fréquemment dans le poumon de fermier ne sont également pas citées. Les atteintes radiologiques sont également absentes des formes aiguës des tableaux n° 47 et n° 66 bis du régime général. Enfin, la liste limitative du tableau n° 66 bis peut également apparaître comme en contradiction avec les données de la littérature qui identifient régulièrement de nouveaux agents étiologiques. Toutefois, dans ce cas, une prise

en charge en maladie professionnelle pourra être demandée via le Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles au titre de l'alinéa 3 de l'article L-461-1 du Code de la Sécurité sociale. Les autres formes de la maladie, en particulier l'emphysème, pourront éventuellement bénéficier de la même procédure, mais au titre de l'alinéa 4 du même article, nécessitant pour être reconnues, l'établissement d'un lien direct et essentiel, et donc en pratique l'absence de tabagisme.

POINTS À RETENIR

- **Les pneumopathies d'hypersensibilité (PHS) sont des pathologies pulmonaires immuno-allergiques, non IgE dépendantes, en relation avec l'exposition à des allergènes respiratoires, le plus souvent microbiens ou fongiques, et parfois chimiques.**
- **Le mécanisme est habituellement à médiation cellulaire et implique de nombreux types cellulaires, dont les lymphocytes T.**
- **On distingue habituellement des formes aiguës, subaiguës et chroniques, certains auteurs regroupant les deux premières formes.**
- **La forme aiguë associe des symptômes respiratoires et généraux qui surviennent après une exposition antigénique. Dans les formes typiques, le diagnostic repose alors sur la conjonction de critères majeurs et/ou mineurs à la fois tomodynamométriques, fonctionnels respiratoires et immunologiques.**
- **La forme chronique entre dans le cadre des fibroses pulmonaires et présente des particularités tomodynamométriques, associées aux mêmes critères immunologiques que la forme aiguë et à l'anamnèse. Toutefois, ces éléments tomodynamométriques, voire histologiques, peuvent manquer.**
- **Les formes cliniques et l'évolution des PHS diffèrent selon les antigènes en cause, l'emphysème étant plus fréquent dans le poumon de fermier et les formes aviaires évoluant plus fréquemment vers la fibrose pulmonaire.**
- **La prévention repose en priorité sur la suppression ou la diminution des niveaux d'exposition aux antigènes respiratoires, notamment par des mesures de prévention collective. Les procédés visant à limiter les contaminations bactériennes ou fongiques des environnements professionnels seront donc privilégiés.**
- **Le médecin du travail devra être particulièrement vigilant sur l'existence de symptômes respiratoires ou d'anomalies fonctionnelles respiratoires évocateurs de la maladie dans des circonstances d'exposition à risque, afin de faciliter un diagnostic précoce, avant la survenue de formes chroniques dont le retentissement peut être sévère.**

BIBLIOGRAPHIE

- 1 | GIRARD M, LACASSE Y, CORMIER Y - Hypersensitivity pneumonitis. *Allergy*. 2009 ; 64 (3) : 322-34.
- 2 | LACASSE Y, SELMAN M, COSTABEL U, DALPHIN JC ET AL. - Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 ; 168 (8) : 952-58.
- 3 | LACASSE Y, CORMIER Y - Hypersensitivity pneumonitis. *Orphanet J Rare Dis*. 2006 ; 1 : 25.
- 4 | QUIRCE S, VANDENPLAS O, CAMPO P, CRUZ MJ ET AL. - Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper. *Allergy*. 2016 ; 71 (6) : 765-79.
- 5 | RICHERSON HB, BERNSTEIN IL, FINK JN, HUNNINGHAKE GW ET AL. - Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. Report of the Subcommittee on Hypersensitivity Pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1989 ; 84 (5 Pt 2) : 839-44.
- 6 | SCHUYLER M, CORMIER Y - The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 1997 ; 111 (3) : 534-36.
- 7 | LACASSE Y, SELMAN M, COSTABEL U, DALPHIN JC ET AL. - Classification of hypersensitivity pneumonitis: a hypothesis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009 ; 149 (2) : 161-66.
- 8 | GODARD P, CLOT J, JONQUET O, BOUSQUET J ET AL. - Lymphocyte subpopulations in bronchoalveolar lavages of patients with sarcoidosis and hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 1981 ; 80 (4) : 447-52.
- 9 | LAFLAMME C, ISRAEL-ASSAYAG E, CORMIER Y - Apoptosis of bronchoalveolar lavage lymphocytes in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2003 ; 21 (2) : 225-31.
- 10 | ROBINSON BW, ROSE AH, THOMPSON PJ, HEY A - Comparison of bronchoalveolar lavage helper/suppressor T-cell ratios in sarcoidosis versus other interstitial lung diseases. *Aust N Z J Med*. 1987 ; 17 (1) : 9-15.
- 11 | COUTO M, PALMARES C, BELTRAO M, NEVES S ET AL. - Integrin alpha E beta 7 (CD103) expression in bronchoalveolar lymphocytes of patients with hypersensitivity pneumonitis. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015 ; 88 (2) : 167-73.
- 12 | SUGA M, YAMASAKI H, NAKAGAWA K, KOHROGI H ET AL. - Mechanisms accounting for granulomatous responses in hypersensitivity pneumonitis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1997 ; 14 (2) : 131-38.
- 13 | ISMAIL T, McSHARRY C, BOYD G - Extrinsic allergic alveolitis. *Respirology*. 2006 ; 11 (3) : 262-68.
- 14 | DENIS M, GHADIRIAN E - Transforming growth factor-beta is generated in the course of hypersensitivity pneumonitis: contribution to collagen synthesis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1992 ; 7 (2) : 156-60.
- 15 | NANCE S, CROSS R, YI AK, FITZPATRICK EA - IFN-gamma production by innate immune cells is sufficient for development of hypersensitivity pneumonitis. *Eur J Immunol*. 2005 ; 35 (6) : 1928-38.
- 16 | GIRARD M, ISRAEL-ASSAYAG E, CORMIER Y - Mature CD11c(+) cells are enhanced in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2009 ; 34 (3) : 749-56.
- 17 | TREMBLAY G, THIBAUT S, CORMIER Y - Production of H₂O₂ by alveolar macrophages in experimental allergic alveolitis. *Microbiol Immunol*. 1991 ; 35 (2) : 147-55.
- 18 | DAKHAMA A, HEGELE RG, LAFLAMME G, ISRAEL-ASSAYAG E ET AL. - Common respiratory viruses in lower airways of patients with acute hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 ; 159 (4 Pt 1) : 1316-22.
- 19 | CORMIER Y, ISRAEL-ASSAYAG E, FOURNIER M, TREMBLAY GM - Modulation of experimental hypersensitivity pneumonitis by Sendai virus. *J Lab Clin Med*. 1993 ; 121 (5) : 683-88.
- 20 | SOLAYMANI-DODARAN M, WEST J, SMITH C, HUBBARD R - Extrinsic allergic alveolitis: incidence and mortality in the general population. *QJM*. 2007 ; 100 (4) : 233-37.
- 21 | BARBER CM, WIGGANS 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*. 2016 ; 74 (7) : 528-30.
- 22 | THOMEER MJ, COSTABEL U, RIZZATO G, POLETTI V ET AL. - Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur Respir J Suppl*. 2001 ; 32 : 114s-18s.
- 23 | YOSHIDA K, SUGA M, NISHIURA Y, ARIMA K ET AL. - Occupational hypersensitivity pneumonitis in Japan: data on a nationwide epidemiological study. *Occup Environ Med*. 1995 ; 52 (9) : 570-74.
- 24 | CHAN AL, JUAREZ MM, LESLIE KO, ISMAIL HA ET AL. - Bird fancier's lung: a state-of-the-art review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012 ; 43 (1-2) : 69-83.
- 25 | LIU S, CHEN D, FU S, REN Y ET AL. - Prevalence and risk factors for farmer's lung in greenhouse farmers: an epidemiological study of 5,880 farmers from Northeast China. *Cell Biochem Biophys*. 2015 ; 71 (2) : 1051-57.
- 26 | HUUSKONEN MS, HUSMAN K, JÄRVISALO J, KORHONEN O ET AL. - Extrinsic allergic alveolitis in the tobacco industry. *Br J Ind Med*. 1984 ; 41 (1) : 77-83.
- 27 | BANASZAK EF, THIEDE WH, FINK JN - Hypersensitivity pneumonitis due to contamination of an air conditioner. *N Engl J Med*. 1970 ; 283 (6) : 271-76.
- 28 | BURTON CM, CROOK B, SCAIFE H, EVANS GS ET AL. - Systematic review of respiratory outbreaks associated with exposure to water-based metalworking fluids. *Ann Occup Hyg*. 2012 ; 56 (4) : 374-88.
- 29 | HAYES JP, ROONEY J - The prevalence of respiratory symptoms among mushroom workers in Ireland. *Occup Med*. 2014 ; 64 (7) : 533-38.
- 30 | BANG KM, WEISSMAN DN, PINHEIRO GA, ANTAO VC ET AL. - Twenty-three years of hypersensitivity pneumonitis mortality surveillance in the United States. *Am J Ind Med*. 2006 ; 49 (12) : 997-1004.
- 31 | MARESCAUX A, THAON I, DALPHIN JC - Les pneumopathies d'hypersensibilité professionnelles. In: BESSOT JC, PAULI G, VANDENPLAS O - L'asthme professionnel. 2^e édition. Paris : Éditions Margaux Orange ; 2012 : 501-17, 631 p.
- 32 | CANO-JIMENEZ E, ACUNA A, BOTANA MI, HERMIDA T ET AL. - Farmer's Lung Disease. A Review. *Arch Bronconeumol*. 2016 ; 52 (6) : 321-28.

- 33 | DUTKIEWICZ J, KUS L, DUTKIEWICZ E, WARREN CP - Hypersensitivity pneumonitis in grain farmers due to sensitization to *Erwinia herbicola*. *Ann Allergy*. 1985; 54 (1) : 65-68.
- 34 | MORENO-ANCILLOL A, DOMINGUEZ-NOCHE C, GIL-ADRADOS AC, COSMES PM - Hypersensitivity pneumonitis due to occupational inhalation of fungi-contaminated corn dust. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004; 14 (2) : 165-67.
- 35 | MERGET R, SANDER I, ROZYNEK P, RAULF-HEIMSOETH M ET AL. - Occupational hypersensitivity pneumonitis due to molds in an onion and potato sorter. *Am J Ind Med*. 2008; 51 (2) : 117-19.
- 36 | COLIN G, LELONG J, TILLIE-LEBLOND I, TONNEL AB - Pneumopathie d'hypersensibilité chez une endivière. *Rev Mal Respir*. 2007; 24 (9) : 1139-42.
- 37 | ROMEO L, DALLE MOLLE K, ZANONI G, PERETTI A ET AL. - Respiratory health effects and immunological response to *Thermoactinomyces* among sugar cane workers in Nicaragua. *Int J Occup Environ Health*. 2009; 15 (3) : 249-54.
- 38 | BLYTH W, GRANT IW, BLACKADDER ES, GREENBERG M - Fungal antigens as a source of sensitization and respiratory disease in Scottish maltworkers. *Clin Allergy*. 1977; 7 (6) : 549-62.
- 39 | MIEDINGER D, MALO JL, CARTIER A, LABREQUE M - Malt can cause both occupational asthma and allergic alveolitis. *Allergy*. 2009; 64 (8) : 1228-29.
- 40 | HALPIN DM, GRANEK BJ, TURNER-WARWICK M, NEWMAN TAYLOR AJ - Extrinsic allergic alveolitis and asthma in a sawmill worker: case report and review of the literature. *Occup Environ Med*. 1994; 51 (3) : 160-64.
- 41 | LANSPA MJ, HATTON ND - *Phanerochaete chrysosporium* and granulomatous lung disease in a mulch gardener. *Respirol Case Rep*. 2014; 2 (1) : 7-9.
- 42 | WINCK JC, DELGADO L, MURTA R, LOPEZ M ET AL. - Antigen characterization of major cork moulds in Suberosis (cork worker's pneumonitis) by immunoblotting. *Allergy*. 2004; 59 (7) : 739-45.
- 43 | POPP W, RITSCHKA L, ZWICK H, RAUSCHER H - "Beerenausleselunge" oder Winzerlunge--eine exogen-allergische Alveolitis ausgelöst durch *Botrytis cinerea*-Sporen. *Prax Klin Pneumol*. 1987; 41 (5) : 165-69.
- 44 | GODEAU B, BROCHARD L, THEODOROU I, LEBARGY F ET AL. - A case of acute eosinophilic pneumonia with hypersensitivity to "red spider" allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 1995; 95 (5 Pt 1) : 1056-58.
- 45 | MOORE JE, CONVERY RP, MILLAR BC, RAO JR ET AL. - Hypersensitivity pneumonitis associated with mushroom worker's lung: an update on the clinical significance of the importation of exotic mushroom varieties. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005; 136 (1) : 98-102.
- 46 | KAI N, ISHII H, IWATA A, UMEKI K ET AL. - Chronic hypersensitivity pneumonitis induced by Shiitake mushroom cultivation: case report and review of literature. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2008; 46 (5) : 411-15 (résumé).
- 47 | VINCKEN W, ROELS P - Hypersensitivity pneumonitis due to *Aspergillus fumigatus* in compost. *Thorax*. 1984; 39 (1) : 74-75.
- 48 | CORMIER Y, ISRAEL-ASSAYAG E, BEDARD G, DUCHAINE C - Hypersensitivity pneumonitis in peat moss processing plant workers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158 (2) : 412-17.
- 49 | WEISS W, BAUR X - Antigens of powdered pearl-oyster shell causing hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 1987; 91 (1) : 146-48.
- 50 | JAGER J, LIEBETRAU G, PIELESCH W, BERGMANN L ET AL. - Perlmutterstaub als Ursache für eine exogen-allergische Alveolitis. *Pneumologie*. 1991; 45 (10) : 804-06.
- 51 | BERTELSEN RJ, SVANES O, MADSEN AM, HOLLUND BE ET AL. - Pulmonary illness as a consequence of occupational exposure to shrimp shell powder. *Environ Res*. 2016; 148 : 491-99.
- 52 | TAJIMA S, KON H, OSHIKAWA K, BANDO M ET AL. - Hypersensitivity pneumonitis induced by Konjak flour and powdered *Hijikia fusiforme*. *Intern Med*. 2003; 42 (9) : 846-49.
- 53 | TAKAMURA K, OGI T, YAMAMOTO M, KIKUCHI K - Three simultaneous cases of hypersensitivity pneumonitis and acute lung injury caused by dichloromethane. *Respirol Case Rep*. 2016; 4 (6) : e00193.
- 54 | VAN HEEMST RC, SANDER I, ROOYACKERS J, DE JONG L ET AL. - Hypersensitivity pneumonitis caused by occupational exposure to phytase. *Eur Respir J*. 2009; 33 (6) : 1507-09.
- 55 | DIETEMANN-MOLARD A, BRAUN JJ, SOHIER B, PAULI G - Extrinsic allergic alveolitis secondary to carmine. *Lancet*. 1991; 338 (8764) : 460.
- 56 | MARCER G, FRANCHINI M, GEMIGNANI C, ZANCANARO A ET AL. - Cheese workers' lung. *Allergy*. 1996; 51 (12) : 959-60.
- 57 | DALPHIN JC, FRANCOIS J, SAUGIER B, PICARD L ET AL. - Un cas d'hypersensibilité semi-retardée à la poussière de saucisson sec. *Rev Mal Respir*. 1988; 5 (6) : 633-35.
- 58 | MORELL F, CRUZ MJ, GOMEZ FP, RODRIGUEZ-JEREZ ET AL. - Chacinero's lung - hypersensitivity pneumonitis due to dry sausage dust. *Scand J Work Environ Health*. 2011; 37 (4) : 349-56.
- 59 | LANDER F, GRAVESEN S - Respiratory disorders among tobacco workers. *Br J Ind Med*. 1988; 45 (7) : 500-02.
- 60 | VAN CUTSEM EJ, CEUPPENS JL, LAQUET LM, DEMEDTS M - Combined asthma and alveolitis induced by cobalt in a diamond polisher. *Eur J Respir Dis*. 1987; 70 (1) : 54-61.
- 61 | OKUNO K, KOBAYASHI K, KOTANI Y, OHNISHI H ET AL. - A case of hard metal lung disease resembling a hypersensitive pneumonia in radiological images. *Intern Med*. 2010; 49 (12) : 1185-89.
- 62 | LIIPPO KK, ANTTILA SL, TAIKINA-AHO O, RUOKONEN EL ET AL. - Hypersensitivity pneumonitis and exposure to zirconium silicate in a young ceramic tile worker. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 148 (4 Pt 1) : 1089-92.
- 63 | DE HOYOS A, HOLNESS DL, TARLO SM - Hypersensitivity

- pneumonitis and airways hyperreactivity induced by occupational exposure to penicillin. *Chest*. 1993 ; 103 (1) : 303-04.
- 64 | MALO JL, OUIMET G, CARTIER A, LEVITZ D ET AL. - Combined alveolitis and asthma due to hexamethylene diisocyanate (HDI), with demonstration of crossed respiratory and immunologic reactivities to diphenylmethane diisocyanate (MDI). *J Allergy Clin Immunol*. 1983 ; 72 (4) : 413-19.
- 65 | SIMPSON C, GARABRANT D, TORREY S, ROBINS T ET AL. - Hypersensitivity pneumonitis-like reaction and occupational asthma associated with 1,3-bis(isocyanatomethyl) cyclohexane pre-polymer. *Am J Ind Med*. 1996 ; 30 (1) : 48-55.
- 66 | BUICK JB, TODD GR - Concomitant alveolitis and asthma following exposure to triphenylmethane trisocyanate. *Occup Med*. 1997 ; 47 (8) : 504-06.
- 67 | MERGET R, MARCZYNSKI B, CHEN Z, REMBERGER K ET AL. - Haemorrhagic hypersensitivity pneumonitis due to naphthylene-1,5-diisocyanate. *Eur Respir J*. 2002 ; 19 (2) : 377-80.
- 68 | URANGA A, SÁNCHEZ-ORTIZ M, MORELL F, CRUZ MJ ET AL. - Hypersensitivity pneumonitis due to isocyanates: lung function, clinical and radiological characteristics. *Arch Bronconeumol*. 2013 ; 49 (4) : 169-72.
- 69 | LHOUMEAU A, PERNOT J, GEORGES M, DEVILLIERS Y ET AL. - Hypersensitivity pneumonitis due to isocyanate exposure in an airbag "welder". *Eur Respir Rev*. 2012 ; 21 (124) : 168-69.
- 70 | SEED MJ, ENOCH SJ, AGIUS RM - Chemical determinants of occupational hypersensitivity pneumonitis. *Occup Med*. 2015 ; 65 (8) : 673-81.
- 71 | CZUPPON AB, KAPLAN V, SPEICH R, BAUR X - Acute autoimmune response in a case of pyromellitic acid dianhydride-induced hemorrhagic alveolitis. *Allergy*. 1994 ; 49 (5) : 337-41.
- 72 | PIIRILA P, KESKINEN H, ANTTILA S, HYVONEN M ET AL. - Allergic alveolitis following exposure to epoxy polyester powder paint containing low amounts (<1%) of acid anhydrides. *Eur Respir J*. 1997 ; 10 (4) : 948-51.
- 73 | KIRCHNER DB - The spectrum of allergic disease in the chemical industry. *Int Arch Occup Environ Health*. 2002 ; 75 Suppl : S107-12.
- 74 | QUIRCE S, FERNANDEZ-NIETO M, GORGOLAS M, RENEDO G ET AL. - Hypersensitivity pneumonitis caused by triglycidyl isocyanurate. *Allergy*. 2004 ; 59 (10) : 1128.
- 75 | HENDERSON AK, RANGER AF, LLOYD J, MCSHARRY C ET AL. - Pulmonary hypersensitivity in the alginate industry. *Scott Med J*. 1984 ; 29 (2) : 90-95.
- 76 | ORRIOLS R, ALIAGA JL, ANTÓ JM, FERRER A ET AL. - High prevalence of mollusc shell hypersensitivity pneumonitis in nacre factory workers. *Eur Respir J*. 1997 ; 10 (4) : 780-86.
- 77 | PARIS C, HERIN F, REBOUX G, PENVEN E ET AL. - Working with argan cake: a new etiology for hypersensitivity pneumonitis. *BMC Pulm Med*. 2015 ; 15 : 18.
- 78 | FESTA JL - Paper mill workers and chronic extrinsic allergic alveolitis. *Am Fam Physician*. 1996 ; 53 (5) : 1522-24.
- 79 | AMEILLE J, BRECHOT JM, BROCHARD P, CAPRON F ET AL. - Occupational hypersensitivity pneumonitis in a smelter exposed to zinc fumes. *Chest*. 1992 ; 101 (3) : 862-63.
- 80 | MIYAZAKI H, HIRATA T, SHIMANE S, MORITA S ET AL. - A case of hypersensitivity pneumonitis caused by zinc fume. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2006 ; 44 (12) : 985-89 (résumé).
- 81 | MALO JL, ZEISS CR - Occupational hypersensitivity pneumonitis after exposure to diphenylmethane diisocyanate. *Am Rev Respir Dis*. 1982 ; 125 (1) : 113-16.
- 82 | VOLKMAN KK, MERRICK JG, ZACHARISEN MC - Yacht-maker's lung : A case of hypersensitivity pneumonitis in yacht manufacturing. *WJM*. 2006 ; 105 (7) : 47-50.
- 83 | CARROLL KB, PEPYS J, LONGBOTTOM JL, HUGHES DT ET AL. - Extrinsic allergic alveolitis due to rat serum proteins. *Clin Allergy*. 1975 ; 5 (4) : 443-56.
- 84 | EVANS WV, SEATON A - Hypersensitivity pneumonitis in a technician using Pauli's reagent. *Thorax*. 1979 ; 34 (6) : 767-70.
- 85 | SCHAUBLE TL, RICH EA - Lymphocytic alveolitis in a crematorium worker. *Chest*. 1994 ; 105 (2) : 617-19.
- 86 | WALTERS GI, TROTTER S, SINHA B, RICHMOND Z ET AL. - Biopsy-proven hypersensitivity pneumonitis caused by a fluorocarbon waterproofing spray. *Occup Med*. 2017 ; 67 (4) : 308-310.
- 87 | HINOJOSA M, FRAJ J, DE LA HOZ B, ALCAZAR R ET AL. - Hypersensitivity pneumonitis in workers exposed to esparto grass (*Stipa tenacissima*) fibers. *J Allergy Clin Immunol*. 1996 ; 98 (5 Pt 1) : 985-91.
- 88 | HINOJOSA M - Stipatosi or hypersensitivity pneumonitis caused by esparto (*Stipa tenacissima*) fibers. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2001 ; 11 (2) : 67-72.
- 89 | FLANDES J, HEILLI S, GÓMEZ SECO J, SABILLÓN O ET AL. - Hypersensitivity pneumonitis caused by esparto dust in a young plaster worker: a case report and review of the literature. *Respiration*. 2004 ; 71 (4) : 421-23.
- 90 | METERSKY ML, BEAN SB, MEYER JD, MUTAMBUDZI M ET AL. - Trombone player's lung : a probable new cause of hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2010 ; 138 (3) : 754-56.
- 91 | METZGER F, HACCURIA A, REBOUX G, NOLARD N ET AL. - Hypersensitivity pneumonitis due to molds in a saxophone player. *Chest*. 2010 ; 138 (3) : 724-26.
- 92 | KIM YH, CHUNG YK, KIM C, NAM ESET AL. - A case of hypersensitivity pneumonitis with giant cells in a female dental technician. *Ann Occup Environ Med*. 2013 ; 25 (1) : 19.
- 93 | BIELORY L - Hypersensitivity pneumonitis: occupational exposure to *Sitophilus granarius* and *Thermoactinomyces vulgaris*. *Md State Med J*. 1982 ; 31 (12) : 25-26.
- 94 | GERFAUD-VALENTIN M, REBOUX G, TRACLET J, THIVOLET-BEJUI F ET AL. - Occupational hypersensitivity pneumonitis in a baker: a new cause. *Chest*. 2014 ; 145 (4) : 856-58.
- 95 | KIM YJ, HWANG ED, LEE AY, KANG BD ET AL. - A case of occupational

- hypersensitivity pneumonitis associated with trichloroethylene. *Tuberc Respir Dis.* 2014 ; 76 (2) : 75-79.
- 96 | WOODARD ED, FRIEDLANDER B, LESHAR RJ, FONT W ET AL. - Outbreak of hypersensitivity pneumonitis in an industrial setting. *JAMA.* 1988 ; 259 (13) : 1965-69.
- 97 | GREENBERGER PA - Mold-induced hypersensitivity pneumonitis. *Allergy Asthma Proc.* 2004 ; 25 (4) : 219-23.
- 98 | MORAGA-McHALEY SA, LANDEN M, KRAPFL H, SEWELL CM - Hypersensitivity pneumonitis with *Mycobacterium avium* complex among spa workers. *Int J Occup Environ Health.* 2013 ; 19 (1) : 55-61.
- 99 | PARIS C - Le syndrome toxique des poussières organiques (Organic Dust Toxic Syndrome – ODS). *Allergologie-pneumologie professionnelle TR 57. Réf Santé Trav.* 2014 ; 140 : 109-24.
- 100 | MÖNKÄRE S, IKONEN M, HAAHTELA T - Radiologic findings in farmer's lung. Prognosis and correlation to lung function. *Chest.* 1985 ; 87 (4) : 460-66.
- 101 | TATEISHI T, OHTANI Y, TAKEMURA T, AKASHI T ET AL. - Serial high-resolution computed tomography findings of acute and chronic hypersensitivity pneumonitis induced by avian antigen. *J Comput Assist Tomogr.* 2011 ; 35 (2) : 272-79.
- 102 | CORMIER Y, BROWN M, WORTHY S, RACINE G ET AL. - High-resolution computed tomographic characteristics in acute farmer's lung and in its follow-up. *Eur Respir J.* 2000 ; 16 (1) : 56-60.
- 103 | RIVAL G, MANZONI P, LACASSE Y, POLIO JC ET AL. - High-resolution CT predictors of hypersensitivity pneumonitis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2016 ; 33 (2) : 117-23.
- 104 | TRENTIN L, MIGONE N, ZAMBELLO R, DI CELLE PF ET AL. - Mechanisms accounting for lymphocytic alveolitis in hypersensitivity pneumonitis. *J Immunol.* 1990 ; 145 (7) : 2147-54.
- 105 | McSHARRY C, DYE GM, ISMAIL T, ANDERSON K ET AL. - Quantifying serum antibody in bird fanciers' hypersensitivity pneumonitis. *BMC Pulm Med.* 2006 ; 6 : 16.
- 106 | FENOGLIO CM, REBOUX G, SUDRE B, MERCIER M ET AL. - Diagnostic value of serum precipitins to mould antigens in active hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J.* 2007 ; 29 (4) : 706-12.
- 107 | REBOUX G, PIARROUX R, MAUNY F, MADROSZYK A ET AL. - Role of molds in farmer's lung disease in Eastern France. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 ; 163 (7) : 1534-39.
- 108 | COLEMAN A, COLBY TV - Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis. *Am J Surg Pathol.* 1988 ; 12 (7) : 514-18.
- 109 | GAXIOLA M, BUENDIA-ROLDAN I, MEJIA M, CARRILLO G ET AL. - Morphologic diversity of chronic pigeon breeder's disease : clinical features and survival. *Respir Med.* 2011 ; 105 (4) : 608-14.
- 110 | GLAZER CS - Chronic hypersensitivity pneumonitis: important considerations in the work-up of this fibrotic lung disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2015 ; 21 (2) : 171-77.
- 111 | MORELL F, VILLAR A, MONTERO MÁ, MUÑOZ X ET AL. - Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2013 ; 1 (9) : 685-94.
- 112 | SALISBURY ML, MYERS JL, BELLOLI EA, KAZEROONI EA ET AL. - Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 (à paraître).
- 113 | CAILLAUD D, RAOBISON R, EVRARD B, MONTCOUQUOL S ET AL. - Pneumopathies d'hypersensibilité domestiques. *Alvéolites allergiques extrinsèques domestiques. Rev Mal Respir.* 2012 ; 29 (8) : 971-77.
- 114 | GENESTRETI G, DI BATTISTA M, TRISOLINI R, DENICOLÒ F ET AL. - A commentary on interstitial pneumonitis induced by docetaxel: clinical cases and systematic review of the literature. *Tumori.* 2015 ; 101 (3) : e92-95.
- 115 | FÆERDEN K, LUND MB, MOGENS AALØKKEN T, EDUARD W ET AL. - Hypersensitivity pneumonitis in a cluster of sawmill workers: a 10-year follow-up of exposure, symptoms, and lung function. *Int J Occup Environ Health.* 2014 ; 20 (2) : 167-73.
- 116 | THAON I, REBOUX G, MOULONGUET S, DALPHIN JC - Les pneumopathies d'hypersensibilité en milieu professionnel. *Rev Mal Respir.* 2006 ; 23 (6) : 705-25.
- 117 | CHURG A, SIN DD, EVERETT D, BROWN K ET AL. - Pathologic patterns and survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol.* 2009 ; 33 (12) : 1765-70.
- 118 | MÖNKÄRE S, HAAHTELA T - Farmer's lung. A 5-year follow-up of eighty-six patients. *Clin Allergy.* 1987 ; 17 (2) : 143-51.
- 119 | TERHO EO, HEINONEN OP, MÄNTYJÄRVI RA, VOHLONEN I - Familial aggregation of symptoms of farmer's lung. *Scand J Work Environ Health.* 1984 ; 10 (1) : 57-58.
- 120 | DALPHIN JC, PERNET D, REBOUX G, MARTINEZ J ET AL. - Influence of mode of storage and drying of fodder on thermophilic actinomycete aerocontamination in dairy farms of the Doubs region of France. *Thorax.* 1991 ; 46 (9) : 619-23.
- 121 | ROSENMAN K - Occupational diseases in individuals exposed to metal working fluids. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015 ; 15 (2) : 131-36.
- 122 | BRACKER A, STOREY E, YANG C, HODGSON MJ - An outbreak of hypersensitivity pneumonitis at a metalworking plant : a longitudinal assessment of intervention effectiveness. *Appl Occup Environ Hyg.* 2003 ; 18 (2) : 96-108.