

ALVEOLITES ALLERGIQUES EXTRINSEQUES (OU PNEUMOPATHIES D'HYPERSENSIBILITE)

Conférence de résidanat
Année universitaire 2019-2020

Prof. TOURAB Djamel

Plan :

1. Introduction
 2. Agents et circonstances étiologiques
 3. Physiopathogénie
 4. Tableau clinique :
 - Forme récente aigüe
 - Forme subaigüe
 - Forme ancienne chronique
 5. Diagnostic :
 - Radiologie
 - EFR
 - LBA
 - Tests de provocation respiratoire à l'allergène suspect
 - Sérologie : recherche de précipitines sériques
 - Critères diagnostiques
 6. Diagnostic différentiel
 7. Prévention
 8. Traitement
 9. Réparation
- Bibliographie

1- Introduction

Les alvéolites allergiques extrinsèques (AAE) sont des pneumopathies aiguës ou subaiguës pouvant évoluer vers une insuffisance respiratoire chronique, de mécanisme immuno-allergique complexe à médiation humorale et surtout cellulaire, qui sont liées à l'inhalation chronique de substances antigéniques le plus souvent organiques, parfois chimiques [1,2].

Elles réalisent histologiquement une infiltration cellulaire inflammatoire et granulomateuse de l'interstitium et des espaces aériens terminaux.

2 - Agents et circonstances étiologiques

2.1. Multiplicité des antigènes

De nombreux agents étiologiques sont capables d'induire la maladie. Leur liste ne cesse de s'allonger.

Dans la majorité des cas, il s'agit de substances antigéniques provenant de microorganismes, notamment bactériens (actinomycètes thermophiles, micromycètes ...) et fongiques (aspergillus, pénicillium, absidia, levures). Mais des substances protéiques animales, des agents chimiques (isocyanates, cobalt, zinc ...), ou enzymatiques peuvent être aussi en cause [16,17].

2.2. Multiplicité des circonstances d'exposition

Les circonstances d'exposition sont variées. L'appellation de la maladie est d'ailleurs fonction des circonstances d'exposition et non de l'antigène en cause. Près d'une cinquantaine d'appellations sont connues. On citera :

- **Maladie du poumon de fermier** provoquée par des actinomycètes thermophiles (*Micropolyspora faeni*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *sacchari*, *viridis*) ou des micromycètes (*Aspergillus* sp, *A.umbrosus*, *C.albicans*, *Absidia corymbifera*, *Penicillium brevicompactum*, *Penicillium olivicolor*). L'exposition provient généralement du foin, des fourrages, du fumier et des substances végétales moisies.
- **Maladie des éleveurs d'oiseaux** faisant suite à l'exposition aux déjections d'oiseaux d'élevage (pigeons, poules, dindons, oies) et également d'oiseaux sauvages et rapaces. Les antigènes responsables seraient des protéines aviaires et des mucines intestinales.
- **Poumon des minotiers (ou maladie des grainetiers)** provoqué par un charençon appelé *Sitophilus granarius* présent dans le blé contaminé.
- **Bagasseuse** provoquée par des actinomycètes thermophiles (*T. vulgaris*, *T.sacchari* et probablement d'autres actinomycètes) présents dans les résidus moisies de canne à sucre.
- **Poumon des ouvriers du malt** provoqué par *Aspergillus clavatus* et *A. fumigatus*. L'exposition provient de l'orge moisi et du houblon germé.
- **Subérose** affectant les bûcherons et les ouvriers d'entreprises de fabrication de bouchons. Elle est due à *Penicillium frequentans* présent dans les moisissures de liège.
- **Maladie des champignonistes** provoquée par des actinomycètes thermophiles (*Micropolyspora faeni*, *T. vulgaris*, *Actinobifida dichotomica*, *Exelospora flexuosa*, *Thermomonospora alba*, *curvata*, *fusca*) et des micromycètes (*A. glaucus*) présents dans les compost de champignons.
- **Alvéolite aux engrais** liée à l'exposition aux engrais et débris végétaux contaminés par *Streptomyces albus*.
- **Poumon de compost** lié à l'exposition au compost (fabrication ou utilisation, notamment horticulture et maraîchage). L'antigène responsable est *Aspergillus* sp.
- **Maladies des fromagers** liées à l'exposition aux moisissures des fromages (gruyère, roquefort.... Les agents responsables sont *Penicillium casei*, *Penicillium roqueforti* et *Acarus siro*.
- **Alvéolites liées au travail du bois** (Maladie des écorceurs d'érable, Maladie des bucherons, Maladie des scieurs de bois) en relation avec les moisissures de l'écorce des arbres (chêne et érable), des vieilles planches et de la sciure. Les agents incriminés sont nombreux : *Cryptostroma corticale*, *Aureobasidium* sp, *Graphium* sp, *Penicillium* sp, *Paecilomyces* sp, *Rhizopus* sp et micromycètes.

- **Maladie des vigneron**s liée à l'exposition aux moisissures du raisin (pourriture grise) et à l'araignée rouge. Elle est provoquée par *Botrytis cinerea* et un antigène provenant de l'araignée rouge.
- **Alvéolite au soja** due aux antigènes de l'écorce de soja dans les aliments pour animaux.
- **Alvéolites à pénicillium sp** présent dans les moisissures dans les ateliers d'entomologie.
- **Lycoperdose** provoquée par les champignons (*lycoperdon*, spores de *pholiot*es, de *pleurotes*, de *shiitake*). L'exposition survient au cours de la manipulation des champignons.
- **Poumon des cribleurs de pomme de terre** contracté au contact des moisissures présentes sur les pommes de terre contenant des actinomycètes thermophiles et *Aspergillus*.
- **Maladie des climatiseurs ou des humidificateurs** provoquée par des actinomycètes thermophiles (*T. candidus*, *vulgaris* , *Micropolyspora faeni*), des micromycètes (*Penicillium*, *Alternaria*, *Fusarium*, *A. fumigatus*, *C. Albicans*) ou des bactéries (*Pseudomonas sp*, *Cytophaga sp*, *Flavobacterium multivorum*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Aerobacterium liquefasciens* ; *Klebsiella oxytoca*).
- **Maladie des ouvriers du tabac** dans les manufactures de tabac due à *A. fumigatus*.
- **Poumon des ouvriers de papeterie** en contact avec la pâte à papier contenant *Alternaria sp*.
- **Maladie des détergents** en relation avec les enzymes des lessives et détergents contenant *Bacillus subtilis*.
- **Alvéolite au saucisson** affectant les ouvriers des fabriques de saucissons secs et de salami due à *Penicillium camemberti*
- **Alvéolite au cobalt**.
- **Alvéolite aux fumées de zinc** observée chez les ouvriers de fonderie.
- **Alvéolite au Zirconium** utilisé pour le traitement de surface des tuiles et carrelages en céramique.
- **Poumon des mécaniciens** provoqué par les aérosols de liquide d'usinage des métaux (refroidissement, lubrification) contenant des micro-organismes (*Pseudomonas fluorescens* ?).
- **Alvéolite à la pénicilline** provoquée par les vapeurs de pénicilline dans l'industrie pharmaceutique.
- **Alvéolite aux isocyanates** provoquée par le TDI, HDI, et MDI. L'exposition provient des peintures, des résines contenant des isocyanates et de la fabrication des mousses de polyuréthane.
- **Alvéolite des coquillages de mollusques**, provoquée par des protéines d'animaux aquatiques. L'exposition provient de poussière de coquilles de mollusques.
- **Alvéolite à l'anhydride trimellitique** dans les industries des matières plastiques, des résines et des peintures.
- **Poumon des fourreurs** provoqué par les poils de fourrure animale.
- **Alvéolites au pyrethrum**, insecticide à usage professionnel.
- **Alvéolites des marchands de légumes** provoquées par les moisissures contenues dans les chambres froides.
- **Maladies des torréfacteurs de café** exposés aux poussières de café, café vert. L'antigène est inconnu.
- **Poumon des planteurs de thé** exposés aux poussières de thé (antigène inconnu).

- **Alvéolite au coton** dont la cause est inconnue.
- **Poumon des bains japonais ou jacuzzis** d'intérieur, provoqué par mycobacterium avium. L'exposition provient de vapeurs d'eau de jacuzzis dans des salles de bain mal ventilées.

3. Physiopathogénie

La physiopathologie de l'AAE est complexe et insuffisamment comprise. Si une conception simpliste de maladie à immuns complexes a été longtemps admise, on reconnaît aujourd'hui qu'il s'agit d'une maladie immune complexe (1).

Deux mécanismes immunologiques de la classification de Gell et Coombs sont principalement impliqués : l'hypersensibilité semi-retardée à complexes immuns de type III et l'hypersensibilité à médiation cellulaire de type IV.

La présentation clinique (symptômes semi-retardés), la présence de précipitines dans le sérum et dans le liquide de LBA, la sécrétion locale de C1q et C3 (fractions du complément), l'existence d'immuns complexes et de facteurs de chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles plaident pour l'intervention d'une réaction de type 3. Les immuns complexes peuvent activer les macrophages qui libèrent des cytokines pro-inflammatoires, en particulier le TNF et l'IL-1 qui sont connus pour jouer un rôle dans l'inflammation pulmonaire et la réaction granulomateuse à médiation cellulaire.

Le rôle essentiel des réactions d'immunité cellulaire est maintenant bien établi. Le mécanisme allergique à médiation cellulaire intervient en activant de façon spécifique les macrophages alvéolaires et les lymphocytes T. Les réactions cellulaires et inflammatoires qui conduisent au granulome répondent au schéma classique de la réaction retardée.

Les autres voies immunologiques pourraient jouer un rôle accessoire [2]: mécanismes IgE dépendants (réactions de type I) et mise en jeu de mécanismes cytotoxiques (réaction de type II).

L'hypersensibilité immédiate de type I pourrait intervenir en provoquant un bronchospasme qui permettrait la persistance prolongée des antigènes dans les voies aériennes ; les IgE interviendraient par la libération des médiateurs mastocytaires et en favorisant le dépôt des complexes immuns.

D'après Dalphin, seule une proportion de 5 à 10% des personnes exposées à des quantités élevées de micro-organismes est susceptible de présenter une AAE. En revanche, un pourcentage beaucoup plus élevé de sujets exposés, jusqu'à 50 %, va présenter une réaction immunologique humorale et cellulaire sans développer la maladie. Ces différences dans la réponse immunitaire seraient dues à l'existence de facteurs de « promotion » ou de « protection » qui influencent les réponses individuelles aux agents inhalés.

4. Tableau clinique

On distinguera trois formes cliniques :

- Forme récente aiguë
- Forme subaiguë
- Forme ancienne chronique

Dans la conception classique de la maladie, la forme chronique se caractérise par une fibrose interstitielle diffuse se traduisant par un trouble ventilatoire restrictif. Actuellement, on admet que l'évolution vers une BPCO est aussi fréquente.

4.1. Forme récente aiguë

Elle réalise un syndrome respiratoire pseudo-grippal qui associe une toux sèche, une dyspnée d'intensité variable, une fébricule ou une fièvre, et un éventail de symptômes inconstants : céphalées, arthralgies, myalgies, douleurs thoraciques, photophobie, obstruction nasale...

Classiquement, ces symptômes surviennent de façon semi-retardée (4 à 10 heures) après contact antigénique.

La symptomatologie régresse en général en 24 à 72 h si le contact n'est pas renouvelé mais des crises identiques peuvent réapparaître lors de nouvelles agressions.

Des formes suraiguës, brutales ou d'aggravation dramatique en quelques jours, parfois mortelles, ont été décrites.

4.2. Forme subaiguë

La forme subaiguë est plus fréquente que la précédente.

La symptomatologie respiratoire est dominée par la dyspnée qui s'aggrave progressivement sur plusieurs semaines. La toux peut s'accompagner d'expectoration. La relation temporelle avec l'exposition antigénique est moins évidente, même si souvent les symptômes (avec parfois de la fièvre) s'accroissent lors des contacts antigéniques. L'altération de l'état général est marquée et peut dominer le tableau : anorexie, asthénie et amaigrissement sont constants.

4.3. Forme ancienne chronique

Elle correspond à l'installation d'une fibrose interstitielle diffuse et/ou d'une bronchopneumopathie chronique obstructive.

Dans le tableau clinique, on retrouve la toux, une dyspnée d'effort croissante puis de repos, une oppression thoracique avec sifflements et l'altération de l'état général.

On peut observer un hippocratisme digital, la cyanose des extrémités et des signes de décompensation cardiaque.

5. Diagnostic

Il est difficile en raison de la multiplicité des antigènes, la non-spécificité des manifestations cliniques et radiologiques et du manque de spécificité des indicateurs immunologiques.

Le diagnostic reposera donc sur un faisceau d'arguments concordants : professionnels, radiologiques, fonctionnelles, immunologiques, histologiques ...

5.1. Radiologie

5.1.1. Téléthorax standard

Dans les formes récentes, le téléthorax standard montre un syndrome interstitiel micronodulaire et/ou des opacités en verre dépoli, bilatérales, prédominant dans les régions périhilaires et basales.

Il est cependant important de signaler que la radiographie peut être normale dans 20% des cas de formes récentes [5].

Dans les formes chroniques, on peut retrouver des images de fibrose et /ou de distension emphysémateuse.

5.1.2. TDM HR

L'apport de la TDM au diagnostic d'AAE a été souligné [6,7,8]. Plus sensible que la radiographie pulmonaire, cet examen est intéressant lorsque le téléthorax est normal.

- **Dans la forme aiguë et subaiguë**, on retrouve de façon isolée ou de façon plus évocatrice en association :
 - Des opacités en verre dépoli ;
 - Des micronodules centrolobulaires, prédominant à la partie moyenne des champs pulmonaires, assez évocateurs du diagnostic ;
 - Un aspect d'hyperclarté localisée : il s'agit soit de lobules sains se traduisant par une hyperclarté au sein du verre dépoli, soit de trappage aérique lobulaire correspondant à une obstruction bronchiolaire. Dans ce dernier cas, le trappage est confirmé par les clichés pris en expiration ;
 - Enfin des opacités linéaires, plus rarement décrites, septales ou non septales.
- **Dans la forme chronique**, on retrouve des signes non spécifiques : fibrose pulmonaire, rayon de miel, bronchectasies par traction, emphysème.

5.2. Explorations fonctionnelles respiratoires

- Au cours d'une AAE en phase aiguë ou subaiguë, il est classique d'observer un trouble ventilatoire restrictif et une baisse de la DLCO.
Après éviction antigénique, la normalisation de la fonction respiratoire peut être obtenue en quelques semaines ou quelques mois.
- Dans les formes chroniques, on peut observer une restriction liée à la fibrose pulmonaire et/ou une obstruction en rapport avec une maladie broncho-emphysémateuse et toujours une baisse de la DLCO.

5.3. Lavage broncho-alvéolaire (LBA)

Le LBA est un élément important du diagnostic d'AAE. Il montre constamment une alvéolite lymphocytaire. La cellularité totale est augmentée ; en règle générale, il existe plus de 400 à 500 cellules/mm³ de liquide de LBA recueilli, avec prédominance de lymphocytes (30 à 60%) [9,10].

Ce test se caractérise par une bonne spécificité (100%) de telle sorte que l'absence de cette alvéolite lymphocytaire permet d'éliminer le diagnostic avec une forte probabilité [9].

5.4. Test de provocation respiratoire à l'allergène suspect

Il s'agit d'une technique délicate, réservée aux cas de discussion médico-légale et qui devra être réalisée en milieu hospitalier.

Il consiste à exposer le malade à la substance suspecte (par exemple foin moisi , plumes de volailles, extrait stérile de déjection d'oiseaux ...) de façon réaliste en reproduisant l'empoussiérage naturel du poste de travail, pendant une certaine durée (en général 30 minutes).

On considère le test comme positif lorsque :

- Des signes cliniques analogues à ceux de la forme aiguë sont déclenchés 4 à 6 heures plus tard ;
- On constate une polynucléose neutrophile et une lymphopénie, un trouble respiratoire restrictif et une diminution de la diffusion de l'oxyde de carbone (DLCO) d'au moins 15%.

5.5. Sérologie : recherche de précipitines sériques

La valeur diagnostique de ce test est discutable car l'absence de précipitines sériques n'est pas suffisante pour éliminer le diagnostic.

En effet, la présence d'une sensibilisation témoigne d'une exposition antigénique chronique et traduit le développement d'une réaction immunologique à médiation humorale. Celle-ci est constante dans cette affection mais insuffisante pour aboutir à la réaction granulomateuse qui est médiée essentiellement par des phénomènes d'immunité cellulaire.

La recherche de précipitines sériques est donc utile pour :

- Démontrer l'exposition antigénique en cas de suspicion d'AAE ;
- Conforter le diagnostic d'AAE en complément des critères cliniques, radiologiques, fonctionnels, et du lavage broncho-alvéolaire, en tenant compte de la situation épidémiologique dans le choix des antigènes à tester ;
- Permettre de cerner, parmi la multitude d'antigènes auxquels les patients sont exposés, lequel (lesquels) est (sont) responsable(s) de l'affection.

5-6. Critères diagnostiques

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de consensus sur les critères diagnostiques de l'AAE. Il a été proposé néanmoins, cinq critères sur lesquels devrait reposer le diagnostic [11,12,1] :

- (1) Preuve d'une exposition antigénique : retenue, soit par la présence de précipitines, soit par l'interrogatoire, soit éventuellement par des prélèvements microbiologiques.
- (2) Symptômes respiratoires compatibles et râles crépitants à l'auscultation.
- (3) Alvéolite lymphocytaire au lavage alvéolaire.
- (4) Diminution de la DLco ou hypoxie (ou désaturation) d'effort.
- (5) Imagerie compatible (radiographie pulmonaire standard ou TDM haute résolution).

Le diagnostic sera posé avec certitude devant l'existence des cinq critères. En l'absence du critère radiologique (critère 5), on pourra pallier ce manque par un test de provocation positif (en laboratoire ou par réexposition naturelle) et/ou des prélèvements histologiques.

6. Diagnostic différentiel

6-1. Organic Dust Toxic Syndrome (ODTS) :

Devant un syndrome respiratoire pseudo-grippal récidivant, le principal diagnostic à éliminer est l'Organic Dust Toxic Syndrome en milieu agricole.

Les arguments en faveur de ce syndrome sont les suivants :

- Il ne requiert pas d'exposition chronique à la différence des AAE. Les symptômes respiratoires aigus fébriles surviennent quelques heures après l'inhalation massive et inhabituelle de particules organiques dès la première exposition ;
- Prédominant en début d'exposition, les symptômes ont tendance à s'atténuer par la suite ;
- Il n'y a pas de signe auscultatoire, radiologique ou fonctionnel respiratoire à l'exception d'une baisse transitoire de la DLCO ;
- Il n'y a pas de précipitines sériques ;
- Il se caractérise par une alvéolite à polynucléaires neutrophiles (et non une alvéolite lymphocytaire caractéristique d'une AAE).

6.2. Autres diagnostics à éliminer :

- AAE domestique ;
- Infections pulmonaires ;
- Fièvre d'inhalation (métaux) ;
- Granulomatoses pulmonaires notamment béryllose ;
- Maladies systémiques notamment sarcoïdose ;
- Pneumopathies interstitielles fibrosantes ;
- Fibrose pulmonaire idiopathique ;
- Maladie obstructive emphysémateuse notamment tabagique.

7. Prévention

La soustraction à la source antigénique est la mesure préventive la plus importante.

La prévention collective vise à réduire le développement des microorganismes et la production d'aérosols, ce qui pourrait être obtenu par un certain nombre de mesures telles que :

- Modernisation des exploitations ;
- Mécanisation des tâches ;
- Conception d'exploitation avec des locaux spacieux et bien ventilés ;
- Séchage artificiel du foin ;
- Conservateurs de fourrage ;
- Utilisation du procédé d'ensilage ;
- Etc ...

En pratique, les mesures de prévention technique sont difficiles à mettre en place en milieu agricole. La prévention individuelle à travers l'utilisation de masque de protection respiratoire constitue souvent le seul moyen préventif utilisable.

8. Traitement

La corticothérapie par voie systémique est considérée comme le traitement de référence.

9- Réparation

Les AAE sont réparées au titre des tableaux de maladie professionnelle suivants :

- Tableau N°47: affections professionnelles provoquées par les bois ;
- Tableau N°65: affections respiratoires de mécanisme allergique ;
- Tableau N°80 : maladies provoquées par l'inhalation de poussières aviaires.

Bibliographie

1. DALPHIN JC et REBOUX G. Pneumopathies d'hypersensibilité en milieu professionnel. Encycl. Méd. Chir. Elsevier SAS, Paris, Toxicologie Pathologie professionnelle, 16-535-G-10, 2005.
2. DALPHIN JC. Alvéolites allergiques extrinsèques. Encycl. Méd. Chir. Elsevier SAS, Paris, Pneumologie, 6-039-E-30, 2003.
3. VANDENPLAS O, MALO JL, DUGAS M, CARTIER A, DESJARDINS A, LEVESQUE J et al. Hypersensitivity pneumonitis-like reaction among workers exposed to diphenylmethane diisocyanate (MDI). Am Rev Respir Dis 1993;147:338-46.
4. BAUR X. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis) induced by isocyanates. J Allergy Clin Immunol 1995;95:1004-10.
5. HODGSON MJ, PARKINSON DK, HARF M. Chest X rays in hypersensitivity : a meta-analysis of secular trend. Am J ind Med 1989;16:45-53.
6. MOYSAN P, ATTALI P, VALEYRE D, SADOUN D, BRAUNER M. Les pneumopathies d'hypersensibilité : aspects tomodensitométriques. J Radiol 1995;76:435-40.
7. HONDA O, JOHKOH T, ICHIKADO K, MIKARA N, HIGASHI M, YASHIDA S, et al. Visualization of air-trapping area with expiratory CT in hypersensitivity pneumonitis. Radiat Med 1998;16:293-5.
8. CORMIER Y, BROWN M, WORTHY S, RACINE G, MÜLLER NL. High-resolution computed tomographic characteristics in acute farmer's lung and in its follow-up. Eur Respir J 2000;16:50-60.
9. CORMIER Y, BELANGER J, LEBLANC P, LAVIOLETTE M. Bronchoalveolar lavage in farmer's lung disease: diagnostic and physiologic significance. Br J Ind Med 1986;43:401-5.
10. SEMENZATO G, BJERMER L, COSTABEL U, HASLAM PL, OLIVIERI D. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): extrinsic allergic alveolitis. Eur Respir J 1990;3:945-6.
11. LACASSE Y, SELMAN M, COSTABEL U, DALPHIN JC, ANDO M, et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:952-8.
12. CORMIER Y, LACASSE Y. Keys to the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis : the role of serum precipitins, lung biopsy, and high resolution computed tomography. Clin Pulm Med 1996;3:72-7.