

10

Rédacteurs
Alois David
 et *Gregory R. Wagner*

Table des matières

Structure et fonction *Morton Lippmann* 10.2
 Etude de la fonction respiratoire *Ulf Utjvarson*
 et *Monica Dahlqvist* 10.8
 Les maladies respiratoires dues aux agents irritants
 et aux substances chimiques
 toxiques *David L.S. Ryon et William N. Rom* 10.13
 L'asthme professionnel *George Friedman-Jimenez*
 et *Edward L. Petsonk* 10.21
 Les maladies provoquées par les poussières
 organiques *Ragnar Rylander*
 et *Richard S.F. Schilling* 10.28
 La béryllose *Homayoun Kazemi* 10.31
 Les pneumoconioses: définition *Alois David* 10.37
 Classification internationale des radiographies
 de pneumoconioses du BIT *Michel Lesage* 10.38
 L'étiopathogénèse des pneumoconioses *Patrick Sébastien*
 et *Raymond Bégin* 10.43
 La silicose *John E. Parker*
 et *Gregory R. Wagner* 10.49
 La pathologie respiratoire des mineurs
 de charbon *Michael D. Attfield, Edward L. Petsonk*
 et *Gregory R. Wagner* 10.53
 Les maladies dues à l'amiante *Margaret R. Becklake* 10.57
 Les pathologies des métaux durs *Gerolamo Chiappino* 10.72
 L'appareil respiratoire: les autres pneumo-
 conioses *Steven R. Short*
 et *Edward L. Petsonk* 10.76
 Les broncho-pneumopathies chroniques
 obstructives *Kazimierz Marek*
 et *Jan E. Zejda* 10.79
 Les effets pathologiques des fibres
 artificielles *James E. Lockey et Clara S. Ross* 10.84
 Les cancers respiratoires *Paolo Boffetta*
 et *Elisabete Weiderpass* 10.88
 Les infections pulmonaires d'origine
 professionnelle *Anthony A. Marfin, Ann F. Hubbs,*
Karl J. Musgrave et John E. Parker 10.92

10. L'APPAREIL RESPIRATOIRE

● STRUCTURE ET FONCTION

Morton Lippmann

L'appareil respiratoire commence au nez et à la bouche, se poursuit par les voies aériennes au niveau du cou et du thorax et se termine par les alvéoles pulmonaires où s'effectuent les échanges gazeux avec les capillaires sanguins péri-alvéolaires. Cet appareil a pour principale fonction d'apporter l'oxygène (O₂) dans la zone d'échanges gazeux des poumons où il peut diffuser à travers la paroi alvéolaire pour oxygéner le sang circulant dans les capillaires alvéolaires, en fonction des besoins engendrés par les divers types de travaux ou d'activités. L'appareil respiratoire doit également: 1) éliminer un volume égal de gaz carbonique amené aux poumons par les capillaires alvéolaires; 2) maintenir la température corporelle et l'état de saturation de la vapeur d'eau dans les voies aériennes (pour assurer la viabilité et les capacités fonctionnelles des liquides de surface et des cellules); 3) rester stérile (pour prévenir les infections et leurs conséquences indésirables); 4) éliminer les liquides superficiels excédentaires et les débris tels que les particules inhalées et les cellules phagocytaires et épithéliales sénescentes. Il doit accomplir l'ensemble de ces fonctions exigeantes

en permanence, tout au long de la vie, en faisant preuve d'une efficacité élevée quant à sa performance et à sa consommation énergétique. L'appareil respiratoire peut être victime d'agressions sévères résultant, par exemple, d'un tabagisme prononcé, de concentrations élevées de poussières industrielles ou de faibles concentrations d'agents pathogènes spécifiques qui perturbent ou détruisent ses mécanismes de défense ou en altèrent le bon fonctionnement. Son aptitude à maîtriser ces agressions ou à les neutraliser comme il le fait généralement témoigne de l'heureuse combinaison de ses propriétés structurales et fonctionnelles.

Le transfert de masse

La structure complexe et les multiples fonctions de l'appareil respiratoire humain ont été exposées sous une forme condensée par un Groupe de travail de la Commission internationale de protection radiologique (CIPR, 1994), comme le montre la figure 10.1. Les voies aériennes de conduction, également appelées espace mort respiratoire, ont un volume d'environ 0,2 litre. Elles conditionnent l'air inhalé et le distribuent par convection (globalement) aux quelque 65 000 acini auxquels aboutissent les bronchioles terminales. Plus le volume inspiré augmente et plus les échanges gazeux s'opèrent profondément dans les bronchioles. Dans tous les cas, au niveau de l'acinus respiratoire, la distance

Figure 10.1 • Morphologie, cytologie, histologie, fonction et structure de l'appareil respiratoire et régions utilisées dans le modèle dosimétrique de la CIPR de 1994

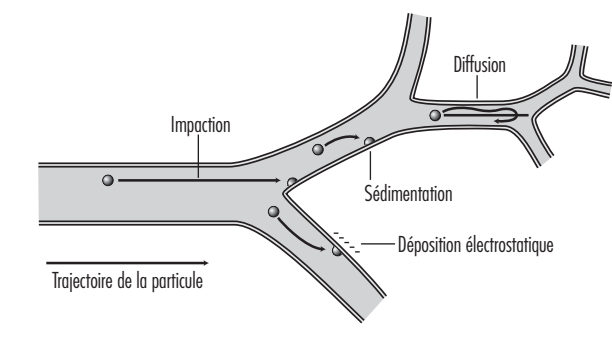
Fonction	Cytologie (épithélium)	Histologie (parois)	Nombre de générations	Anatomie	Régions utilisées dans le modèle		Zones (air)	Localisation	Surface des voies respiratoires	Nombre de voies respiratoires	
					Nouveau	Ancien*					
Conditionnement de l'air; température, humidité, épuration; clairance rapide des particules; conduction de l'air	Epithélium respiratoire avec cellules caliciformes Types cellulaires: • Cellules ciliées • Cellules non ciliées: – cellules caliciformes – cellules à mucus (sécrétantes) – cellules séreuses – cellules à bordure en brosse – cellules endocrines – cellules basales – cellules intermédiaires	Membrane muqueuse, épithélium respiratoire (pseudostratifié, cilié, muqueux), glandes		Voies nasales antérieures	ET ₁		Conditionnement	Extrathoracique	2 x 10 ⁻³ m ²	—	
		Membrane muqueuse, épithélium respiratoire ou stratifié, glandes		Nez	ET ₂	LN _{TH}			(N-P)	4,5 x 10 ⁻² m ²	—
		Membrane muqueuse, épithélium respiratoire, anneaux cartilagineux, glandes	0	Bouche (Esophage)							
		Membrane muqueuse, épithélium respiratoire, plaques cartilagineuses, couche musculaire lisse, glandes	1	Larynx	BB						3 x 10 ⁻² m ²
Epithélium respiratoire avec cellules claires (différentes des cellules en gobelet) Types cellulaires: • Cellules ciliées • Cellules non ciliées – cellules claires (non sécrétantes)	Membrane muqueuse, épithélium respiratoire, pas de cartilage, pas de glandes, couche musculaire lisse	Membrane muqueuse, épithélium respiratoire, pas de cartilage, pas de glandes, couche musculaire lisse	9-14	Grosses bronches			Conduction	Thoracique	0,175 x 10 ⁻³ m ³ (espace mort anatomique)	2,6 x 10 ⁻⁴ m ²	6,5 x 10 ⁴
			15	Bronchioles terminales	bb						
Conditionnement de l'air; échanges gazeux; clairance lente des particules	Epithélium respiratoire composé essentiellement de cellules claires (sécrétantes) et de quelques cellules ciliées	Membrane muqueuse, épithélium respiratoire monostratifié, couche épithéliale squameuse, surfactant	16-18	Bronchioles respiratoires	LN _{TH} ¹				0,2 x 10 ⁻³ m ³	7,5m ²	4,6 x 10 ³
Echanges gazeux; clairance très lente des particules	Cellules épithéliales alvéolaires squameuses (type I) couvrant 93% de la surface alvéolaire Cellules épithéliales alvéolaires cuboïdes (type II), productrices de surfactant, couvrant 7% de la surface alvéolaire Macrophages alvéolaires	Paroi formée d'anneaux d'entrée alvéolaire, couche de cellules épithéliales squameuses, surfactant	**	Canaux alvéolaires	AI	P	Zone d'échanges gazeux	Pulmonaire	4,5 x 10 ⁻³ m ³	140 m ²	4,5 x 10 ⁷
		Septa interalvéolaires recouverts d'un épithélium squameux contenant des capillaires, surfactant	**	Sacs alvéolaires							
				Vaisseaux lymphatiques		L					

* Précédent modèle de la CIPR.

** Non dénombré en raison d'informations imprécises.

¹ Les ganglions lymphatiques sont situés uniquement dans la région BB, mais drainent les régions interstitielles bronchique et alvéolaire, ainsi que la région bronchique.

Figure 10.2 • Mécanismes de déposition des particules dans les voies respiratoires



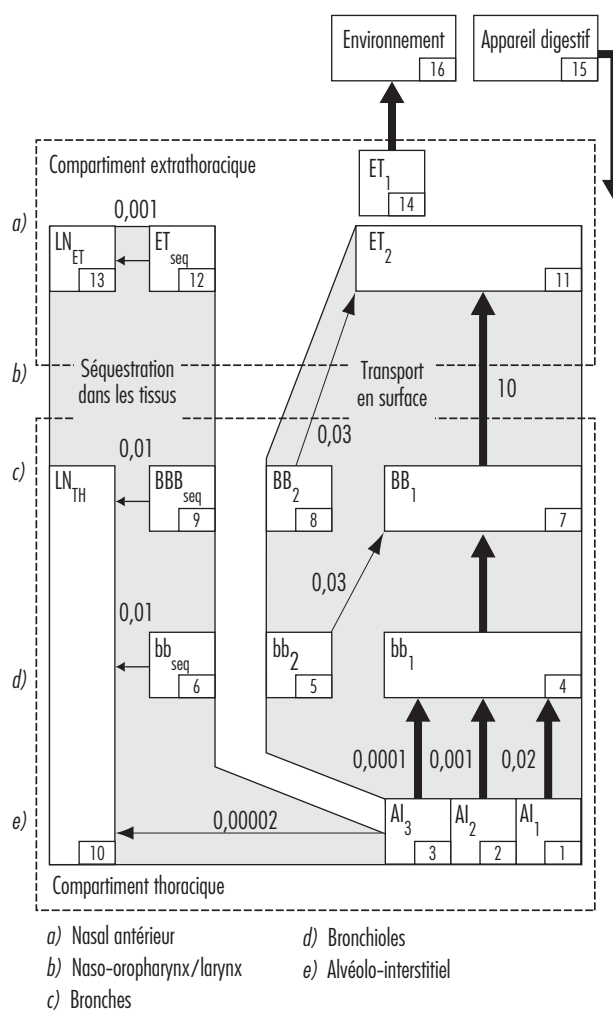
séparant le front de convection de la surface alvéolaire est suffisamment courte pour permettre des échanges $\text{CO}_2\text{-O}_2$ efficaces par diffusion moléculaire. En revanche, les particules en suspension dans l'air, dont le coefficient de diffusion est inférieur de plusieurs ordres de grandeur à celui des gaz, ont tendance à rester en suspension dans l'air inspiré et peuvent être exhalées sans s'être déposées.

Une fraction élevée des particules inhalées se dépose dans les voies respiratoires. Les mécanismes expliquant la déposition des particules au cours de la phase inspiratoire d'un cycle ventilatoire sont résumés à la figure 10.2. Les particules de plus de $2\ \mu\text{m}$ de diamètre aérodynamique (diamètre d'une sphère de densité unitaire ayant la même vitesse terminale de sédimentation (Stokes)) peuvent être dotées d'une énergie cinétique importante et se déposer par impaction aux vitesses relativement élevées observées dans les voies respiratoires de plus gros calibre. Les particules de plus de $1\ \mu\text{m}$ se déposent par sédimentation dans les voies respiratoires de plus petit calibre où la vitesse de l'air est nettement moins élevée. Enfin, les particules de diamètre compris entre $0,1$ et $1\ \mu\text{m}$, qui ont très peu de chances de se déposer au cours d'un cycle ventilatoire, peuvent demeurer dans les 15% environ d'air inspiré qui sont échangés avec l'air résiduel des poumons au cours de chaque cycle. Cet échange volumétrique est le fait des débits d'air variables dans les différentes régions du poumon. Du fait de l'allongement de la durée de séjour de l'air résiduel dans les poumons, le mouvement brownien des particules de $0,1$ à $1\ \mu\text{m}$ présentes dans ce volume d'air inhalé piégé devient suffisant pour permettre leur déposition par sédimentation ou leur diffusion au cours de plusieurs cycles ventilatoires successifs.

L'air résiduel pulmonaire, pratiquement exempt de particules, représente 15% environ de l'air expiratoire courant et a tendance à se comporter comme une gaine d'air propre entourant une colonne centrale d'air se déplaçant vers l'extérieur, de sorte que dans l'acinus respiratoire, les particules se déposent essentiellement sur les parois intérieures telles que les bifurcations des voies respiratoires, alors que la déposition est minime au niveau des parois des voies respiratoires situées entre les points de bifurcation.

Le nombre de particules déposées et leur distribution le long des parois des voies respiratoires sont, avec les propriétés toxiques du matériau déposé, les principaux déterminants du pouvoir pathogène. Les particules déposées peuvent léser les cellules épithéliales ou les phagocytes mobiles au niveau des sites de dépôt ou à leur voisinage; elles peuvent aussi stimuler la sécrétion de liquides et de médiateurs d'origine cellulaire exerçant des effets secondaires sur l'appareil. Les substances solubles déposées sur les particules ou à l'intérieur de celles-ci peuvent gagner par diffusion les

Figure 10.3 • Modèle compartimental représentant les taux de transfert des particules à partir de chaque région (CIPR, 1994)



Les constantes de transfert des particules indiquées à côté des flèches sont des valeurs de référence dans d_1 . Les numéros des compartiments (indiqués dans le coin inférieur droit de chaque compartiment) servent à définir les voies de clairance. Ainsi, le taux de transfert des particules de bb_1 à BB_1 est désigné par m 4,7 et a la valeur $2 d_1$.

liquides de surface et les cellules et être rapidement transportées par la circulation sanguine dans l'ensemble de l'organisme.

La solubilité dans l'eau des substances brutes reflète mal celle des particules de ces mêmes substances dans l'appareil respiratoire. D'une manière générale, la solubilité est considérablement accrue par la valeur très élevée du rapport surface/volume des particules de taille suffisamment petite pour pénétrer dans les poumons. De plus, la teneur en ions et en lipides des liquides de surface présents dans les voies respiratoires est complexe et extrêmement variable et peut entraîner une augmentation de la solubilité ou une précipitation rapide des solutés aqueux. En outre, les voies de clairance et les temps de séjour des particules déposées à la surface des voies respiratoires sont très différents dans les divers segments fonctionnels de l'appareil respiratoire.

Le modèle révisé de clairance élaboré par le Groupe de travail de la CIPR décrit les principales voies d'élimination respiratoire

Tableau 10.1 • Régions de l'appareil respiratoire définies par les modèles de déposition des particules

Structures anatomiques incluses	Région définie par le modèle de l'ACGIH	Régions définies par l'ISO et le CEN	Région définie par le Groupe de travail de la CIPR (1996)	Région définie par le Groupe de travail de la CIPR (1994)
Nez, nasopharynx Bouche, oropharynx, laryngo-pharynx	Voies respiratoires céphaliques (HAR)	Voies respiratoires extrathoraciques (E)	Nasopharynx (NP)	Voies nasales antérieures (ET ₁) Toutes les autres voies extrathoraciques (ET ₂)
Trachée, bronches	Trachéo-bronchique (TBR)	Trachéo-bronchique (B)	Trachéo-bronchique (TB)	Trachée et grosses bronches (BB)
Bronchioles (jusqu'aux bronchioles terminales)	—	—	—	Bronchioles (bb)
Bronchioles respiratoires, canaux alvéolaires, sacs alvéolaires, alvéoles	Echanges gazeux (GER)	Alvéolaire (A)	Pulmonaire (P)	Voies alvéolo-interstitielles (AI)

qui interviennent dans la détermination de la rétention de diverses substances radioactives et, par conséquent, des doses de rayonnements reçues par les tissus respiratoires et d'autres organes après translocation. Le modèle de déposition de la CIPR permet d'évaluer la quantité de substance inhalée qui pénètre dans chacune des voies de clairance. Ces voies discrètes sont représentées par le modèle de la figure 10.3. Elles correspondent aux compartiments anatomiques de la figure 10.1 et sont résumées dans le tableau 10.1, avec celles déterminées par d'autres groupes d'experts en matière de dosimétrie des particules inhalées.

Les voies respiratoires extrathoraciques

Comme le montre la figure 10.1, la CIPR (1994) divise les voies respiratoires extrathoraciques en deux zones distinctes sur le plan de la clairance et de la dosimétrie: la filière nasale antérieure (ET₁) et l'ensemble des autres voies respiratoires extrathoraciques (ET₂) — à savoir la filière nasale postérieure, le nasopharynx, l'oropharynx et le larynx. Les particules déposées à la surface de la peau tapissant la filière nasale antérieure (ET₁) sont censées n'être soumise qu'à des moyens d'élimination extrinsèques (mouillage, essuyage, etc.). La majeure partie de la matière déposée dans le nasopharynx et l'oropharynx (ET₂) fait l'objet d'une élimination rapide avec le liquide tapissant ces voies respiratoires. A la différence des modèles précédents, le nouveau modèle reconnaît que la déposition des particules ultrafines par diffusion dans les voies respiratoires extrathoraciques peut être importante.

Les voies respiratoires intrathoraciques

La matière radioactive déposée à l'intérieur du thorax se répartit généralement entre la région trachéo-bronchique (TB), où les particules déposées sont soumises à une clairance mucociliaire relativement rapide, et la région alvéolo-interstitielle (AI), où la clairance des particules est beaucoup plus lente.

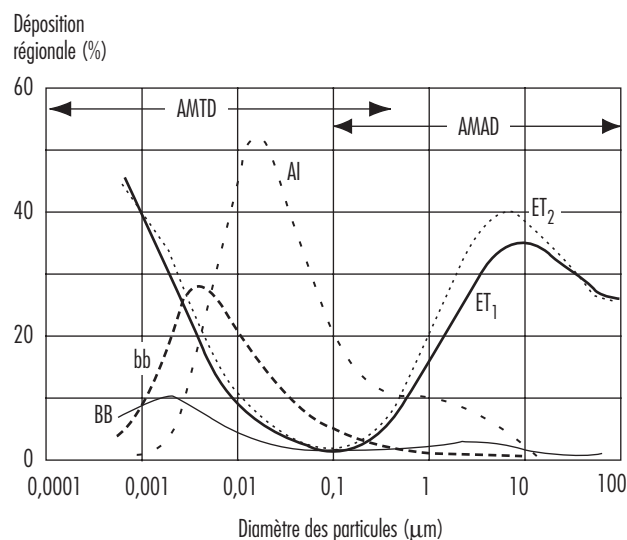
Pour la dosimétrie, la CIPR (1994) a réparti la déposition des substances inhalées dans la région TB entre la trachée et les bronches (BB) et les petites voies aériennes plus distales, les bronchioles (bb). L'efficacité avec laquelle les cils de ces deux types de voies respiratoires sont capables d'éliminer les particules déposées est toutefois sujette à controverse. Pour être certain de ne pas sous-estimer les doses appliquées aux épithéliums bronchique et bronchiolaire, le Groupe de travail de la CIPR a présumé que la moitié des particules déposées dans ces voies respiratoires était soumise à une clairance mucociliaire relativement «lente». La probabilité de l'élimination assez lente d'une particule par le système mucociliaire semble dépendre du calibre de celle-ci.

La substance déposée dans la région AI se répartit entre trois compartiments (AI₁, AI₂ et AI₃), chacun d'eux étant nettoyé plus

lentement que la région TB, le nettoyage des subdivisions s'effectuant à des vitesses caractéristiques différentes.

La figure 10.4 illustre les prédictions du modèle de la CIPR (1994) relatives aux fractions déposées dans chaque région en fonction de la taille des particules inhalées. Elle montre que le dépôt pulmonaire est minime pour les particules de 0,1 à 1 µm, ce dépôt étant largement déterminé par les échanges entre l'air courant et l'air résiduel dans la profondeur des poumons. Le dépôt augmente au-dessous de 0,1 µm, car la diffusion s'accroît avec la diminution de la taille des particules. Il s'accroît également lorsque les particules ont plus de 1 µm, la sédimentation et l'impaction devenant de plus en plus efficaces.

Figure 10.4 • Déposition fractionnaire dans chaque région de l'appareil respiratoire pour un travailleur léger de référence (respirant normalement par le nez) dans le modèle de la CIPR de 1994



La déposition est exprimée sous la forme d'une fraction de l'activité présente dans le volume d'air ambiant inspiré, la distribution de l'activité étant présumée log-normale en fonction de la taille des particules (pour les particules de densité 2,25 g/cm³ et de facteur de forme 1,5). Le diamètre particulaire médian de l'activité (Activity Median Particle Diameter (AMAD)) s'applique aux particules plus grandes, le diamètre thermique médian de l'activité (Activity Median Thermal Diameter (AMTD)) s'appliquant aux particules plus petites dont la déposition se fait par diffusion.

Tableau 10.2 • Critères de l'ACGIH, de l'ISO et du CEN pour les poussières inhalables, thoraciques et respirables, et critères PM₁₀ de l'EPA

Fraction inhalable		Fraction thoracique		Fraction respirable ou alvéolaire		PM ₁₀	
Diamètre aérodynamique des particules (µm)	Masse particulaire inhalable (MPI) (%)	Diamètre aérodynamique des particules (µm)	Masse particulaire thoracique (MPT) (%)	Diamètre aérodynamique des particules (µm)	Masse particulaire respirable (MPR) (%)	Diamètre aérodynamique des particules (µm)	Masse particulaire thoracique (MPT) (%)
0	100	0	100	0	100	0	100
1	97	2	94	1	97	2	94
2	94	4	89	2	91	4	89
5	87	6	80,5	3	74	6	81,2
10	77	8	67	4	50	8	69,7
20	65	10	50	5	30	10	55,1
30	58	12	35	6	17	12	37,1
40	54,5	14	23	7	9	14	15,9
50	52,5	16	15	8	5	16	0
100	50	18	9,5	10	1	—	—
—	—	20	6	—	—	—	—
—	—	25	2	—	—	—	—

Des modèles moins complexes du phénomène de déposition en fonction de la taille ont été adoptés par les spécialistes et les organismes publics chargés de la pollution de l'air et de la médecine du travail et ont été utilisés pour déterminer des limites d'exposition par inhalation pour certaines tailles de particules. On établit une distinction entre:

1. les particules qui ne sont pas aspirées dans le nez ou la bouche et qui ne représentent donc pas un risque par inhalation;
2. la masse particulaire inhalable (dite également inspirable) (MPI) — ce sont les particules qui sont inhalées et qui représentent un danger quand elles se déposent à l'intérieur de l'appareil respiratoire;
3. la masse particulaire thoracique (MPT) — ce sont les particules qui franchissent le larynx et qui sont dangereuses quand elles se déposent à l'intérieur du thorax; et
4. la masse particulaire respirable (MPR) (dite également alvéolaire) — ce sont les particules qui pénètrent dans les bronchioles terminales et qui sont dangereux quand elles se déposent dans la zone des échanges gazeux au niveau des poumons.

Au début des années quatre-vingt-dix, on a procédé à une harmonisation internationale des définitions quantitatives de la MPI, de la MPT et de la MPR. Le tableau 10.2 résume les spécifications de l'orifice d'admission des particules en fonction de leur calibre dans les échantillonneurs d'air satisfaisant aux critères de la Conférence américaine des hygiénistes industriels gouvernementaux (American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)) (ACGIH, 1993), de l'Organisation internationale de normalisation (ISO, 1995) et du Comité européen de normalisation (CEN, 1993). Elles diffèrent des fractions de dépôt de la CIPR (1994), en particulier pour les particules de grande taille, car elles sont fondées sur le principe prudent qu'une protection est nécessaire contre les particules inhalées par voie buccale qui ont contourné le filtre très efficace constitué par les fosses nasales.

La norme choisie par l'Agence américaine de protection de l'environnement (Environmental Protection Agency (EPA)) (EPA,

1987) pour le taux des particules dans l'air ambiant est le PM₁₀, c'est-à-dire la matière particulaire de moins de 10 µm de diamètre aérodynamique. Les valeurs retenues pour l'orifice d'admission des échantillonneurs sont fonctionnellement équivalentes à celles de la MPT, mais les spécifications sont numériquement un peu différentes, comme le montre le tableau 10.2.

Les polluants atmosphériques

Dans des conditions normales de température et de pression ambiantes, les polluants peuvent être dispersés dans l'air sous forme gazeuse, liquide ou solide. Les deux dernières formes constituent des suspensions de particules dans l'air et Gibbs (1924) leur a donné le nom générique d'*aérosols*, par analogie avec le terme *hydrosols*, utilisé pour décrire les systèmes dispersés dans l'eau. Les gaz et vapeurs, présents sous la forme de molécules discrètes, forment de véritables solutions dans l'air. Les particules de substances à pression de vapeur élevée ou modérée ont tendance à s'évaporer rapidement, car celles qui sont suffisamment petites pour rester en suspension dans l'air plus de quelques minutes (c'est-à-dire celles de moins de 10 µm environ) sont caractérisées par une valeur élevée du rapport surface/volume. Certaines substances ayant une pression de vapeur relativement basse peuvent être présentes simultanément sous forme de vapeurs et d'aérosols, et, cela, en pourcentages notables.

Les gaz et les vapeurs

Une fois dispersés dans l'air, les gaz et les vapeurs forment des mélanges tellement dilués que leurs propriétés physiques (masse volumique, viscosité, enthalpie, etc.) sont indiscernables de celles de l'air propre. On peut considérer que ces mélanges satisfont aux lois des gaz parfaits. En pratique, il n'y a aucune différence entre un gaz et une vapeur, sauf que celle-ci est généralement assimilée à la phase gazeuse d'une substance qui peut exister sous forme solide ou liquide à la température ambiante. Une fois dispersées dans l'air, toutes les molécules d'une substance donnée sont analogues pour l'essentiel quant à leur dimension et à leurs probabilités de capture par les surfaces proches, les

parois de l'arbre respiratoire et les collecteurs ou échantillonneurs de polluants.

Les aérosols

Les aérosols sont des dispersions de particules solides ou liquides dans l'air; ils se caractérisent également par une variable très importante, à savoir la taille des particules. Celle-ci influe sur les mouvements des particules et, par conséquent, sur la probabilité d'apparition de phénomènes physiques tels que la coagulation, la dispersion, la sédimentation, l'impaction, l'interfaçage et les propriétés de diffusion de la lumière. Il n'est pas possible de caractériser une particule donnée par sa seule taille. A titre d'exemple, on relèvera que les propriétés aérodynamiques d'une particule dépendent de sa masse volumique et de sa forme, ainsi que de ses dimensions linéaires, tandis que la taille effective permettant la dispersion des rayons lumineux dépend de l'indice de réfraction et de la forme.

Dans certains cas particuliers, toutes les particules d'un aérosol ont essentiellement la même taille: on parle alors d'un aérosol monodispersé. C'est le cas, par exemple, des pollens naturels et de certains aérosols produits en laboratoire. En général, cependant, les aérosols sont composés de particules de calibres différents et sont donc dits hétérodispersés ou polydispersés. Des aérosols différents ont des degrés différents de dispersion de taille. Il est donc nécessaire de spécifier au moins deux paramètres pour caractériser la taille de l'aérosol: une mesure de la tendance centrale (moyenne ou médiane) et une mesure de la dispersion (écart-type arithmétique ou géométrique).

Les diamètres des particules générées par une source ou un processus unique obéissent généralement à une distribution log-normale, c'est-à-dire que les logarithmes de ces diamètres ont une distribution gaussienne. Dans ce cas, la dispersion est caractérisée par l'écart-type géométrique, qui correspond au rapport de la taille au 84,1^e centile à la taille au 50^e centile. Lorsqu'il existe plusieurs sources importantes de particules, l'aérosol mixte qui en résulte ne suivra généralement pas une seule distribution log-normale et il pourra être nécessaire de le caractériser par la somme de plusieurs distributions.

Les caractéristiques des particules

Les particules possèdent, outre leur taille linéaire, de nombreuses caractéristiques susceptibles d'exercer une grande influence sur leur comportement dans l'air et leurs effets sur l'environnement et la santé. Ce sont notamment:

La surface. Pour les particules sphériques, la surface varie selon le carré de leur diamètre. Cependant, pour les aérosols de concentration massique donnée, plus la taille des particules diminue et plus la surface totale augmente. Pour les particules non sphériques ou les agrégats, de même que pour les particules fissurées ou poreuses, le rapport surface/volume peut être beaucoup plus élevé que dans le cas des particules sphériques.

Le volume. Le volume d'une particule varie selon le cube de son diamètre. Il s'ensuit que les quelques particules les plus grandes d'un aérosol ont un rôle dominant dans sa concentration volumique (ou massique).

La forme. La forme d'une particule influe sur son comportement aérodynamique (coefficient de traînée), de même que sur sa surface et, par conséquent, sur ses probabilités de déplacement et de déposition.

La masse volumique. La vitesse d'une particule, sous l'effet de la pesanteur ou de la force d'inertie, varie selon la racine carrée de sa masse volumique.

Le diamètre aérodynamique. Le diamètre aérodynamique d'une particule est égal au diamètre d'une sphère de masse volumique égale à 1 g/l^3 possédant la même vitesse terminale de chute que la particule considérée. La vitesse terminale de chute est la vitesse

d'équilibre d'une particule tombant sous l'influence de la pesanteur et soumise à la résistance du fluide qui l'entoure. Le diamètre aérodynamique est déterminé par la taille réelle de la particule, sa masse volumique et un coefficient de forme aérodynamique.

Les différents types d'aérosols

Les aérosols sont généralement classés en fonction de leurs modes de formation. Bien que la classification ci-après ne soit ni rigoureuse ni complète, elle est couramment utilisée et agréée dans les domaines de l'hygiène industrielle et de la pollution atmosphérique.

Le terme *poussière* désigne un aérosol formé par subdivision mécanique d'un matériau mère à l'état solide en petits fragments aéroportés ayant la même composition chimique. Les particules de poussière sont généralement solides et de forme irrégulière et leur diamètre dépasse $1 \mu\text{m}$.

Le terme *fumées* (au pluriel) désigne un aérosol composé de particules solides formées par condensation de vapeurs produites par combustion ou sublimation d'un corps solide à des températures élevées. Les particules primaires sont généralement très petites (moins de $0,1 \mu\text{m}$) et ont une forme sphérique ou cristalline caractéristique. Elles peuvent être chimiquement identiques à la substance mère ou peuvent être composées d'un produit d'oxydation, un oxyde métallique par exemple. Comme elles peuvent être formées en très grand nombre, elles s'agrègent souvent rapidement et forment des amas de faible densité globale.

Le terme *fumée* (au singulier) désigne un aérosol formé par condensation de produits de combustion, généralement de matières organiques. Les particules sont généralement des gouttelettes liquides de diamètre inférieur à $0,5 \mu\text{m}$.

Le terme *brouillard* peut désigner soit un aérosol aqueux constitué par condensation de vapeur d'eau sur des noyaux atmosphériques dans des conditions d'humidité relative élevée (la taille des gouttelettes est généralement supérieure à $1 \mu\text{m}$), soit un aérosol formé de gouttelettes obtenues par cisaillement mécanique d'un liquide par atomisation, nébulisation, bullage ou vaporisation (dans ce cas, la taille des gouttelettes peut varier considérablement, généralement entre $2 \mu\text{m}$ et plus de $50 \mu\text{m}$). On parle parfois aussi de *nuage* (acides, encres).

Le terme *smog* est un terme populaire désignant un brouillard épais formé d'aérosols polluants résultant d'une combinaison de particules de fumée et de gouttes d'eau. On l'utilise couramment pour désigner les pollutions atmosphériques mixtes dans les régions industrielles et humides.

L'expression *noyaux de condensation (NC)* ou *d'Aitken* désigne des particules atmosphériques très petites (généralement inférieures à $0,1 \mu\text{m}$) formées par des processus de combustion et par conversion chimique de précurseurs gazeux.

L'expression *mode d'accumulation* s'applique aux particules de l'atmosphère ambiante dont le diamètre est compris entre $0,1$ et $1 \mu\text{m}$ environ. Ces particules sont généralement sphériques (leur surface étant liquide) et sont formées par coagulation et condensation de particules plus petites provenant de précurseurs gazeux. Trop grandes pour permettre une coagulation rapide et trop petites pour une sédimentation efficace, elles ont tendance à s'accumuler dans l'air ambiant.

L'expression *mode particulaire grossier* s'applique aux particules en suspension dans l'air ayant un diamètre aérodynamique supérieur à $2,5 \mu\text{m}$; elles sont généralement formées par des processus mécaniques avant d'être remises en suspension après s'être déposées.

Les réponses biologiques de l'appareil respiratoire aux polluants atmosphériques

Les réponses aux polluants atmosphériques vont de simples nuisances à la nécrose tissulaire et à la mort, d'effets systémiques

généralisés à des agressions spécifiques touchant tel ou tel tissu. Des facteurs liés à l'hôte et à l'environnement permettent de modifier les effets des substances chimiques inhalées, la réponse finale étant le résultat de leur interaction. Les principaux facteurs liés à l'hôte sont :

1. l'âge — par exemple, les personnes âgées, surtout celles présentant des troubles chroniques de la fonction cardio-vasculaire ou respiratoire et qui ne peuvent faire face à des agressions pulmonaires supplémentaires;
2. l'état de santé — par exemple, les maladies ou les dysfonctionnements qui y sont associés;
3. l'état nutritionnel;
4. l'état immunologique;
5. le sexe et d'autres facteurs génétiques — par exemple, les différences d'origine enzymatique des mécanismes de biotransformation (déficiences de certaines voies métaboliques) ou l'incapacité de synthétiser certaines enzymes détoxifiantes;
6. l'état psychologique — comme le stress ou l'anxiété;
7. des facteurs culturels — tels que le tabagisme qui peut altérer les défenses naturelles ou potentialiser les effets d'autres substances chimiques.

Les facteurs environnementaux sont la concentration, la stabilité et les propriétés physico-chimiques de l'agent dans l'environnement, outre la durée et la fréquence de l'exposition, ainsi que la voie de pénétration de l'agent. Les expositions aiguës et chroniques à une substance chimique peuvent entraîner des manifestations pathologiques différentes.

Chaque organe ne peut répondre que d'un nombre restreint de façons, mais les étiquettes diagnostiques pour les maladies qui en résultent sont nombreuses. Les paragraphes qui suivent décrivent les grands types de réponses de l'appareil respiratoire succédant à une exposition à des polluants environnementaux.

La réponse aux agents irritants

Les agents irritants provoquent une inflammation tissulaire généralisée, non spécifique, qui peut aboutir à la destruction de la zone en contact avec l'agent contaminant. Certains agents irritants ne génèrent pas d'effets systémiques du fait que la réponse qu'ils provoquent prédomine nettement sur les effets systémiques, alors que d'autres ont également des effets systémiques marqués après leur absorption — c'est le cas, par exemple, de l'hydrogène sulfuré absorbé par les poumons.

À des degrés de concentration élevés, les agents irritants peuvent entraîner une sensation de brûlure du nez et de la gorge (et généralement aussi des yeux), des douleurs thoraciques et une toux provoquant une inflammation des muqueuses (trachéite, bronchite). Parmi les principaux agents irritants, on peut citer des gaz comme le chlore, le fluor, le dioxyde de soufre, le phosgène et les oxydes d'azote; les brouillards d'acides ou de bases; les fumées de cadmium; les poussières de chlorure de zinc et de pentoxyde de vanadium. Des concentrations élevées de substances chimiques irritantes peuvent également pénétrer profondément dans les poumons et provoquer un œdème pulmonaire (les alvéoles se remplissent de liquide) ou une inflammation (pneumopathie chimique).

Des concentrations très élevées de poussières dénuées de propriétés chimiques irritantes peuvent toutefois causer une irritation purement mécanique des bronches et, après leur passage dans l'appareil digestif, contribuer au développement d'un cancer de l'estomac ou du côlon.

L'exposition à des agents irritants peut entraîner la mort en cas d'atteinte sévère d'organes vitaux. Dans certains cas, les lésions peuvent être réversibles ou induire une altération fonctionnelle permanente, telle qu'une altération des échanges gazeux.

La réaction fibreuse

Un certain nombre de types de poussières sont la cause de diverses affections pulmonaires appelées *pneumoconioses*. Ce terme général englobe de nombreux états de fibrose pulmonaire, c'est-à-dire de maladies caractérisées par la formation de cicatrices dans le tissu conjonctif interstitiel. Les pneumoconioses sont dues à l'inhalation et à la rétention sélective de certaines poussières dans les alvéoles, au niveau desquelles elles sont soumises à un processus de séquestration interstitielle.

Les pneumoconioses se caractérisent par des lésions fibreuses spécifiques dont le type et les modalités évolutives diffèrent selon le genre de poussière en cause. Par exemple, la silicose due à la déposition de silice non cristalline se caractérise par une fibrose de type nodulaire, alors que dans le cas de l'asbestose, due à l'exposition aux fibres d'amiante, il s'agit d'une fibrose diffuse. Certaines poussières, telles que l'oxyde de fer, ne provoquent que des anomalies radiologiques (sidérose), sans troubles fonctionnels, tandis que les effets de certaines autres vont de l'incapacité légère à la mort.

La réponse allergique

Les réponses allergiques font intervenir le phénomène dit de sensibilisation. L'exposition initiale à un allergène entraîne l'induction de la formation d'anticorps; les expositions ultérieures du sujet désormais «sensibilisé» déclenchent une réaction immunitaire — c'est-à-dire une réaction antigène-anticorps (l'antigène est l'allergène combiné avec une protéine endogène). Cette réaction immunitaire peut se produire immédiatement après l'exposition à l'allergène ou peut être retardée.

Les réactions allergiques respiratoires primaires sont l'asthme bronchique, les réactions des voies respiratoires supérieures impliquant une libération de médiateurs du genre histamine à la suite de réactions immunitaires de la muqueuse, et un type de pneumopathie (inflammation pulmonaire) connu sous le nom d'alvéolite allergique extrinsèque. Outre ces réactions locales, une réaction allergique systémique (choc anaphylactique) peut succéder à une exposition à certains allergènes chimiques.

La réponse infectieuse

Des agents infectieux peuvent entraîner des cas de tuberculose, d'infection charbonneuse, d'ornithose, de brucellose, d'histoplasmose, de maladie des légionnaires (légionnellose), etc.

La réaction cancéreuse

Le cancer est un terme général désignant une série de maladies apparentées caractérisées par la croissance désordonnée de certains tissus. Son développement est dû à un processus complexe faisant intervenir de multiples facteurs chez l'hôte et dans l'environnement.

L'une des principales difficultés rencontrées lorsqu'on essaie d'établir un lien entre l'exposition à un agent spécifique et le développement d'un cancer chez l'humain est la durée de la période de latence, qui est généralement de quinze à quarante ans; c'est la période qui s'écoule entre le début de l'exposition et les premières manifestations de la maladie.

Parmi les polluants atmosphériques capables d'induire un cancer, il faut citer l'arsenic et ses dérivés, les chromates, la silice, les particules contenant des hydrocarbures aromatiques polycycliques et certaines poussières contenant du nickel. Les fibres d'amiante peuvent induire un cancer bronchique et un mésothéliome pleural ou péritonéal. Enfin, des particules radioactives déposées peuvent exposer le tissu pulmonaire à des doses locales élevées de rayonnements ionisants et être à l'origine d'un cancer.

La réponse systémique

De nombreuses substances chimiques présentes dans l'environnement peuvent entraîner une maladie systémique généralisée par

leurs effets sur un certain nombre d'organes. Les poumons ne sont pas seulement l'organe cible de nombreux agents nocifs, ils sont aussi la porte d'entrée de substances toxiques qui les traversent et pénètrent dans la circulation sanguine sans occasionner de lésions pulmonaires. Néanmoins, quand ces substances en circulation atteignent certains organes, elles peuvent les léser ou provoquer une infection générale qui sera à son tour responsable d'effets systémiques. Ce rôle des poumons dans la pathologie professionnelle sort du cadre du présent article. Il convient cependant de mentionner l'effet de particules finement dispersées (fumées) de plusieurs oxydes métalliques souvent associés à un syndrome systémique aigu connu sous le nom de fièvre des métaux ou fièvre des fondeurs.

● ÉTUDE DE LA FONCTION RESPIRATOIRE

Ulf Ulfvarson et Monica Dahlqvist

La fonction respiratoire peut être mesurée de multiples façons. Il convient cependant de bien définir le but des mesures avant tout examen si l'on veut pouvoir interpréter correctement les résultats. Dans le présent article, nous allons évoquer l'étude de la fonction respiratoire en mettant l'accent sur l'aspect professionnel. Il est important de se souvenir des limites des différentes mesures de la fonction considérée. Les effets transitoires aigus sur la fonction respiratoire peuvent passer inaperçus en cas d'exposition à des poussières fibrogènes comme le quartz et l'amiante, ce qui n'est pas le cas des effets chroniques résultant d'une exposition prolongée (> 20 ans). Ce phénomène est dû au fait que les effets chroniques apparaissent plusieurs années après l'inhalation des poussières et leur dépôt dans les poumons. Par contre, les effets transitoires aigus des poussières organiques et inorganiques — ainsi que ceux des moisissures, des fumées de soudage et des gaz d'échappement des moteurs — se prêtent parfaitement à l'étude, du fait que l'effet irritant de ces poussières apparaît déjà au bout de quelques heures d'exposition. Il est également possible de déceler des effets aigus ou chroniques sur la fonction respiratoire en cas d'exposition à des concentrations de certains gaz irritants (dioxyde d'azote, aldéhydes, acides et chlorures d'acides) proches des limites d'exposition, en particulier si leurs effets sont potentialisés par une contamination de l'air par des particules.

Les examens de la fonction respiratoire doivent être sans danger pour les sujets examinés et le matériel utilisé doit être sûr pour l'examineur. Les spécifications propres aux différents types de matériel de mesure de la fonction respiratoire ont été citées brièvement dans certaines études (par exemple, Quanjer et coll., 1993). Bien entendu, les appareils doivent être calibrés conformément à des étalons indépendants, ce qui n'est pas toujours facile, surtout lorsqu'il s'agit de matériel informatisé. Les résultats des épreuves fonctionnelles respiratoires dépendent à la fois du sujet et de l'examineur. Pour que l'examen donne des résultats satisfaisants, les techniciens doivent avoir été dûment formés et être capables de fournir des instructions claires au sujet et de l'inciter à subir correctement les épreuves. L'investigateur doit par ailleurs avoir une bonne connaissance des voies respiratoires et des poumons afin d'interpréter correctement les résultats obtenus. Il est recommandé d'utiliser des méthodes ayant un taux de reproductibilité inter- et intra-individuelle assez élevé. La reproductibilité peut se refléter dans le coefficient de variation, c'est-à-dire l'écart-type multiplié par 100 et divisé par la valeur moyenne. Des valeurs inférieures à 10% sont considérées comme acceptables dans le cas de plusieurs mesures effectuées sur un même sujet.

Pour savoir si les valeurs obtenues sont pathologiques ou non, il faut les comparer à des valeurs théoriques. Les équations prédictives concernant les variables spirométriques reposent généralement sur l'âge et la taille, avec une répartition en fonction du sexe. Les valeurs moyennes caractérisant la fonction respiratoire sont plus élevées chez les hommes que chez les femmes de même âge et de même taille. Cette fonction se dégrade avec l'âge et augmente avec la taille. Un sujet de grande taille aura donc un volume pulmonaire supérieur à celui d'un sujet de petite taille ayant le même âge. Le résultat des équations prédictives peut varier considérablement d'une population repère à l'autre. Les variations d'âge et de taille dans la population repère influenceront également sur les valeurs attendues. Cela signifie, par exemple, qu'il ne faut pas utiliser une équation prédictive si l'âge ou la taille du sujet se situent hors de l'intervalle fixé pour la population ayant servi à définir l'équation prédictive.

Le tabagisme altère aussi la fonction pulmonaire et cette altération peut être potentialisée chez les sujets professionnellement exposés à des substances irritantes. On conclut généralement au caractère non pathologique des épreuves fonctionnelles respiratoires si les valeurs obtenues ne s'écartent pas de plus de 80% de la valeur théorique fournie par une équation prédictive.

Les mesures

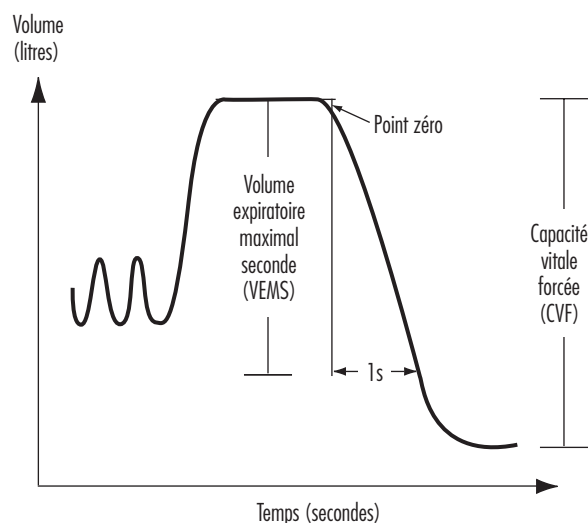
Les épreuves fonctionnelles respiratoires ont pour but d'évaluer l'état des poumons. Les mesures peuvent porter sur un seul ou plusieurs paramètres ventilatoires, ou sur les propriétés dynamiques des voies respiratoires et des poumons. Dans ce dernier cas, ces propriétés sont généralement évaluées au cours d'épreuves d'effort. L'état pulmonaire peut également être évalué à partir de ses fonctions physiologiques, à savoir la capacité de diffusion, la résistance des voies respiratoires et la compliance (voir ci-après).

Les mesures relatives à la capacité respiratoire sont obtenues par spirométrie. La manœuvre ventilatoire consiste généralement en une inspiration forcée suivie d'une expiration forcée; elle fournit la capacité vitale (CV, mesurée en litres). Il convient d'effectuer au moins trois enregistrements corrects (c'est-à-dire inspiration complète et une expiration d'effort sans pertes observables), en retenant la valeur la plus élevée. Le volume peut être mesuré de façon directe, à l'aide d'une cloche à eau ou de faible résistance, ou de façon indirecte avec un pneumotachographe (intégration d'un signal de débit en fonction du temps). Il convient de rappeler que tous les volumes pulmonaires mesurés doivent être exprimés dans les conditions BTPS, c'est-à-dire température corporelle et pression ambiante saturée en vapeur d'eau.

La capacité vitale expiratoire forcée (CVF, en litres) correspond au volume d'air expiré avec un effort expiratoire maximal. En raison de la simplicité de l'épreuve et du coût relativement faible du matériel utilisé, le spirogramme expiratoire forcé est devenu un élément majeur de la surveillance de la fonction respiratoire. Il a cependant donné lieu à de nombreux tracés de qualité médiocre et d'un intérêt douteux. Pour obtenir des résultats satisfaisants, on peut s'appuyer sur la directive concernant l'enregistrement et l'interprétation du tracé d'expiration forcée remise à jour et publiée par la Société américaine de chirurgie thoracique (American Thoracic Society) en 1987 (ATS, 1987).

Il est possible de mesurer des débits instantanés à l'aide de courbes débit-volume ou débit-temps, en prélevant les valeurs moyennes du débit en fonction du temps sur le spirogramme. Les variables associées qu'il est possible de calculer à partir du spirogramme expiratoire forcé sont le volume expiratoire maximal seconde (VEMS, en litres par seconde) — ou en pourcentage de la CVF (VEMS%) —, le débit expiratoire de pointe (DEP, l/s), les débits expiratoires maximaux à 50% et 75% de la CVF (DEM₅₀ et DEM₇₅ respectivement). La figure 10.5 illustre la détermination du VEMS à partir du spirogramme. Chez des sujets

Figure 10.5 • Expirogramme forcé montrant la dérivation du VEMS et de la CVF en fonction du principe d'extrapolation



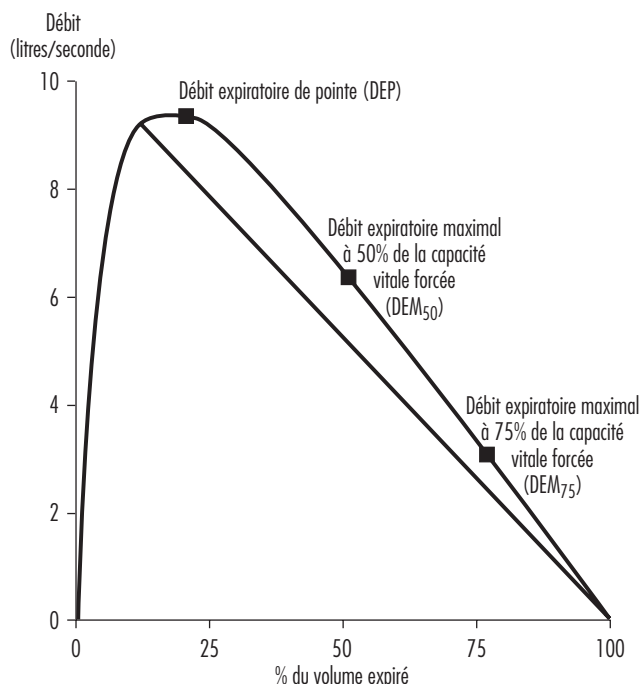
sains, les débits maximaux mesurés pour d'importants volumes pulmonaires (c'est-à-dire en début d'expiration) reflètent essentiellement les caractéristiques de l'écoulement dans les voies respiratoires de gros calibre, alors que ceux mesurés pour de petits volumes pulmonaires (c'est-à-dire en fin d'expiration) sont généralement considérés comme un reflet des caractéristiques des bronchioles (voir figure 10.6). Dans celles-ci, l'écoulement est laminaire, alors que dans les grosses voies respiratoires, il peut être de type turbulent.

Le DEP peut également être mesuré à l'aide d'un petit appareil portable comme celui qui a été mis au point par Wright en 1959. Cet appareil a l'avantage de permettre au patient d'effectuer des mesures en série, notamment à son poste de travail. Cependant, pour que les tracés soient interprétables, les patients doivent recevoir une formation appropriée. Il faut également se rappeler que les mesures du DEP effectuées par exemple avec l'appareil de Wright et celles obtenues par la méthode classique, c'est-à-dire par spirométrie, ne peuvent être comparées du fait que les techniques ventilatoires sont différentes.

Certaines variables spirométriques (CV, CVF et VEMS) varient légèrement d'un sujet à l'autre, 60 à 70% de cette variation s'expliquant par l'âge, la taille et le sexe. Les troubles restrictifs respiratoires donneront des valeurs plus basses de la CV, de la CVF et du VEMS. Les mesures des débits expiratoires présentent d'importants écarts individuels, les débits mesurés dépendant à la fois de l'effort et du temps. Cela signifie, par exemple, qu'un sujet aura un débit très élevé en cas de réduction du volume pulmonaire. En revanche, le débit pourra être extrêmement faible en cas de volume pulmonaire très important. En règle générale, cependant, le débit sera généralement réduit en présence de maladies obstructives chroniques (asthme, bronchite chronique).

Le volume résiduel (VR), c'est-à-dire le volume d'air demeurant dans les poumons après une expiration maximale, peut être déterminé par dilution gazeuse ou par pléthysmographie. La technique de dilution gazeuse nécessite un matériel plus simple et est donc plus facile à utiliser dans les études réalisées sur le terrain. La figure 10.7 expose le principe de cette technique, qui repose sur la dilution d'un gaz indicateur dans un circuit fermé. Le gaz en

Figure 10.6 • Courbe débit-volume montrant la dérivation du DEP et des débits expiratoires maximaux à 50% et 75% de la CVF (respectivement DEM₅₀ et DEM₇₅)



question doit être faiblement soluble dans les tissus biologiques de façon à ne pas être capté par les tissus et le sang pulmonaires. On avait recours au début à de l'hydrogène, mais, en raison du risque de formation de mélanges explosifs avec l'air, il a été remplacé par l'hélium, facilement détecté par le principe de la conductivité thermique.

Le sujet et l'appareil forment un système clos; la concentration initiale du gaz diminue donc au fur et à mesure de sa dilution dans le volume gazeux pulmonaire. À l'état d'équilibre, la concentration du gaz indicateur est la même dans les poumons et dans l'appareil et la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) peut être calculée à partir de l'équation:

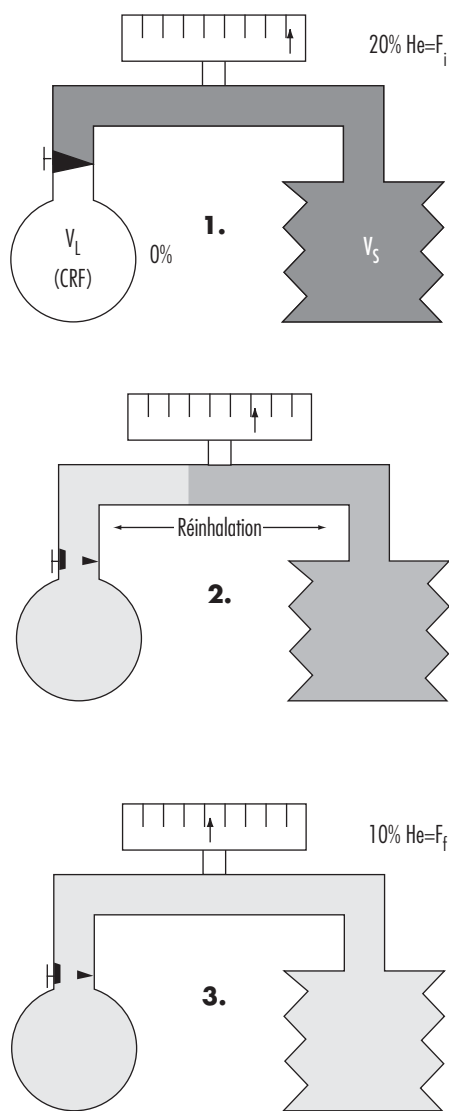
$$CRF = V_L = [(V_S \cdot F_i) / F_f] - V_S$$

où V_S est le volume du spiromètre (y compris le mélange gazeux ajouté dans l'appareil), V_L le volume pulmonaire, F_i la concentration initiale du gaz et F_f sa concentration finale.

Deux ou trois mesures de la CV permettent d'obtenir une valeur fiable de la capacité pulmonaire totale (la CPT, en litres). Les différents volumes pulmonaires sont indiqués dans la figure 10.8.

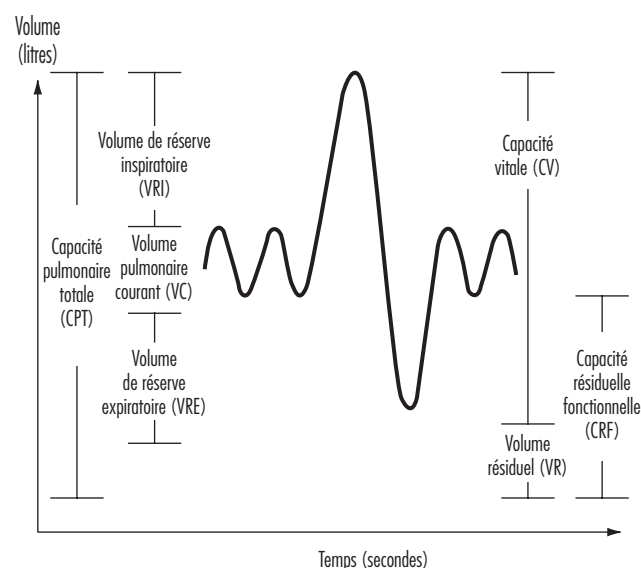
Le VR et la CRF augmentent avec l'âge, à la suite des modifications des propriétés élastiques des voies respiratoires. Dans le cas des maladies obstructives chroniques, on observe généralement des valeurs accrues du VR et de la CRF, tandis que la CV est diminuée. Cependant, chez les sujets dont certaines régions pulmonaires sont mal ventilées — par exemple les emphysema-teux —, la technique de la dilution gazeuse peut sous-estimer le VR, la CRF et la CPT, car le gaz indicateur ne peut communiquer avec les voies collapsées, si bien que la diminution de sa concentration sera exagérée.

Figure 10.7 • Schéma de principe du matériel servant à l'évaluation de la CPT selon la technique de dilution de l'hélium



Il est possible d'obtenir une mesure de l'occlusion des voies aériennes et de la distribution des gaz dans les poumons en une seule et même manœuvre par l'étude des variations de la concentration d'un gaz marqueur au cours d'un cycle ventilatoire unique (voir figure 10.9). Le matériel comporte un spiromètre relié à un ballonnet placé dans une enceinte et un enregistreur continu de la concentration d'azote. La manœuvre consiste en une inspiration forcée d'oxygène pur provenant du ballonnet. Au début de l'expiration, la concentration d'azote augmente par suite de la vidange de l'espace mort du sujet qui contient de l'oxygène pur. L'expiration se poursuit avec l'air provenant des voies respiratoires et des alvéoles. Enfin, l'air alvéolaire, qui contient de 20 à 40% d'azote, est expiré. Quand l'expiration de l'air provenant de la base des poumons augmente, la concentration d'azote augmente brusquement s'il y a occlusion des voies respiratoires dans les régions pulmonaires concernées (voir figure 10.9). Le volume au-delà du

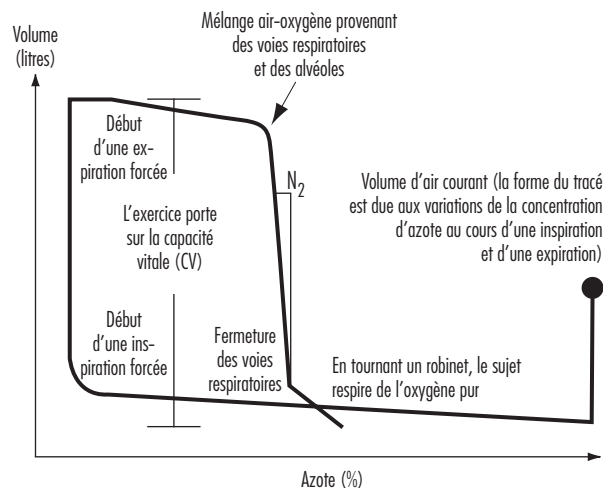
Figure 10.8 • Spirogramme illustrant les subdivisions de la capacité totale



VR, pour lequel les voies respiratoires se ferment au cours de l'expiration, est le volume de fermeture (VF), que l'on exprime généralement en pourcentage de la CV ($VF\%$). La distribution de l'air inspiré dans les poumons est exprimée par la pente du plateau alvéolaire ($\%N_2$ ou phase III, $\%N_2/l$). On l'obtient en divisant la différence de concentration de l'azote entre le point correspondant à 30% du volume d'air expiré et le point où se produit l'occlusion des voies respiratoires par le volume correspondant.

Le vieillissement de même que les troubles obstructifs chroniques entraînent une augmentation des valeurs du $VF\%$ et de la

Figure 10.9 • Représentation schématique du tracé de fermeture des voies respiratoires et de la pente du plateau alvéolaire ($\%N_2$)



phase III. Cependant, même les sujets sains n'ont pas une distribution homogène des gaz dans les poumons, ce qui se traduit par des valeurs légèrement élevées en phase III, c'est-à-dire de 1 à 2% N_2/l . On considère que les variables VF% et phase III reflètent les conditions régnant dans les voies respiratoires périphériques de petit calibre, d'un diamètre interne inférieur à 2 mm environ. Normalement, les voies respiratoires périphériques contribuent pour une petite partie (10 à 20%) à la résistance totale des voies aériennes. Des anomalies extrêmement importantes, qui ne sont pas décelables par les épreuves fonctionnelles respiratoires classiques, telles que la spirométrie dynamique, peuvent s'installer, par exemple à la suite d'une exposition à des substances irritantes de l'air présent dans les voies respiratoires périphériques. Cela semble indiquer que l'obstruction des voies respiratoires commence au niveau des voies aériennes de petit calibre. Les résultats de certaines études ont également signalé l'existence d'anomalies dans VF% et la phase III avant toute modification de la spirométrie statique ou dynamique. Ces anomalies précoces peuvent régner en cas d'arrêt de l'exposition aux agents dangereux.

Le facteur de transfert pulmonaire (mmol/min; kPa) est une expression de la capacité de diffusion du transport de l'oxygène dans les capillaires pulmonaires. Ce facteur peut être déterminé à l'aide de techniques utilisant des cycles respiratoires uniques ou multiples; on estime que c'est la technique du cycle ventilatoire unique qui convient le mieux aux études menées sur le terrain. On se sert du monoxyde de carbone (CO), car la pression de retour du CO est très basse dans le sang périphérique, à la différence de celle de l'oxygène. La fixation du CO est censée suivre un modèle exponentiel, et cette hypothèse peut être utilisée pour déterminer le facteur de transfert des poumons.

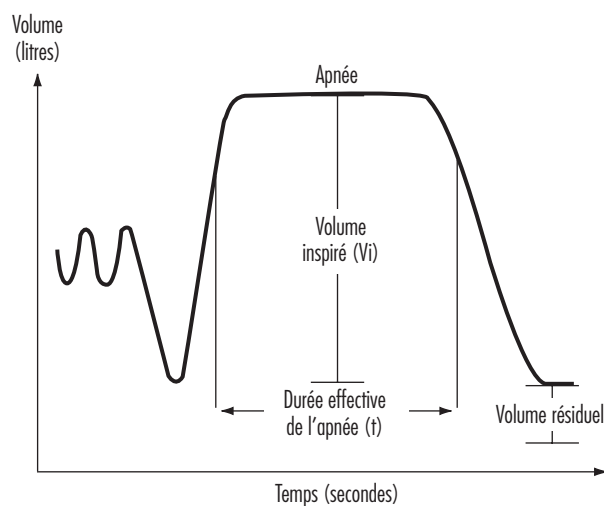
La détermination de TL_{CO} (facteur de transfert du CO) est réalisée grâce à une manœuvre ventilatoire comportant une expiration forcée, suivie d'une inspiration forcée d'un mélange gazeux formé de monoxyde de carbone, d'hélium, d'oxygène et d'azote. A une phase d'apnée succède une expiration forcée qui reflète le contenu de l'air alvéolaire (voir figure 10.10). L'hélium est utilisé pour déterminer le volume alvéolaire (V_A). En supposant que l'hélium et le CO ont la même dilution, il est possible de calculer la concentration initiale du CO avant le début de la diffusion. TL_{CO} se calcule grâce à l'équation ci-dessous, dans laquelle k dépend de la dimension des éléments, t est la durée effective d'apnée et \log est le logarithme de base 10. Le volume inspiré est V_i et les fractions F du CO et de l'hélium (He) sont désignées par i et a , respectivement pour l'air inspiré et l'air alvéolaire.

$$TL_{CO} = k V_i (F_{a,He}/F_{i,He}) \log (F_{i,CO} F_{a,He}/F_{a,CO} F_{i,He}) (t)^{-1}$$

La valeur de TL_{CO} dépendra d'un certain nombre de conditions — par exemple, la quantité d'hémoglobine disponible, le volume des alvéoles ventilées et des capillaires pulmonaires perfusés et le rapport ventilation/perfusion. Les valeurs de TL_{CO} s'abaissent avec l'âge et s'élèvent avec l'activité physique et quand les volumes pulmonaires sont augmentés. On observe une diminution de TL_{CO} en présence de syndromes restrictifs ou obstructifs.

La compliance (l/kPa) est une fonction, entre autres, de la propriété élastique des poumons. Les poumons ont une tendance intrinsèque à se rétracter, c'est-à-dire à collaber. La force nécessaire au maintien de l'expansion pulmonaire dépend de l'élasticité du tissu pulmonaire, de la tension superficielle au niveau des alvéoles et de la musculature bronchique. Par ailleurs, la paroi thoracique a tendance à se dilater jusqu'à des volumes pulmonaires dépassant la CRF de 1 à 2 litres. Pour les volumes pulmonaires supérieurs, une force doit être appliquée pour permettre une nouvelle expansion de la paroi thoracique. A la valeur de la CRF, la tendance des poumons à se rétracter est contrebalancée par la tendance du thorax à se dilater. C'est pourquoi on considère que la CRF correspond à la position de repos du poumon.

Figure 10.10 • Représentation schématique du tracé du facteur de transfert



La compliance pulmonaire est définie par le quotient de la variation du volume et de la pression transpulmonaire (c'est-à-dire la différence entre les pressions mesurées au niveau de la bouche — pression atmosphérique — et des poumons à la suite d'une manœuvre respiratoire). La mesure des pressions intrapulmonaires est délicate; on la remplace par la mesure de la pression intra-oesophagienne. Celle-ci est pratiquement la même que la pression intrapulmonaire; on la mesure à l'aide d'une fine sonde en polyéthylène munie d'un ballonnet couvrant les 10 derniers centimètres. Au cours des manœuvres inspiratoires et expiratoires, les variations de volume et de pression sont enregistrées respectivement au moyen d'un spiromètre et d'un manomètre. Lorsque les mesures sont effectuées pendant un cycle respiratoire normal, la compliance dynamique peut être mesurée. On obtient la compliance statique au cours d'une manœuvre de CV lente. Dans ce dernier cas, les mesures sont effectuées à l'aide d'un pléthysmographe et l'expiration est interrompue par intermittence au moyen d'un obturateur. Les mesures de la compliance sont cependant difficiles à effectuer lorsqu'on étudie les effets d'une exposition donnée sur la fonction respiratoire sur le terrain; c'est une technique qui convient mieux au laboratoire.

On observe une diminution de la compliance (c'est-à-dire une augmentation de l'élasticité) dans la fibrose. Les variations de pression nécessaires pour induire des variations de volume doivent alors être plus importantes. Par ailleurs, on observe une compliance élevée, par exemple dans l'emphysème, à la suite d'une disparition de tissu élastique et, par conséquent, d'une diminution de l'élasticité pulmonaire.

La résistance des voies respiratoires dépend essentiellement du rayon et de la longueur des voies aériennes, mais aussi de la viscosité de l'air. Cette résistance (R_L en (kPa/l)/s) peut être déterminée à l'aide d'un spiromètre, d'un manomètre et d'un pneumotachographe (pour mesurer le débit). Les mesures peuvent également s'effectuer à l'aide d'un pléthysmographe qui permet d'enregistrer les variations de débit et de pression au cours des épreuves de respiration rapide. L'administration d'un médicament destiné à provoquer une bronchoconstriction permet d'identifier les sujets sensibles grâce à l'hyperréactivité de leurs voies respiratoires. Les asthmatiques présentent généralement des valeurs de R_L plus élevées.

Les effets aigus et chroniques de l'exposition professionnelle sur la fonction respiratoire

La mesure de la fonction respiratoire permet de déceler l'effet d'une exposition professionnelle sur les poumons. Les examens effectués lors de l'embauche ne devraient pas être utilisés pour exclure des candidats à un emploi; en effet, la fonction pulmonaire de sujets sains varie énormément et il est difficile de fixer une limite en deçà de laquelle il est admis avec certitude que le poumon est malade. Une autre raison est que l'environnement professionnel devrait être d'une qualité suffisante pour permettre même aux sujets présentant de légers troubles fonctionnels respiratoires de travailler dans de bonnes conditions.

Les troubles pulmonaires chroniques chez des sujets professionnellement exposés peuvent être décelés de différentes façons. Les techniques d'exploration pulmonaire sont conçues pour déterminer les effets antérieurs à la mesure et les résultats ne peuvent guère servir à déterminer comment empêcher une dégradation fonctionnelle ultérieure. C'est pourquoi on procède volontiers à une comparaison des valeurs réellement mesurées chez les sujets exposés avec les valeurs de la fonction respiratoire obtenues dans une population de référence exempte de toute exposition professionnelle. Les sujets témoins peuvent être recrutés dans les mêmes entreprises, à proximité de celles-ci ou dans la même ville.

On a eu recours également à l'analyse multidimensionnelle dans certaines études pour évaluer les écarts entre les sujets exposés et des témoins non exposés ayant des caractéristiques similaires. Les valeurs de la fonction respiratoire chez les sujets exposés peuvent aussi être normalisées grâce à une équation de référence basée sur les valeurs de cette fonction chez les sujets non exposés.

Une autre méthode consiste à étudier la différence entre les valeurs de la fonction respiratoire chez des travailleurs exposés et non exposés après ajustement en fonction de l'âge et de la taille à l'aide de valeurs de référence externes, déterminées au moyen d'une équation prédictive basée sur des sujets sains. On peut aussi apparier la population de référence aux sujets exposés selon l'appartenance ethnique, le sexe, l'âge, la taille et le tabagisme afin d'atténuer l'effet des divers facteurs susceptibles d'agir sur la fonction pulmonaire.

Le problème demeure cependant de décider si une diminution de la fonction respiratoire est suffisamment importante pour être jugée pathologique quand on utilise des valeurs de référence externes. Bien que les instruments employés soient portables et relativement simples, il convient de prêter attention à la sensibilité des méthodes choisies pour déceler de petites anomalies des voies respiratoires et des poumons, ainsi qu'à la possibilité de combiner différentes techniques. Certaines observations indiquent que les sujets ayant des troubles respiratoires tels qu'une dyspnée d'effort présentent davantage de risques de déclin rapide de leur fonction pulmonaire. La présence de symptômes respiratoires est donc importante et ne devrait pas être négligée.

Le sujet peut également être suivi à l'aide d'examens spirométriques réalisés par exemple annuellement pendant un certain nombre d'années. Les résultats serviront d'avertissement quant à l'évolution de la maladie. Cette méthode a cependant des limites, car elle demande beaucoup de temps et la fonction pulmonaire pouvait être déjà altérée de manière définitive au moment où une anomalie a été constatée. Son application ne doit donc pas décourager la mise en place de moyens techniques destinés à réduire les concentrations dangereuses de polluants atmosphériques.

Enfin, les effets chroniques sur la fonction respiratoire peuvent aussi être étudiés en analysant pendant un certain nombre d'années les variations individuelles de cette fonction respiratoire chez des sujets exposés et non exposés. Cette conception d'étude longitudinale offre l'avantage d'éliminer la variabilité d'un sujet à l'autre, mais son application est coûteuse en temps et en argent.

Les sujets sensibles peuvent également être recherchés en comparant leur fonction respiratoire avec et sans exposition au cours de leur travail. Pour réduire autant que possible les éventuels effets des variations circadiennes, on procède aux mesures à la même heure de la journée pendant une exposition et à un moment sans exposition. L'absence d'exposition peut être réalisée, par exemple, en transférant de temps en temps le sujet dans une zone non contaminée ou en lui faisant porter un appareil de protection respiratoire pendant toute la durée de son poste de travail; dans certains cas, on peut procéder aux mesures de la fonction respiratoire dans l'après-midi d'un jour de repos du travailleur.

Les effets transitoires, mais répétés, posent un problème particulier, car ils peuvent aboutir à des effets chroniques. Une altération transitoire aiguë de la fonction respiratoire peut non seulement être un indice d'exposition biologique, mais aussi un facteur pronostique d'une altération fonctionnelle respiratoire chronique. L'exposition à des polluants atmosphériques peut entraîner des effets aigus détectables sur la fonction respiratoire, même si les concentrations moyennes des polluants en question sont inférieures aux limites admissibles. Il faut alors se demander si ces effets sont réellement néfastes à long terme. Il est difficile de répondre directement à cette question, en particulier parce que la pollution atmosphérique dans les lieux de travail a une composition souvent complexe et parce que l'exposition ne peut être définie par la concentration moyenne de chaque substance. L'effet d'une exposition professionnelle tient également en partie à la sensibilité du sujet. Ainsi, certains sujets réagiront plus tôt ou davantage que d'autres. On ne connaît cependant pas bien les mécanismes physiopathologiques sous-tendant les altérations transitoires aiguës de la fonction respiratoire. Il n'en reste pas moins que les réactions indésirables à l'exposition à un polluant atmosphérique irritant constituent une mesure objective, contrairement aux manifestations subjectives que sont les symptômes de diverses origines.

L'avantage d'une détection des anomalies précoces des voies respiratoires et des poumons provoquées par les polluants atmosphériques dangereux est évident: l'exposition prédominante peut être réduite afin de prévenir des affections plus graves. Dans ce contexte, un objectif important est donc d'utiliser la mesure des effets aigus transitoires sur la fonction respiratoire comme un système d'alarme sensible et précoce, quand on étudie des groupes de travailleurs sains.

La surveillance des agents irritants

Les signes d'irritation sont l'un des principaux critères utilisés pour établir les limites d'exposition. Il n'est cependant pas certain que le respect d'une limite d'exposition basée sur l'irritation puisse protéger efficacement contre l'apparition d'effets irritants. Il faut tenir compte du fait qu'une limite d'exposition à un polluant atmosphérique comporte généralement deux volets au moins: une valeur moyenne pondérée dans le temps (TWAL) et une limite d'exposition à court terme (STEL), ou tout au moins des règles en cas de dépassement de la valeur moyenne d'exposition, à savoir des «limites d'excursion». Dans le cas de substances fortement irritantes telles que le dioxyde de soufre, l'acroléine ou le phosgène, il est important de limiter la concentration, même pendant de très courtes périodes; on fixe donc généralement des limites d'exposition professionnelle sous la forme de valeurs plafonds, avec une période d'échantillonnage aussi brève que le permettent les dispositifs de mesure.

Des limites moyennes d'exposition pondérées dans le temps et valables pour une journée de travail de huit heures, combinées à des règles en cas de dépassement de ces moyennes, sont, pour la plupart des substances, fournies dans la liste des valeurs seuils (TLV) de la Conférence américaine des hygiénistes industriels

gouvernementaux (American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)). La liste des TLV de 1993-94 renferme le texte suivant relatif aux fluctuations (limites d'excursion) admissibles au-delà des limites :

Pour l'immense majorité des substances ayant une TLV-TWA, on ne dispose d'aucune donnée toxicologique suffisante pour garantir une limite d'exposition à court terme. Néanmoins, les dépassements de la TLV-TWA doivent être contrôlés, même si la TWA pour un poste de huit heures reste dans les limites recommandées.

Les mesures de l'exposition à des polluants atmosphériques connus et leur comparaison avec des limites d'exposition bien documentées devraient être effectuées systématiquement. Il existe cependant de nombreuses situations dans lesquelles la détermination du respect des limites d'exposition ne suffit pas, notamment dans les circonstances suivantes :

1. quand la valeur limite est trop élevée pour protéger contre l'irritation;
2. quand l'agent irritant est inconnu;
3. quand l'agent irritant est un mélange complexe et que l'on ne connaît pas d'indicateur approprié.

Comme nous l'avons mentionné plus haut, la mesure des effets aigus transitoires sur la fonction respiratoire peut servir dans ces cas d'avertissement d'un risque de surexposition à des agents irritants.

Dans les cas 2) et 3), les effets aigus transitoires sur la fonction respiratoire peuvent également servir à tester l'efficacité des mesures de prévention visant à réduire l'exposition à la pollution de l'air ou dans des études scientifiques, par exemple pour rattacher des effets biologiques à des composants de polluants atmosphériques. Un certain nombre d'exemples suivent, dans lesquels les effets aigus transitoires sur la fonction respiratoire ont été étudiés avec succès en médecine du travail.

Les études des effets aigus transitoires sur la fonction respiratoire

On a signalé, vers la fin de 1950, une altération transitoire de la fonction respiratoire, d'origine professionnelle, au cours d'un poste de travail chez des travailleurs de l'industrie du coton. Par la suite, plusieurs auteurs ont décrit des altérations aiguës transitoires d'origine professionnelle parmi les travailleurs du chanvre et du textile, les mineurs de charbon, les travailleurs exposés au diisocyanate de toluylène, les sapeurs-pompiers, les travailleurs de l'industrie du caoutchouc, les mouleurs et les noyauteurs, les soudeurs, les farteurs de skis, les travailleurs exposés aux poussières organiques et aux agents irritants des peintures à l'eau.

Dans plusieurs cas, cependant, les mesures effectuées avant et après l'exposition — généralement pendant un poste de travail — n'ont pas permis de déceler d'effets aigus, malgré l'intensité de l'exposition. Cela est dû probablement à l'effet des variations circadiennes normales, surtout en ce qui concerne les variables de la fonction respiratoire dépendant du calibre des voies aériennes. La diminution transitoire de ces variables doit donc être supérieure à la variation circadienne normale pour pouvoir être décelée. Toutefois, il est possible de contourner la difficulté en mesurant chaque fois la fonction respiratoire au même moment de la journée. En employant le sujet exposé comme son propre témoin, il est possible de réduire encore la variation interindividuelle. Cette formule a été appliquée à des soudeurs et, bien que l'écart moyen entre les valeurs de la CVF chez les sujets exposés et non exposés ait été inférieur à 3% chez 15 soudeurs, cet écart a été significatif dans l'intervalle de confiance à 95% avec une puissance supérieure à 99%.

Les effets transitoires réversibles sur les poumons peuvent servir d'indice d'exposition à des polluants irritants complexes. Dans l'étude citée plus haut, les particules présentes dans l'environnement professionnel ont joué un rôle majeur dans les effets irritants sur les voies respiratoires et les poumons. Ces particules ont été captées grâce à un appareil de protection respiratoire à filtre monté sur le casque de soudage. Les résultats ont montré que les effets sur les poumons étaient dus aux particules présentes dans les fumées de soudage et que le problème pouvait être résolu au moyen d'un filtre particulaire.

L'exposition aux gaz d'échappement des moteurs diesel entraîne également des effets irritants mesurables sur les poumons, qui se traduisent par une altération transitoire aiguë de la fonction respiratoire. Le montage de filtres mécaniques sur les tuyaux d'échappement des camions utilisés par des dockers pour des opérations de transbordement a permis d'atténuer les troubles subjectifs et de réduire l'altération transitoire aiguë de la fonction respiratoire observée en l'absence de filtration. Cela confirme que la présence de particules dans l'environnement professionnel joue un rôle primordial dans l'irritation des voies respiratoires et des poumons et qu'il est possible d'évaluer cet effet irritant en mesurant les brusques variations des paramètres de la fonction respiratoire.

La multiplicité des expositions professionnelles et les modifications continues du milieu de travail peuvent rendre difficile l'identification d'une relation causale avec les différents agents présents dans ce milieu. Le scénario de l'exposition dans les scieries illustre parfaitement cette difficulté. On ne peut (notamment pour des raisons économiques) mesurer l'exposition à tous les agents possibles (terpènes, poussière, moisissures, bactéries, endotoxines, mycotoxines, etc.) dans cet environnement. Une méthode envisageable consiste à suivre longitudinalement l'évolution de la fonction respiratoire. Dans le cadre d'une étude portant sur des travailleurs occupés dans des scieries, faisant l'éboutage du bois, la fonction respiratoire a été étudiée au début et à la fin d'une semaine de travail, et aucune anomalie statistiquement significative n'a été mise en évidence. Cependant, une étude de suivi réalisée quelques années plus tard a révélé que les travailleurs chez lesquels on avait observé une altération quantitative de la fonction respiratoire au cours de la semaine de travail considérée étaient également atteints à long terme de troubles fonctionnels respiratoires. C'est peut-être un signe qu'il est possible d'identifier les sujets vulnérables en mesurant les variations des paramètres fonctionnels respiratoires tout au long d'une semaine de travail.

LES MALADIES RESPIRATOIRES DUES AUX AGENTS IRRITANTS ET AUX SUBSTANCES CHIMIQUES TOXIQUES

David L.S. Ryon et William N. Rom

La présence d'agents irritants sur les lieux de travail peut être désagréable ou gênante; elle peut aussi être à l'origine d'une atteinte au moral ou d'une baisse de productivité. Certaines expositions sont franchement dangereuses, voire mortelles. Dans tous les cas, les troubles causés au niveau des voies respiratoires par les agents irritants et les substances toxiques inhalées ne sont pas rares et de nombreux travailleurs sont confrontés quotidiennement au risque d'expositions de cette nature. Ces agents et ces

substances peuvent être nocifs de très nombreuses façons, et l'importance des lésions qu'ils provoquent est extrêmement variable en fonction du degré d'exposition et des propriétés biochimiques de l'agent inhalé. Ils se caractérisent cependant tous par l'absence de spécificité, c'est-à-dire qu'à partir d'un certain niveau d'exposition ils constituent une menace pour la santé de pratiquement toutes les personnes exposées.

D'autres substances inhalées peuvent n'entraîner des troubles respiratoires que chez des sujets sensibles; la meilleure technique consiste à les traiter comme des affections d'origine allergique ou immunologique. Certains composés, comme les isocyanates, les anhydrides d'acides et les résines époxy, peuvent se comporter en fortes concentrations non seulement comme des agents irritants non spécifiques, mais ils peuvent aussi prédisposer certains sujets à une sensibilisation allergique. A très faible concentration, cependant, ces mêmes composés provoquent l'apparition de symptômes respiratoires chez les sujets sensibilisés.

Les agents irritants pour les voies respiratoires comprennent des substances qui, après avoir été inhalées, provoquent une inflammation des dites voies. Les lésions peuvent affecter les voies respiratoires supérieures et inférieures. L'inflammation aiguë du parenchyme pulmonaire, qui se manifeste notamment dans le cas de la pneumopathie chimique ou de l'œdème pulmonaire non cardiogénique, est plus dangereuse. Les substances susceptibles d'induire des lésions parenchymateuses sont considérées comme toxiques. De nombreuses substances chimiques toxiques inhalées peuvent, elles aussi, irriter les voies respiratoires; elles se signalent à l'attention par leur odeur désagréable, une irritation nasopharyngée et de la toux. La plupart des agents irritants pour les voies respiratoires sont également toxiques pour le parenchyme pulmonaire quand ils sont inhalés à fortes doses. Après avoir été inhalées, de nombreuses substances peuvent passer dans le sang et avoir ainsi des effets systémiques toxiques, sans léser nécessairement les poumons; c'est le cas, par exemple, du plomb, du monoxyde de carbone et de l'acide cyanhydrique. On observe normalement une légère inflammation pulmonaire dans les *fièvres d'inhalation* (syndrome toxique des poussières organiques, fièvre des métaux, fièvre des polymères, etc.). Des lésions graves des poumons surviennent en cas d'exposition importante à des substances toxiques comme le cadmium et le mercure.

Les propriétés physiques des substances inhalées permettent de prévoir leur site de déposition, c'est-à-dire le niveau auquel les substances irritantes causeront des troubles. Les particules de grande taille (10 à 20 µm) se déposent dans le nez et les voies respiratoires supérieures, les particules plus petites (5 à 10 µm) dans la trachée et les bronches, tandis que les particules inférieures à 5 µm peuvent parvenir jusqu'aux alvéoles. Celles de moins de 0,5 µm sont si petites qu'elles se comportent comme des gaz. La déposition des gaz toxiques dépend de leur solubilité: un gaz hydrosoluble sera adsorbé par la muqueuse humide des voies respiratoires supérieures, tandis que les gaz moins solubles se déposeront, de façon plus erratique, dans n'importe quelle partie de l'arbre respiratoire.

Les agents irritants respiratoires

Ces agents, après avoir été inhalés, entraînent une inflammation non spécifique des poumons. Leur appellation chimique, leurs sources d'exposition, leurs principales propriétés physiques et autres, ainsi que les lésions qu'ils provoquent, sont récapitulées au tableau 10.3. Les gaz irritants ont tendance à être plus solubles dans l'eau que les gaz plus toxiques pour le parenchyme pulmonaire. Les fumées toxiques dont le seuil d'irritation est élevé sont particulièrement dangereuses, car on les respire sans éprouver les sensations désagréables qui servent généralement de signal d'alarme.

La nature et l'intensité de la réaction à un agent irritant dépendent des propriétés physiques du gaz ou de l'aérosol, de sa concentration, de la durée d'exposition et d'autres variables encore telles que la température ou l'humidité ambiantes et la présence d'agents pathogènes ou d'autres gaz (Man et Hulbert, 1988). Des facteurs propres à l'hôte, tels que l'âge (Cabral-Anderson, Evans et Freeman, 1977; Evans, Cabral-Anderson et Freeman, 1977), l'exposition antérieure (Tyler, Tyler et Last, 1988), la concentration en antioxydants (McMillan et Boyd, 1982) et la présence d'une infection, peuvent avoir une influence sur les anomalies pathologiques constatées. Cette multiplicité de facteurs rend difficile l'étude systématique des effets pathogènes des irritants respiratoires.

Les substances irritantes les mieux connues sont celles qui provoquent des lésions par oxydation. C'est le cas de la plupart des agents irritants inhalés (dont les principaux polluants) qui agissent individuellement par oxydation ou donnent naissance à des composés qui exercent une action du même type. La plupart des fumées de métaux sont en fait des oxydes du métal chauffé; ces oxydes provoquent des lésions oxydatives. Les agents oxydants lésent essentiellement les cellules en induisant une peroxydation des lipides, mais d'autres mécanismes peuvent être impliqués. Au niveau cellulaire, on observe d'abord une disparition relativement spécifique des cellules ciliées de l'épithélium respiratoire et des cellules épithéliales alvéolaires de type I, avec rupture ultérieure des ponts unissant les cellules épithéliales (Man et Hulbert, 1988; Gordon, Salano et Kleinerman, 1986; Stephens et coll., 1974). Il en résulte des lésions sous-épithéliales et sous-muqueuses, accompagnées d'une stimulation des fibres musculaires lisses et des terminaisons nerveuses sensitives afférentes parasympathiques qui provoquent une bronchoconstriction (Holgate, Beasley et Twentyman, 1987; Boucher, 1981) entraînant une réponse inflammatoire (Hogg, 1981) et la libération, par les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, de médiateurs qui causent d'autres lésions oxydatives (Castleman et coll., 1980). Les pneumocytes de type II et les cellules cuboïdes servent de cellules-souches pour la réparation (Keenan, Combs et McDowell, 1982; Keenan, Wilson et McDowell, 1983).

D'autres mécanismes de formation de lésions pulmonaires par oxydation peuvent également intervenir, surtout à la suite d'une lésion affectant la couche épithéliale protectrice et provoquant une réponse inflammatoire. Les mécanismes les plus courants sont indiqués au tableau 10.4.

Les travailleurs exposés à de faibles concentrations d'irritants respiratoires peuvent présenter des symptômes infracliniques, à savoir des irritations des muqueuses qui provoquent larmoiement, mal de gorge, rhinorrhée et toux. En cas d'exposition plus sévère, la sensation d'essoufflement qui s'ajoute à ces divers symptômes incite généralement l'intéressé à consulter un médecin. Il est important de bien interroger le patient sur ses antécédents médicaux pour déterminer la nature probable de l'exposition, son degré et sa durée. Les signes d'œdème laryngé, raucité de la voix et stridor, entre autres, doivent être recherchés, et l'examen des poumons doit porter sur les signes d'atteinte des voies respiratoires inférieures et du parenchyme. Il est important pour la conduite à tenir à court terme de disposer d'une évaluation de l'état des voies respiratoires et de la fonction pulmonaire, ainsi que d'une radiographie thoracique. Il peut être indiqué d'effectuer une laryngoscopie dans le cadre du bilan respiratoire.

En cas de menace pour les voies respiratoires, le patient devrait être intubé et placé sous assistance ventilatoire. Les patients présentant des signes d'œdème laryngé devraient être gardés en observation pendant douze heures au moins jusqu'à ce que l'on soit sûr que ces signes ont disparu d'eux-mêmes. Le bronchospasme doit être traité avec des α -agonistes et, en cas d'échec, avec des corticoïdes intraveineux. La muqueuse buccale ou oculaire irritée

Tableau 10.3 • Agents irritants respiratoires (récapitulatif)

Substance chimique	Sources d'exposition	Principales propriétés	Lésions produites	Limite d'exposition à court terme; 15 minutes maximum (ppm)
Acétaldéhyde	Plastiques, industrie du caoutchouc synthétique; produits de combustion	Pression de vapeur élevée; grande hydrosolubilité	Lésions des voies aériennes supérieures; rares cas d'œdème pulmonaire retardé	
Acide acétique, acides organiques	Industries chimique et électronique; produits de combustion	Solubilité dans l'eau	Lésions des yeux et des voies aériennes supérieures	
Acide chlorhydrique	Affinage des métaux, fabrication de caoutchouc et de composés organiques, produits photographiques	Très grande solubilité dans l'eau	Inflammation des yeux et des voies aériennes supérieures, inflammation des voies aériennes inférieures uniquement en cas d'exposition massive	100
Acide chromique (Cr(VI))	Soudage, galvanoplastie	Irritant hydrosoluble; sensibilisant allergique	Inflammation et ulcération nasale, rhinite, pneumopathie en cas d'exposition massive	
Acide fluorhydrique	Catalyseur chimique, pesticides, blanchiment, soudage, gravure	Oxydant très hydrosoluble, puissant et rapide; abaisse la calcémie en cas d'exposition massive	Inflammation des yeux et des voies aériennes supérieures, trachéo-bronchite et pneumonie en cas d'exposition massive	20
Acide sélénhydrique	Affinage du cuivre, production d'acide sulfurique	Soluble dans l'eau; l'exposition aux composés sélénés provoque une haleine alliagée	Inflammation des yeux et des voies aériennes supérieures, œdème pulmonaire retardé	
Acroléine	Fabrication des plastiques, des textiles et des produits pharmaceutiques; produits de combustion	Pression de vapeur élevée, hydrosolubilité moyenne, irritant puissant	Lésions diffuses des voies aériennes et du parenchyme pulmonaire	
Ammoniac	Fabrication des engrais, des aliments pour animaux, des produits chimiques et pharmaceutiques	Gaz alcalin, très grande hydrosolubilité	Essentiellement brûlures des yeux et des voies aériennes supérieures; l'exposition massive peut entraîner une bronchectasie	500
Anhydrides d'acides	Industries chimique, des peintures et des plastiques; composants des résines époxydes	Hydrosolubilité, réactivité élevée; peuvent provoquer une sensibilisation allergique	Lésions des yeux et des voies aériennes supérieures, bronchospasme, hémorragies pulmonaires après une exposition massive	
Béryllium	Alliages (avec le cuivre), produits céramiques; électronique; industrie aérospatiale et pièces de réacteurs nucléaires	Métal irritant; se comporte aussi comme un antigène pour favoriser une réponse granulomateuse à long terme	Lésions aiguës des voies aériennes supérieures, trachéo-bronchite, pneumonie chimique	25 µg/m ³
Boranes (diborane)	Carburants pour avions; fabrication de fongicides	Gaz hydrosoluble	Lésions des voies aériennes supérieures, pneumonie en cas d'exposition massive	
Bromure d'hydrogène	Raffinage du pétrole		Lésions des voies aériennes supérieures, pneumonie en cas d'exposition massive	
Bromure de méthyle	Réfrigération; fumigants	Gaz moyennement soluble	Lésions des voies aériennes supérieures et inférieures, pneumonie, dépression du SNC et convulsions	
Cadmium	Alliages avec le zinc et le plomb, galvanoplastie, accumulateurs, insecticides	Effets aériennes aigus et chroniques	Trachéo-bronchite, œdème pulmonaire (apparition souvent retardée de 24-48 heures); l'exposition chronique induit des lésions inflammatoires et un emphysème	100

Suite au verso.

Tableau 10.3 • Agents irritants respiratoires (récapitulatif)

Substance chimique	Sources d'exposition	Principales propriétés	Lésions produites	Limite d'exposition à court terme; 15 minutes maximum (ppm)
Chlore	Blanchiment, production de composés chlorés, nettoyants domestiques	Hydrosolubilité moyenne	Inflammation des voies aériennes supérieures et inférieures, pneumonie et œdème pulmonaire non cardiogénique	5-10
Chloro-acétophénone	Gaz lacrymogène	Les propriétés irritantes sont utilisées pour la neutralisation de manifestations; agent alkylant	Inflammation des yeux et des voies aériennes supérieures; lésions des voies aériennes inférieures et du parenchyme pulmonaire en cas d'exposition massive	1-10
α -Chlorobenzylidène-malononitrile	Gaz lacrymogène	Les propriétés irritantes sont utilisées pour la neutralisation de manifestations	Inflammation des yeux et des voies aériennes supérieures; lésions des voies aériennes inférieures en cas d'exposition massive	
Chlorométhyl-éthers	Solvants, utilisés pour la fabrication d'autres composés organiques		Irritation des voies aériennes supérieures et inférieures; également cancérigène pour l'appareil respiratoire	
Chloropicrine	Fabrication de produits chimiques, notamment de fumigènes	Gaz de combat au cours de la première guerre mondiale	Inflammation des voies aériennes supérieures et inférieures	15
Chlorure de zinc	Grenades fumigènes, obus d'artillerie	Plus toxique que l'oxyde de zinc	Irritation des voies aériennes supérieures et inférieures, fièvre, pneumonie d'apparition retardée	200
Chlorures phosphoriques	Fabrication de composés organiques chlorés, de colorants et d'additifs pour l'essence	Forment de l'acide phosphorique et de l'acide chlorhydrique au contact des surfaces muqueuses	Inflammation des yeux et des voies aériennes supérieures	10 mg/m ³
Cobalt	Alliages à haute température, aimants permanents, outils en métal dur (avec le carbure de tungstène)	Agent irritant non spécifique; sensibilisant allergique	Bronchospasme aigu ou pneumonie; l'exposition chronique peut induire une fibrose pulmonaire	
Dioxyde d'azote	Silos de stockage de céréales, fabrication d'engrais, soudage à l'arc, produits de combustion	Très peu soluble dans l'eau; gaz brun en concentration élevée	Inflammation des yeux et des voies aériennes supérieures et inférieures, œdème pulmonaire non cardiogénique, bronchiolite d'apparition retardée	50
Dioxyde de sélénium	Affinage du cuivre et du nickel, chauffage d'alliages au sélénium	Vésicant puissant; forme de l'acide sélénieux (H ₂ SeO ₃) sur les surfaces muqueuses	Inflammation des yeux et des voies aériennes supérieures, œdème pulmonaire en cas d'exposition massive	
Dioxyde de soufre	Raffinage du pétrole, production de pâte à papier, installations réfrigérées, fabrication de sulfite de sodium	Gaz fortement soluble dans l'eau	Inflammation des voies aériennes supérieures, bronchoconstriction, pneumonie en cas d'exposition massive	100
Formaldéhyde	Fabrication de mousses isolantes, contreplaqués, textiles, papier, engrais, résines; embaumement; produits de combustion	Très grande hydrosolubilité, métabolisme rapide; agit essentiellement en stimulant les nerfs sensitifs; sensibilisation possible	Irritation des yeux et des voies aériennes supérieures; bronchospasme en cas de forte exposition; dermatite de contact en cas de sensibilisation	3
Hexafluorure d'uranium	Décapage de revêtements métalliques, étanchéité de planchers, peintures en spray	Toxicité probablement due aux ions chlorure	Inflammation des voies aériennes supérieures et inférieures, bronchospasme, pneumonie	
Hydruure de lithium	Alliages, céramiques, électronique, catalyseurs chimiques	Faible solubilité, réactivité élevée	Pneumonie, œdème pulmonaire non cardiogénique	
Isocyanates	Production de polyuréthanes; peintures; herbicides et insecticides; meubles stratifiés, émaillage, application d'élastomères	Composés organiques de faible masse moléculaire, irritants; provoquent une sensibilisation chez les sujets sensibles	Inflammation des yeux et des voies aériennes supérieures et inférieures; asthme; pneumonie par hypersensibilité chez les sujets déjà sensibilisés	0,1

Tableau 10.3 • Agents irritants respiratoires (récapitulatif)

Substance chimique	Sources d'exposition	Principales propriétés	Lésions produites	Limite d'exposition à court terme; 15 minutes maximum (ppm)
Mercure	Electrolyse, extraction des minerais et des amalgames, fabrication de composants électroniques	Pas de symptômes respiratoires en cas d'exposition chronique à de faibles concentrations	Inflammation des yeux et de l'appareil respiratoire, pneumonie, effets sur le SNC et le rein et effets systémiques	1,1 mg/m ³
Moutardes à l'azote; moutardes au soufre	Gaz de combat vésicants	Provoquent des lésions graves; propriétés vésicantes	Inflammation des yeux et de l'ensemble des voies aériennes, pneumonie	20 mg/m ³ (N) 1 mg/m ³ (S)
Nickel-carbonyle	Affinage du nickel, galvanoplastie, réactifs chimiques	Toxique puissant	Irritation des voies aériennes inférieures, pneumonie, effets toxiques systémiques retardés	8 µg/m ³
Oxyde de calcium, hydroxyde de calcium	Chaux, photographie, tannage, insecticides	Causticité modérée; toxicité à très hautes doses seulement	Inflammation des voies aériennes supérieures et inférieures, pneumonie	
Ozone	Soudage à l'arc, photocopieuses, blanchiment du papier	Gaz d'odeur sucrée, solubilité modérée dans l'eau	Inflammation des voies aériennes supérieures et inférieures; les asthmatiques sont plus sensibles	1
Pentaoxyde de vanadium	Nettoyage de citernes de fuel, métallurgie		Symptômes affectant les yeux et les voies aériennes supérieures et inférieures	70
Phosgène	Fabrication de pesticides et d'autres produits chimiques, soudage à l'arc, décapage des peintures	Faiblement soluble dans l'eau; à faibles concentrations, n'irrite pas les voies aériennes	Inflammation des voies aériennes supérieures et pneumonie; à faibles concentrations, œdème pulmonaire retardé	2
Styrène	Fabrication de polystyrène et de résines, polymères	Irritant puissant	Inflammation des yeux, des voies aériennes supérieures et inférieures, troubles neurologiques	600
Sulfures phosphoriques	Production d'insecticides, agents d'ignition, allumettes		Inflammation des yeux et des voies aériennes supérieures	
Tétrachlorure de titane	Colorants, pigments, fumigènes	Les ions chlorure forment du HCl sur les muqueuses	Lésions des voies aériennes supérieures	
Tétrachlorure de zirconium	Pigments, catalyseurs	Toxicité liée aux ions chlorure	Irritation des voies aériennes supérieures et inférieures, pneumonie	
Tétraoxyde d'osmium	Affinage du cuivre, alliages avec l'iridium, catalyseur de la synthèse des stéroïdes et synthèse de l'ammoniac	L'osmium métallique est inerte; le tétraoxyde apparaît par chauffage dans l'air	Irritation grave des yeux et des voies aériennes supérieures; lésions rénales transitoires	1 mg/m ³
Trichlorure d'antimoine, pentachlorure d'antimoine	Alliages, catalyseurs organiques	Faible solubilité; lésions probablement dues à l'ion halogénure	Pneumonie; œdème pulmonaire non cardiogénique	

D'après Sheppard, 1988; Graham, 1994; Rom, 1992; Blanc et Schwartz, 1994; Nemery, 1990; Skornik, 1988.

doit être soigneusement irriguée. Les patients présentant des râles sous-crépitations à l'auscultation ou des anomalies radiologiques devraient être hospitalisés pour surveillance en raison du risque de pneumopathie ou d'œdème pulmonaire. Il existe un risque de surinfection bactérienne chez ces patients, mais l'antibioprophylaxie n'a pas fait la preuve de son efficacité.

Presque tous les patients ayant survécu à l'agression initiale guérissent complètement après une exposition aux agents irritants. Les risques de séquelles à long terme sont plus probables en cas de lésion initiale grave. On parle de *syndrome de dysfonction réactive des voies aériennes* ou *asthme induit par les irritants* (Reactive

Airways Dysfunction Syndrome (RADS)) lorsque les symptômes asthmatiformes persistent après une exposition aiguë à des agents irritants respiratoires (Brooks, Weiss et Bernstein, 1985).

On pense que cet état est la conséquence d'une persistance de l'inflammation, avec diminution de la perméabilité des cellules épithéliales ou diminution du seuil de conductance des terminaisons nerveuses sous-épithéliales.

L'exposition à des concentrations élevées de bases ou d'acides est susceptible de provoquer des brûlures des voies respiratoires supérieures et inférieures qui peuvent devenir chroniques. On sait que l'ammoniac provoque des bronchectasies (Kass et coll., 1972);

Tableau 10.4 • Mécanismes des lésions pulmonaires provoquées par des substances inhalées

Mécanisme lésionnel	Exemples de substances	Lésions
Oxydation	Ozone, dioxyde d'azote, dioxyde de soufre, chlore, oxydes	Lésions dispersées des voies aériennes, avec augmentation de la perméabilité et exposition des terminaisons nerveuses; disparition des cils des cellules ciliées; nécrose des pneumocytes de type I; formation de radicaux libres, puis liaison protéique et peroxydation des lipides
Formation d'acides	Dioxyde de soufre, chlore, halogénures	Le gaz se dissout dans l'eau pour former un acide qui altère les cellules épithéliales par un mécanisme d'oxydation; action prédominant au niveau des voies aériennes supérieures
Formation de bases	Ammoniac, oxyde de calcium, hydroxydes	Le gaz se dissout dans l'eau en formant une solution alcaline susceptible d'entraîner une liquéfaction tissulaire; lésions prédominant au niveau des voies aériennes supérieures; atteinte des voies aériennes inférieures en cas d'exposition massive
Liaison avec les protéines	Formaldéhyde	Les réactions avec les acides aminés génèrent des produits intermédiaires toxiques et des lésions des cellules épithéliales
Stimulation des nerfs afférents	Ammoniac, formaldéhyde	La stimulation directe des terminaisons nerveuses provoque des symptômes
Antigénicité	Platine, anhydrides d'acides	Les molécules de faible masse moléculaire se comportent comme des haptènes chez les sujets sensibilisés
Stimulation des réponses immunitaires de l'hôte	Oxydes de cuivre et de zinc, lipoprotéines	Stimulation de la libération de cytokines et de médiateurs de l'inflammation, sans lésion cellulaire directe apparente
Formation de radicaux libres	Paraquat	Formation stimulée de radicaux peroxyde ou retard dans leur élimination, aboutissant à une peroxydation des lipides et à des lésions par oxydation
Clairance retardée des particules	Toute inhalation prolongée de poussières minérales	Escaliers mucociliaires et macrophages alvéolaires submergés par les particules, entraînant une réponse inflammatoire non spécifique

le chlore (qui se transforme en HCl dans la muqueuse) provoque une maladie respiratoire obstructive (Donnelly et Fitzgerald, 1990; Das et Blanc, 1993). L'exposition chronique à de faibles concentrations de substances irritantes peut entraîner des symptômes permanents au niveau des yeux et des voies respiratoires supérieures (Korn, Dockery et Speizer, 1987), mais la détérioration permanente de la fonction pulmonaire n'a pas été démontrée. Les études consacrées aux effets de l'exposition chronique à de faibles concentrations d'agents irritants sur la fonction des voies respiratoires ne sont pas concluantes; elles sont obérées par l'absence de suivi à long terme et perturbées par des facteurs de confusion tels que le tabagisme, l'«effet du travailleur en bonne santé», sans compter que les manifestations cliniques peuvent être minimes, voire nulles (Brooks et Kalica, 1987).

Dès que la lésion initiale est guérie, il est indispensable d'assurer un suivi médical régulier. Il faut aussi examiner le lieu de travail du patient et envisager des précautions respiratoires, une ventilation appropriée et le confinement des agents irritants en cause.

Les substances chimiques toxiques

Les substances chimiques toxiques pour les poumons comprennent la plupart des agents irritants respiratoires, pour autant que l'exposition soit suffisamment importante; toutefois, de nombreuses substances chimiques peuvent provoquer de sévères lésions parenchymateuses en dépit de leurs propriétés irritantes faibles ou modérées. Ces substances exercent leurs effets par les mécanismes mentionnés au tableau 10.3 et traités plus haut. Les agents toxiques pour les poumons ont tendance à être moins hydrosolubles que les substances irritantes pour les voies respiratoires supérieures. Le tableau 10.5 fournit des exemples d'agents toxiques pour les poumons et indique leurs sources d'exposition ainsi que leurs effets.

Une classe d'agents toxiques respirables est celle des *asphyxiants*. Présents en concentration suffisamment élevée, certains agents asphyxiants tels que le gaz carbonique, le méthane et l'azote,

déplacent l'oxygène et finissent par causer la suffocation de la victime. L'acide cyanhydrique, le monoxyde de carbone et l'hydrogène sulfuré agissent en inhibant la respiration cellulaire malgré un apport suffisant d'oxygène aux poumons. Quant aux agents toxiques inhalés non asphyxiants, ils lèsent les organes cibles, causant un grand nombre de problèmes de santé et une mortalité non négligeable.

Le traitement médical en cas d'inhalation d'agents toxiques pulmonaires est le même que pour les agents irritants respiratoires. Souvent, le maximum d'intensité des effets cliniques de ces agents toxiques n'est pas atteint au cours des heures qui suivent l'exposition et une surveillance pendant la nuit peut être nécessaire lorsqu'il s'agit de substances susceptibles de provoquer un œdème pulmonaire retardé. Le traitement des atteintes toxiques systémiques sortant du cadre du présent chapitre, le lecteur est prié de consulter les chapitres de l'*Encyclopédie* où il est question des divers toxiques, ainsi que la documentation consacrée à ce sujet (Goldfrank et coll., 1990; Ellenhorn et Barceloux, 1988).

Les fièvres d'inhalation

Certaines expositions par inhalation se produisant dans divers environnements professionnels peuvent induire des syndromes pseudo-grippaux d'une durée de quelques heures, appelés fièvres d'inhalation. Malgré la gravité des symptômes, il semble que la toxicité soit autolimitée dans la plupart des cas, et peu de séquelles à long terme ont été signalées. L'exposition massive à des substances irritantes peut cependant entraîner une réaction plus forte provoquant une pneumopathie et un œdème pulmonaire; ces cas peu fréquents sont jugés plus complexes qu'une simple fièvre d'inhalation.

Les fièvres d'inhalation ont pour caractéristique commune l'absence de spécificité; le syndrome peut apparaître chez pratiquement n'importe quel individu pourvu que l'exposition à l'agent irritant soit assez forte. Une sensibilisation n'est pas indispensable; il en va de même pour une exposition antérieure. Certains des

Tableau 10.5 • Substances susceptibles d'être toxiques pour les poumons après une exposition faible à modérée

Substance chimique	Sources d'exposition	Toxicité
Acroléine	Fabrication des plastiques, des textiles et des produits pharmaceutiques; produits de combustion	Lésions diffuses des voies aériennes et du parenchyme pulmonaire
Cadmium	Alliages avec le zinc et le plomb, galvanoplastie, accumulateurs, insecticides	Trachéo-bronchite, œdème pulmonaire (apparition souvent retardée de 24-48 heures), lésions rénales: protéinurie tubulaire
Chlore	Blanchiment, production de composés chlorés, nettoyeurs domestiques	Inflammation des voies aériennes supérieures et inférieures, pneumonie et œdème pulmonaire non cardiogénique
Chloropicrine	Fabrication de produits chimiques; composants de fumigènes	Inflammation des voies aériennes supérieures et inférieures
Chlorure de zinc	Grenades fumigènes, obus d'artillerie	Irritation des voies aériennes supérieures et inférieures, fièvre, pneumonie d'apparition retardée
Dioxyde d'azote	Silos de stockage de céréales, fabrication d'engrais, soudage à l'arc; produits de combustion	Inflammation des yeux et des voies aériennes supérieures et inférieures, œdème pulmonaire non cardiogénique, bronchiolite d'apparition retardée
Hydruure de lithium	Alliages, céramiques, électronique, catalyseurs chimiques	Pneumonie, œdème pulmonaire non cardiogénique
Mercurure	Electrolyse, extraction des minerais et des amalgames, fabrication de composants électroniques	Inflammation des yeux et de l'appareil respiratoire, pneumonie, effets sur le SNC et le rein et effets systémiques
Méthylisocyanate	Synthèse de pesticides	Irritation des voies aériennes supérieures et inférieures, œdème pulmonaire
Moutardes à l'azote, moutardes au soufre	Gaz de combat, vésicants	Inflammation des yeux et de l'appareil respiratoire, pneumonie
Nickel-carbonyle	Affinage du nickel, galvanoplastie, réactifs chimiques	Irritation des voies aériennes inférieures, pneumonie, effets toxiques systémiques retardés
Paraquat	Herbicides (ingestion)	Lésions sélectives des pneumocytes de type 2 entraînant un RADS, une fibrose pulmonaire, insuffisance rénale, irritation digestive
Phosgène	Fabrication de pesticides et d'autres produits chimiques, soudage à l'arc; décapage des peintures	Inflammation des voies aériennes supérieures et pneumopathie; œdème pulmonaire retardé à dose faible
Sulfure d'hydrogène	Puits de gaz naturel, mines, engrais	Irritation des yeux et des voies aériennes supérieures et inférieures, œdème pulmonaire retardé, asphyxie par hypoxie tissulaire systémique
Trichlorure d'antimoine; pentachlorure d'antimoine	Alliages, catalyseurs organiques	Pneumonie, œdème pulmonaire non cardiogénique

syndromes s'accompagnent d'un phénomène de tolérance, c'est-à-dire qu'aucun symptôme n'apparaît en cas d'exposition répétée régulière. On pense que ce phénomène est dû à une activité accrue des mécanismes de clairance, mais il n'a pas encore été suffisamment étudié.

Le syndrome toxique des poussières organiques

Le *syndrome toxique des poussières organiques* (Organic Dust Toxic Syndrome (ODTS)) est une expression qui désigne les symptômes pseudo-grippaux autolimités consécutifs à une exposition importante à des poussières organiques. Ce syndrome englobe un grand nombre de maladies fébriles aiguës désignées en fonction des activités professionnelles qui sont à l'origine de l'exposition aux poussières. Les symptômes n'apparaissent qu'après une exposition massive et la plupart des sujets exposés en sont atteints.

Le syndrome toxique des poussières organiques était appelé auparavant mycotoxicose pulmonaire en raison de son étiologie présumée qui impliquait des spores de moisissures et des actino-

mycètes. Chez certains patients, on peut obtenir des cultures de différentes espèces: *Aspergillus*, *Penicillium* et des actinomycètes mésophiles et thermophiles (Emanuel, Wenzel et Lawton, 1975; Emanuel, Marx et Ault, 1989). Plus récemment, on a attribué un rôle au moins aussi important à des endotoxines bactériennes. Le syndrome a été provoqué expérimentalement par l'inhalation d'une endotoxine sécrétée par *Enterobacter agglomerans*, élément majeur des poussières organiques (Rylander, Bake et Fischer, 1989). En milieu agricole, on a mis en évidence des concentrations d'endotoxines bactériennes comprises entre 0,01 et 100 mg/m³. Dans de nombreux échantillons, la concentration dépassait 0,2 mg/m³, taux à partir duquel on sait qu'apparaissent des troubles cliniques (May, Stallones et Darrow, 1989). On présume que les cytokines telles que l'IL-1 peuvent assurer la médiation des effets systémiques, compte tenu de ce que l'on sait déjà sur la libération de l'IL-1 par les macrophages alvéolaires en présence d'endotoxines (Richerson, 1990). Un mécanisme allergique est peu probable, étant donné que le phénomène peut se produire sans sensibilisation et qu'une exposition massive à la poussière est nécessaire.

Sur le plan clinique, le patient présente habituellement des symptômes deux à huit heures après l'exposition à des céréales (généralement moisies) ou à du foin, du coton, du chanvre ou des copeaux de bois, ou encore après s'être occupé de cochons (do Pico, 1992). Les symptômes débutent souvent par une irritation des yeux et des muqueuses, accompagnée d'une toux sèche; ils évoluent vers une hyperthermie associée à des malaises, une oppression thoracique, des myalgies et des céphalées. Le patient a l'air malade, mais l'examen clinique est normal par ailleurs. On note souvent une hyperleucocytose qui peut atteindre 25 000 leucocytes/mm³. La radiographie pulmonaire est presque toujours normale. L'examen spirométrique peut mettre en évidence un léger syndrome obstructif. Lorsque des bronchoscopies ont été réalisées avec lavage broncho-alvéolaire, on a observé une augmentation des leucocytes dans le liquide de lavage. Le pourcentage de polynucléaires neutrophiles était nettement supérieur à la normale (Émanuel, Marx et Ault, 1989; Lecours, Laviolette et Cormier, 1986). La bronchoscopie pratiquée de une à quatre semaines après l'accident initial indique une hypercellularité persistante, avec prédominance des lymphocytes.

Selon la nature de l'exposition, le diagnostic différentiel peut mettre en évidence une exposition à un gaz toxique (dioxyde d'azote ou ammoniac), en particulier si l'accident est survenu dans un silo. Il est possible d'envisager une pneumopathie d'hypersensibilité, surtout en cas d'anomalies significatives de la radiographie thoracique ou des épreuves fonctionnelles respiratoires. La distinction entre la pneumopathie d'hypersensibilité (PH) et le STPO est importante: la PH exige le strict retrait de l'exposition et a un moins bon pronostic, alors que le STPO a une évolution bénigne et autolimitée. Le STPO se distingue également de la PH par sa plus grande fréquence, par le fait qu'il exige une exposition à des concentrations plus élevées de poussières, par son absence d'induction d'une libération d'anticorps précipitants sériques et, au début, par l'absence d'alvéolite lymphocytaire caractéristique de la PH.

Les troubles sont traités avec des antipyrétiques. On ne recommande pas l'usage de corticoïdes puisque la guérison est spontanée. Il faut conseiller aux patients d'éviter toute exposition importante. L'effet à long terme des accidents répétés est jugé négligeable, mais la question n'a pas encore été suffisamment étudiée.

La fièvre des métaux

La fièvre des métaux (FM) est une autre maladie à guérison spontanée, d'allure pseudo-grippale, qui apparaît après l'inhalation de fumées de métaux. Ce syndrome survient souvent après inhalation d'oxyde de zinc comme il s'en produit dans les fonderies de cuivre au cours des opérations de fusion ou de soudage de métaux galvanisés. Les oxydes de cuivre et de fer peuvent également induire une FM; les fumées ou vapeurs d'aluminium, d'arsenic, de cadmium, de mercure, de cobalt, de chrome, d'argent, de manganèse, de sélénium et d'étain ont été parfois incriminées elles aussi (Rose, 1992). Les travailleurs développent une tachyphylaxie, c'est-à-dire que les symptômes n'apparaissent qu'après une exposition succédant à plusieurs jours sans exposition et non à la suite d'expositions répétées régulières. L'Administration de la sécurité et de la santé au travail (Occupational Safety and Health Administration (OSHA)) aux États-Unis a fixé à 5 mg/m³ la TLV sur huit heures de l'oxyde de zinc, mais des symptômes ont été provoqués expérimentalement après deux heures d'exposition à cette concentration (Gordon et coll., 1992).

La pathogenèse de la FM reste mal connue. Le fait que la fièvre puisse réapparaître chez n'importe quel individu, pour autant qu'il soit exposé, va à l'encontre de l'hypothèse d'une sensibilisation spécifique, immune ou allergique. L'absence de symptômes

associés à une libération d'histamine (bouffées vasomotrices, prurit, wheezing, urticaire) contredit également l'hypothèse d'un mécanisme allergique. Paul Blanc et ses collaborateurs ont mis au point un modèle faisant intervenir une libération de cytokines (Blanc et coll., 1991; Blanc et coll., 1993). Ils ont mesuré le facteur nécrosant des tumeurs (Tumour Necrosis Factor (TNF)) et les niveaux de diverses interleukines (IL-1, IL-4, IL-6 et IL-8) dans le liquide de lavage de poumons de vingt-trois volontaires exposés expérimentalement à des fumées d'oxyde de zinc (Blanc et coll., 1993). Le liquide de lavage broncho-alvéolaire (Bronchoalveolar Lavage (BAL)) des volontaires présentait des valeurs élevées de TNF trois heures après l'exposition. Vingt heures plus tard, ces mêmes auteurs ont observé un niveau élevé d'IL-8 (un puissant agent attractif des polynucléaires neutrophiles) dans le BAL, ainsi qu'une alvéolite neutrophile sévère. Ils ont pu montrer que le TNF, cytokine pyrogène capable de stimuler les cellules immunitaires, est libéré par des monocytes en culture qui ont été exposés à du zinc (Scuderi, 1990). Il s'ensuit que la présence de TNF en quantité accrue dans les poumons concorde avec l'apparition des symptômes observés dans la FM. On sait que le TNF stimule la libération de l'IL-6 et de l'IL-8 pendant une période qui coïncide avec les pics de concentrations des cytokines dans le BAL des sujets. Le recrutement de ces cytokines peut expliquer l'alvéolite neutrophile consécutive et les symptômes pseudo-grippaux qui caractérisent la FM. La raison pour laquelle l'alvéolite disparaît aussi rapidement reste un mystère.

Les symptômes commencent de trois à dix heures après l'exposition. Au début, il peut s'agir d'un goût métallique sucré dans la bouche, accompagné d'une toux sèche qui s'aggrave et d'un essoufflement. Une hyperthermie et des frissons apparaissent souvent et le travailleur se sent malade; à part cela, l'examen somatique ne révèle aucune modification particulière. Le bilan biologique signale une hyperleucocytose et la radiographie pulmonaire est normale. Les épreuves fonctionnelles respiratoires peuvent mettre en évidence une légère diminution du DEM₂₅₋₇₅ et de la DL_{CO} (Nemery, 1990; Rose, 1992).

Une anamnèse bien conduite permet de poser un diagnostic aisé et le travailleur peut être traité symptomatiquement aux antipyrétiques. Les symptômes et les anomalies cliniques disparaissent vingt-quatre à quarante-huit heures plus tard. Dans le cas contraire, il convient d'envisager une étiologie bactérienne ou virale des symptômes. En cas d'exposition extrême ou d'exposition impliquant une contamination par des toxiques tels que le chlorure de zinc, le cadmium ou le mercure, la FM peut être le signe avant-coureur d'une pneumopathie chimique qui apparaîtra cliniquement au cours des deux jours suivants (Blount, 1990). Chez ces patients, on peut observer des infiltrats diffus sur les radiographies pulmonaires et des signes d'œdème du poumon et d'insuffisance respiratoire. Alors que cette éventualité devrait être envisagée dans l'évaluation initiale d'un patient exposé, cette évolution fulminante est inhabituelle et n'est pas caractéristique de la FM non compliquée.

Pour qu'un cas de FM survienne, il n'est pas nécessaire que le sujet soit particulièrement sensible aux fumées de métaux; il s'agit plutôt de carences en matière d'hygiène industrielle. Le problème de l'exposition doit être réglé si l'on veut empêcher les récurrences. Quoique le syndrome en question soit considéré comme bénin, les effets à long terme d'accès répétés de FM n'ont pas encore été suffisamment étudiés pour être bien connus.

La fièvre des polymères

La fièvre des polymères est une maladie fébrile autolimitée, comparable à la FM, mais provoquée par l'inhalation des produits de pyrolyse de fluoropolymères, et notamment du polytétrafluoroéthylène (PTFE; noms commerciaux Teflon, Fluon). Du fait de

ses propriétés, le PTFE est largement utilisé comme lubrifiant et comme isolant thermique et électrique. Il est inoffensif tant qu'il n'est pas chauffé à plus de 300 °C, température à laquelle il commence à libérer des produits de décomposition (Shusterman, 1993), par exemple lorsqu'on soude des matériaux revêtus de PTFE, lorsqu'on chauffe du PTFE au cours d'une opération d'usinage à grande vitesse ou lorsqu'on travaille à des machines à mouler ou à extruder (Rose, 1992) et, dans de rares cas, au cours d'interventions de chirurgie endotrachéale au laser (Rom, 1992a).

Une cause fréquente de fièvre des polymères a été découverte après une enquête de santé publique classique menée au début des années soixante-dix (Wegman et Peters, 1974; Kuntz et McCord, 1974). Des ouvriers du textile présentaient des troubles fébriles autolimités après exposition au formaldéhyde, à l'ammoniac et aux fibres de nylon; ils n'étaient pas exposés aux fumées de fluoropolymères, mais manipulaient des polymères broyés. Après avoir constaté que l'exposition aux autres agents étiologiques possibles n'excédait pas les limites admissibles, on a étudié plus attentivement les opérations impliquant les fluoropolymères. Il est apparu que seuls les fumeurs de cigarette travaillant avec ces polymères présentaient des symptômes. On a supposé que les cigarettes étaient contaminées par les fluoropolymères présents sur les mains des ouvriers et que ceux-ci étaient absorbés quand une cigarette était fumée, exposant ainsi l'ouvrier aux fumées toxiques. Après l'interdiction de la cigarette sur le lieu de travail et l'établissement de règles strictes de lavage des mains, aucun autre cas n'a été rapporté (Wegman et Peters, 1974). Depuis lors, le même phénomène a été observé lors de la manipulation de composés hydrofuges, de lubrifiants de démolage (Albrecht et Bryant, 1987) et de certains types de farts pour skis (Ström et Alexandersen, 1990).

La pathogenèse de la fièvre des polymères est inconnue. On pense qu'elle est identique à celle des autres fièvres d'inhalation du fait de la similitude de leurs aspects cliniques et de leurs réponses immunitaires apparemment aspécifiques. Aucune étude expérimentale n'a porté sur l'humain; en revanche, les rats et les oiseaux présentent tous deux des lésions épithéliales alvéolaires sévères en cas d'exposition aux produits de pyrolyse du PTFE (Wells, Slocombe et Trapp, 1982; Blandford et coll., 1975). Aucune mesure précise de la fonction pulmonaire ou des modifications du liquide de lavage broncho-alvéolaire n'a été effectuée.

Les symptômes apparaissent plusieurs heures après l'exposition et, à la différence de la FM, on ne note aucun phénomène de tolérance ou de tachyphylaxie. Une sensation de faiblesse et des myalgies sont suivies d'une hyperthermie et de frissons. On observe souvent une oppression thoracique et de la toux. L'examen clinique est généralement normal par ailleurs. Une hyperleucocytose est fréquente. La radiographie pulmonaire est généralement normale. Les symptômes disparaissent spontanément en douze à quarante-huit heures. On a rapporté quelques cas de patients faisant un œdème pulmonaire après exposition au PTFE; en règle générale, on pense que les fumées de ce composé sont plus toxiques que celles du zinc ou du cuivre induisant une FM (Shusterman, 1993; Brubaker, 1977). On a signalé un dysfonctionnement chronique des voies respiratoires chez des sujets ayant présenté de nombreux accès de fièvre des polymères (Williams, Atkinson et Patchefsky, 1974).

Le diagnostic de la fièvre des polymères exige une anamnèse approfondie, associée à une forte suspicion clinique. Lorsque la responsabilité des produits de pyrolyse du PTFE est confirmée, il faut s'efforcer d'éviter toute nouvelle exposition. L'obligation du lavage des mains et l'interdiction du tabagisme sur le lieu de travail ont fait disparaître complètement les cas liés à la contamination des cigarettes. Les travailleurs ayant fait de nombreux accès de fièvre des polymères ou un œdème du poumon associé devraient faire l'objet d'un suivi médical prolongé.

L'ASTHME PROFESSIONNEL

*George Friedman-Jimenez
et Edward L. Petsonk*

L'asthme est une maladie respiratoire caractérisée par une obstruction des voies aériennes partiellement ou complètement réversible (spontanément ou après traitement), une inflammation des voies respiratoires et une augmentation de la réactivité des voies respiratoires à un grand nombre de stimuli (NAEP, 1991). L'asthme professionnel (AP) est lié à des activités se déroulant sur les lieux de travail. Plusieurs centaines d'agents ont été accusés d'induire un AP. L'asthme préexistant ou l'hyperréactivité des voies respiratoires — dont les symptômes sont aggravés par une exposition professionnelle à des agents irritants ou à des stimuli physiques — sont généralement classés comme asthme aggravé par le travail (AAT). On s'accorde généralement à dire que l'AP est devenu la maladie respiratoire professionnelle la plus fréquente dans les pays développés, bien que les estimations de sa prévalence et de son incidence réelles soient extrêmement variables. Il n'en demeure pas moins que dans de nombreux pays, l'asthme d'origine professionnelle constitue une charge largement méconnue en raison de ses effets invalidants et des coûts qui en résultent tant sur le plan économique que sur d'autres plans. Ce fardeau pour la santé publique et l'économie pourrait être considérablement allégé par la détection et par la réduction ou l'élimination des expositions professionnelles induisant ce type d'affection. Le présent article donne un bref aperçu des méthodes actuelles de dépistage, de traitement et de prévention de l'AP. Plusieurs publications récentes traitent ce sujet de façon plus détaillée (Chan-Yeung, 1995; Bernstein et coll., 1993).

L'importance du problème

La prévalence de l'asthme chez l'adulte varie entre 3 et 5%, selon la définition et selon certains facteurs géographiques; elle peut être beaucoup plus forte dans certaines populations urbaines à faible revenu. Quant au pourcentage de cas d'asthme professionnel au sein de la population adulte, il varie entre 2 et 23%; selon les estimations les plus récentes, il approche toutefois la limite supérieure. La prévalence de l'asthme et de l'AP a été estimée dans des études portant sur de petites cohortes et dans des études transversales de groupes professionnels à haut risque. L'examen des résultats de vingt-deux études portant sur des milieux où les travailleurs sont exposés à des substances spécifiques indique que la prévalence de l'asthme et de l'AP, définie de différentes façons, oscillait entre 3 et 54%, et que dans douze cas elle était supérieure à 15% (Becklake, 1993). Cette plage importante reflète la variation réelle de la prévalence effective (due aux différences de nature et de degré de l'exposition), mais elle reflète aussi les différences des critères diagnostiques, de même que l'importance plus ou moins grande des facteurs de biais tels que l'«effet du travailleur survivant bien portant» qui peut résulter du fait que les travailleurs malades ont quitté leur poste avant que le début de l'étude ne commence. Les estimations de l'incidence à l'échelle de la population entière vont de 14 sujets actifs par million et par an aux Etats-Unis à 140 par million et par an en Finlande (Meredith et Nordman, 1996) où le dépistage des cas était plus efficace et les méthodes diagnostiques généralement plus rigoureuses. Il ressort de ces différentes études que l'AP est souvent sous-estimé ou sous-déclaré et qu'il représente un problème de santé publique beaucoup plus grave qu'on ne le pense habituellement.

Les causes de l'asthme professionnel

Des études épidémiologiques et cliniques ont montré que plus de 200 agents (substances, professions ou processus industriels spécifiques) ont été incriminés dans l'étiologie de l'AP. Dans cette affection, l'inflammation des voies respiratoires et la bronchoconstriction peuvent être provoquées par une réponse immuno-logique à des agents sensibilisants, par des effets irritants directs ou par d'autres mécanismes non immunologiques. Certains agents (les insecticides organophosphorés, par exemple) peuvent également provoquer une bronchoconstriction par effet pharmacologique direct. On pense que la plupart des agents mis en cause entraînent une réaction de sensibilisation. Les agents irritants respiratoires aggravent souvent les symptômes présentés par les travailleurs déjà asthmatiques (AAT); en cas d'exposition importante, ils peuvent faire apparaître une nouvelle attaque d'asthme (appelée syndrome de dysfonction réactive des voies aériennes (Reactive Airways Dysfunction Syndrome (RADS)), ou encore asthme irritatif) (Brooks, Weiss et Bernstein, 1985; Alberts et do Pico, 1996).

Un AP peut survenir avec ou sans période de latence. Par période ou temps de latence, on entend le temps écoulé entre l'exposition initiale et l'apparition des symptômes. Cette période peut être extrêmement variable; elle est souvent inférieure à deux ans, mais dans 20% des cas environ, elle atteint ou dépasse dix ans. L'AP avec période de latence est généralement dû à une sensibilisation à une ou plusieurs substances. Le RADS, de son côté, est un type d'AP qui n'a pas de période de latence.

Les agents sensibilisants de masse moléculaire relative élevée (égale ou supérieure à 5 000 daltons) agissent souvent selon un mécanisme IgE-dépendant. Les agents sensibilisants de faible masse moléculaire relative (inférieure à 5 000 daltons) — qui regroupent des substances chimiques hautement réactives comme les isocyanates — peuvent agir par des mécanismes IgE-indépendants ou peuvent se comporter comme des haptènes qui se combinent avec des protéines de l'organisme. Dès qu'un travailleur est sensibilisé, toute réexposition aux mêmes agents (fréquemment à des niveaux nettement inférieurs à celui responsable de la sensibilisation) entraîne une réponse inflammatoire des voies respiratoires, souvent accompagnée d'une augmentation de la limitation du débit respiratoire et de la réactivité bronchique non spécifique (RBNS).

Dans les études épidémiologiques de l'AP, l'exposition professionnelle demeure le principal facteur de la prévalence de l'asthme; par ailleurs, le risque de développement d'un AP après une certaine période de latence a tendance à augmenter avec l'intensité estimée de l'exposition. L'atopie est un facteur étiologique important; le tabac l'est un peu moins si l'on considère les agents agissant par l'entremise d'un mécanisme IgE-dépendant. Ni l'atopie, ni le tabagisme ne jouent un rôle majeur pour ce qui est des agents qui fonctionnent par un mécanisme IgE-indépendant.

Le tableau clinique

Le tableau symptomatique de l'AP est comparable à celui de l'asthme non professionnel: râles, toux, oppression thoracique et dyspnée. Les patients présentent parfois une variante de la toux ou un asthme nocturne. L'AP peut être sévère et invalidant; des cas de décès ont même été signalés. La survenue de l'AP résulte d'un environnement professionnel spécifique, de sorte que l'identification des expositions présentes au moment du déclenchement de la crise d'asthme est indispensable à un diagnostic précis. Les expositions auxquelles sont soumis les travailleurs AAT sur le lieu de travail entraînent une augmentation significative de la fréquence ou de la gravité des symptômes de l'asthme préexistant (ou des deux à la fois).

Plusieurs caractères des antécédents cliniques peuvent suggérer une étiologie professionnelle (Chan-Yeung, 1995). Les symptô-

mes, qui s'aggravent fréquemment au travail ou durant la nuit, s'améliorent pendant les arrêts de travail et réapparaissent lors de la reprise du travail. Ils peuvent s'aggraver progressivement vers la fin de la semaine de travail. Le patient peut noter les activités ou les agents spécifiques qui déclenchent à chaque fois les symptômes d'AP sur le lieu de travail. Une irritation oculaire ou une rhinite d'origine professionnelle peuvent s'associer aux symptômes asthmatiques. Ces tableaux cliniques caractéristiques peuvent être présents seulement aux stades initiaux de l'AP. Il est courant d'observer, au début de l'évolution de l'AP, une disparition partielle ou complète des symptômes pendant les fins de semaine ou les vacances; à la suite d'expositions répétées, cependant, le temps nécessaire à la récupération peut passer à une ou deux semaines, quand celle-ci ne s'avère pas impossible. La majorité des patients atteints d'AP qui ne sont plus soumis à une exposition dangereuse continuent à présenter un asthme symptomatique, et, cela, plusieurs années même après la fin de l'exposition, avec des troubles permanents et invalidants. La persistance de l'exposition entraîne une nouvelle aggravation de l'asthme. Par contre, si les symptômes sont de courte durée ou peu prononcés après cessation de l'exposition, le pronostic est favorable et les risques de troubles permanents sont faibles.

On a rapporté dans l'AP plusieurs schémas de succession des symptômes dans le temps. Des réactions asthmatiques précoces se produisent généralement peu de temps (moins d'une heure) après le début du travail ou de l'exposition professionnelle responsable de l'asthme. Les réactions asthmatiques tardives commencent quatre à six heures après le début de l'exposition et peuvent durer de vingt-quatre à quarante-huit heures. Des réactions asthmatiques combinées peuvent se produire, caractérisées par une sédation spontanée des symptômes entre la réaction précoce et la réaction tardive, ou par des réactions asthmatiques continues sans intervalle libre entre les différentes phases. A quelques exceptions près, les réactions précoces sont plutôt médiées IgE-dépendantes, tandis que les réactions tardives sont IgE-indépendantes.

Une RBNS accrue, généralement mise en évidence par le test à la méthacholine ou à l'histamine, est en principe considérée comme un symptôme majeur de l'AP professionnel. Le temps d'évolution et l'intensité de la RBNS peuvent être utiles au diagnostic et à la surveillance. La RBNS peut s'atténuer en plusieurs semaines après l'arrêt de l'exposition, quoiqu'une RBNS anormale persiste souvent encore plusieurs mois, voire plusieurs années. Chez les sujets atteints d'AP induit par des agents irritants, la RBNS ne devrait pas varier avec l'exposition ou les symptômes.

Le dépistage et le diagnostic

Il est important de poser le diagnostic précis d'un AP en raison des importantes conséquences négatives de sa sous- ou sa surestimation. Chez les travailleurs atteints d'AP ou présentant un risque d'apparition d'AP, la détection en temps opportun, de même que l'identification et le contrôle des expositions professionnelles déclenchant l'asthme améliorent les chances de prévention ou de guérison complète. Cette prévention primaire peut grandement réduire le coût financier et humain de l'asthme invalidant chronique. En revanche, comme le diagnostic d'AP peut nécessiter une reconversion professionnelle complète ou des interventions coûteuses sur le lieu de travail, la distinction entre l'AP et l'asthme non professionnel peut permettre d'éviter, à l'employeur comme au travailleur, des charges financières et sociales inutiles.

Plusieurs définitions de l'AP ont été proposées, adaptées à des circonstances différentes. Il est possible que des définitions valables pour le dépistage ou la surveillance des travailleurs (Hoffman et coll., 1990) ne conviennent pas parfaitement à des objectifs cliniques ou à des fins de réparation. Des chercheurs se sont mis d'accord pour définir l'AP comme une «maladie caractérisée par une limitation variable du débit ventilatoire ou une hyperréactivi-

Tableau 10.6 • Définition médicale de l'asthme professionnel donnée par le Collège américain des pneumologues (American College of Chest Physicians (ACCP))¹

Critères diagnostiques de l'asthme professionnel (les quatre sont obligatoires, A-D):

- A) Diagnostic de l'asthme par un médecin ou preuve physiologique d'une hyperréactivité des voies respiratoires
- B) Symptômes asthmatiques précédés d'une exposition professionnelle
- C) Association entre les symptômes asthmatiques et le travail
- D) Exposition ou preuve physiologique d'une relation entre l'asthme et l'environnement professionnel (le diagnostic d'AP exige un ou plusieurs critères de D2 à D5; D1 suffit pour le diagnostic probable d'un AP)
 - 1) Exposition sur le lieu de travail à un agent inducteur de l'AP
 - 2) Modifications du VEMS ou du DEP liées au travail
 - 3) Modifications liées au travail des tests en série de la réactivité bronchique non spécifique (par exemple, test de provocation à la méthacholine)
 - 4) Positivité du test de provocation bronchique spécifique
 - 5) Apparition de l'asthme nettement liée à une exposition symptomatique à un agent irritant inhalé sur le lieu de travail (généralement un RADS)

Critères diagnostiques de RADS (les sept sont obligatoires):

- 1) Absence prouvée de troubles asthmatiformes préexistants
- 2) Apparition des symptômes après un seul incident ou accident donnant lieu à une exposition
- 3) Exposition à des gaz, fumées, vapeurs ou poussières irritants, présents en fortes concentrations
- 4) Apparition des symptômes dans les vingt-quatre heures suivant l'exposition, avec persistance des symptômes pendant trois mois au moins
- 5) Symptômes compatibles avec un asthme: toux, râle, dyspnée
- 6) Présence d'une obstruction des voies respiratoires au cours des épreuves fonctionnelles respiratoires ou présence d'une hyperréactivité bronchique non spécifique (épreuves pratiquées peu après l'exposition)
- 7) Autres maladies pulmonaires exclues

Critères diagnostiques de l'asthme aggravé par le travail (AAT):

- 1) Satisfaction des critères A et C de la définition médicale de l'AP donnée par l'ACCP
- 2) Asthme préexistant ou symptômes asthmatiques antérieurs (avec troubles évolutifs au cours de l'année précédant la date à laquelle le sujet a commencé à exercer le métier en cause ou a subi la première exposition)
- 3) Aggravation nette des symptômes ou nécessité accrue d'un traitement médicamenteux, ou mise en évidence de modifications liées au travail dans le DEP ou le VEMS après la date à laquelle l'intéressé a commencé à exercer le métier en cause ou a subi la première exposition

¹ Une définition médicale exigeant A, C et l'un quelconque des critères D1 à D5 peut être utile dans la surveillance de l'AP, de l'AAT et du RADS.

Source: Chan-Yeung, 1995.

té des voies respiratoires, due à des causes et conditions imputables à un environnement professionnel particulier et non à des stimuli rencontrés en dehors du lieu de travail» (Bernstein et coll., 1993). Cette description a été adoptée en tant que définition nosologique et est résumée au tableau 10.6 (Chan-Yeung, 1995).

Tableau 10.7 • Etapes de l'évaluation diagnostique de l'asthme sur le lieu de travail

Etape 1	Interrogatoire approfondi portant sur les antécédents médicaux et professionnels et examen clinique orienté
Etape 2	Etude physiologique de l'obstruction réversible des voies aériennes ou de l'hyperréactivité bronchique non spécifique
Etape 3	Bilan immunologique si nécessaire
Evaluation de la situation professionnelle:	
	Travaille actuellement: dans ce cas, passer d'abord à l'étape 4
	Ne travaille pas actuellement: essai diagnostique possible de reprise du travail: étape 5 d'abord, puis 4
	Ne travaille pas actuellement: essai diagnostique impossible de reprise du travail: étape 6
Etape 4	Evaluation clinique de l'asthme au travail ou essai diagnostique de reprise du travail
Etape 5	Evaluation clinique de l'asthme en dehors du travail ou essai diagnostique d'arrêt du travail
Etape 6	Test de provocation bronchique spécifique ou test de provocation sur le lieu de travail. Si elle est réalisable pour les expositions présumées responsables, cette étape peut être effectuée avant l'étape 4

Ce tableau est destiné à servir de guide général pour faciliter un bilan diagnostique pratique et efficace. Il est recommandé aux médecins chargés du diagnostic et du traitement de l'AP de consulter également la documentation clinique récente.

Le bilan clinique complet d'un AP peut être long, coûteux et difficile. Il peut exiger des tests diagnostiques d'arrêt et de reprise du travail et contraint souvent le patient à effectuer des mesures en série du débit expiratoire de pointe (DEP). Les médecins peuvent avoir des difficultés à faire pratiquer certains éléments du bilan clinique (par exemple, des tests bronchiques spécifiques ou des tests quantitatifs en série pour déterminer la RBNS). D'autres éléments peuvent tout simplement être irréalisables (patient qui ne travaille plus, moyens diagnostiques non disponibles, mesures en série du DEP incorrectes). Le soin apporté à l'examen clinique devrait permettre d'améliorer la précision diagnostique. Pour chaque patient, les décisions concernant l'importance du bilan médical à envisager devront mettre en balance le coût de ce bilan et les conséquences cliniques, sociales, financières et sanitaires d'un diagnostic confirmant ou excluant à tort un cas d'AP.

Compte tenu de ces difficultés, une approche progressive du diagnostic de l'AP est décrite au tableau 10.7. Il s'agit d'un guide général destiné à faciliter la réalisation d'un bilan diagnostique précis, pratique et efficace, sachant que certaines des procédures suggérées sont irréalisables dans certains établissements. Le diagnostic de l'AP passe par le diagnostic de l'asthme et l'établissement de la relation entre l'asthme et la ou les expositions professionnelles. Après chaque étape et pour chaque patient, le médecin devra déterminer si le niveau diagnostique atteint avec certitude permet de prendre les décisions adéquates ou s'il faut passer à l'étape suivante. Si l'on dispose des installations et des moyens nécessaires, le temps et le coût de la poursuite du bilan clinique sont généralement justifiés par l'importance de l'établissement exact de la relation entre l'asthme et le travail. Les principaux aspects des procédures diagnostiques de l'AP sont résumés et des renseignements précis figurent dans plusieurs des études citées (Chan-Yeung 1995; Bernstein et coll., 1993). La consultation d'un médecin spécialiste de l'AP peut être utile, car le processus diagnostique peut être difficile.

Le RADS secondaire à une exposition professionnelle est généralement considéré comme une sous-classe de l'AP. On en fait cliniquement le diagnostic en se fondant sur les critères énoncés au tableau 10.6. Les patients qui ont subi une agression respiratoire significative suite à l'inhalation d'agents irritants en forte concentration devraient être examinés pour détecter des symptômes persistants et la présence d'une obstruction ventilatoire peu après l'événement. Si les circonstances cliniques sont compatibles avec un RADS, la suite du bilan doit, en l'absence de contre-indication, comporter une détermination quantitative de la RBNS. Un asthme préexistant peut être fréquent et entraîner une lourde invalidité qui peut être évitée, mais les études scientifiques sur le diagnostic, le traitement et le pronostic sont peu nombreuses. Comme le résume le tableau 10.6, on admet qu'il y a asthme préexistant quand des symptômes asthmatiques ont précédé l'exposition causale suspectée et sont nettement aggravés par l'environnement professionnel. Cette aggravation peut être prouvée par des réactions physiologiques ou par un examen attentif des dossiers médicaux et des traitements prescrits. En définitive, c'est sur le jugement clinique que repose le diagnostic d'AP ou d'asthme préexistant chez les patients ayant des antécédents d'asthme en rémission qui font des récurrences de symptômes asthmatiques et qui satisfont, par ailleurs, aux critères du diagnostic d'AP. On a estimé qu'une période asymptomatique d'une année était suffisamment longue pour que l'apparition de nouveaux symptômes indique qu'il peut s'agir d'AP dû à une exposition professionnelle; les avis ne sont toutefois pas unanimes.

Étape 1: anamnèse approfondie des antécédents médicaux et professionnels et examen clinique orienté

Les premiers soupçons éveillés par le tableau clinique et les conditions de travail sont d'une importance primordiale étant donné qu'un diagnostic et un traitement rapides augmentent les chances de guérison. Le diagnostic d'AP ou d'AAT devrait être envisagé dans tous les cas d'asthme qui se déclarent chez un sujet adulte actif (surtout s'il s'agit de cas récents) ou quand l'asthme s'est fortement aggravé. Un AP devrait également être envisagé chez tous les autres sujets présentant des troubles asthmatiformes qui exercent des professions les exposant à des agents provoquant des crises d'asthme ou qui pensent que leurs symptômes sont liés à leur travail.

Il convient de procéder à un interrogatoire attentif des patients susceptibles d'avoir un AP afin de connaître leurs antécédents

médicaux et professionnels ou environnementaux, en mettant l'accent sur la nature et la date d'apparition des symptômes et du diagnostic de l'asthme et sur toute exposition potentiellement suspecte à cette époque. Il convient d'évaluer la compatibilité des antécédents médicaux avec le tableau clinique de l'AP décrit ci-dessus, en particulier la succession dans le temps des symptômes par rapport au travail effectué et aux changements survenus dans les expositions liées au travail. Les modalités d'utilisation des traitements antiasthmatiques et leurs modifications, de même que la durée minimale d'arrêt de travail permettant l'amélioration des symptômes devraient être notées. Parmi les questions qui ont de l'importance, mentionnons les antécédents de maladie respiratoire, les manifestations allergiques/atopiques, le tabagisme et les autres expositions toxiques, ainsi que les antécédents familiaux d'allergie.

Les expositions professionnelles et environnementales à des agents ou à des procédés asthmogènes devraient être soigneusement examinées, avec preuves à l'appui si possible. En cas de suspicion, il est recommandé d'examiner la situation par rapport à une liste exhaustive d'agents accusés d'induire un AP (Harber, Schenker et Balmes, 1996; Chan-Yeung et Malo, 1994; Bernstein et coll., 1993; Rom, 1992b), bien qu'il soit relativement fréquent de ne pas parvenir à identifier les agents spécifiques et que l'induction d'un asthme par des agents non encore répertoriés soit possible. Le tableau 10.8 en fournit quelques illustrations. Les antécédents professionnels devraient inclure une description de la profession actuelle et des emplois antérieurs, avec les dates, le nom de la ou des professions, les tâches et les expositions, en insistant sur l'emploi actuel et l'emploi occupé au moment de l'apparition des symptômes. Les autres antécédents environnementaux devraient comporter une revue des expositions domestiques ou communautaires susceptibles d'induire un asthme. Il est utile de débiter l'historique des expositions de manière ouverte, en utilisant de grandes catégories d'agents aéroportés: les poussières (en particulier les poussières organiques d'origine animale, végétale ou microbienne), les substances chimiques, les produits pharmaceutiques et les fumées et les gaz irritants ou visibles. Le patient peut identifier des agents spécifiques, des processus de travail ou des catégories générales d'agents qui ont déclenché des troubles. Il peut être utile de lui demander de décrire, dans l'ordre chronologique, les diverses activités menées au cours de la dernière journée de travail où des symptômes se sont manifestés, ainsi que les expositions incriminées. Il peut aussi être important

Tableau 10.8 • Agents sensibilisants susceptibles d'induire un asthme professionnel

Classification	Sous-groupes	Exemples de substances	Exemples de professions et de branches
Protéines antigéniques de masse moléculaire élevée	Substances d'origine animale	Animaux de laboratoire, crabes, fruits de mer et poissons, acariens, insectes	Gardiens d'animaux, agriculteurs. Transformation des produits alimentaires
	Substances d'origine végétale	Poussières de farines et de céréales, gants en latex, enzymes bactériennes, poussières de graines de ricin, gommes végétales	Boulangeries, personnels de santé, fabrication de détergents, industries alimentaires
Agents sensibilisants chimiques de faible masse moléculaire	Plastifiants, peintures bicomposées, adhésifs, mousses	Isocyanates, anhydrides d'acides, amines	Peinture par pulvérisation, vernissage, travail du bois
	Métaux	Sels de platine, cobalt	Affinage du platine, meulage des métaux
	Poussières de bois	Cèdre (acide plicatique), chêne	Scieries, menuiseries
	Produits pharmaceutiques	Psyllium, antibiotiques	Fabrication et emballage des produits pharmaceutiques
Autres substances chimiques		Chloramine T, fumées de poly(chlorure de vinyle), insecticides organophosphorés	Travaux de conciergerie, conditionnement de la viande

de connaître la nature des matières utilisées par les collègues de travail ou libérées en grande quantité de façon accidentelle ou de quelque autre façon. Des informations supplémentaires peuvent souvent être obtenues sur le nom des produits et leurs composants, ainsi que le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du fabricant. Des agents spécifiques peuvent être identifiés en appelant le fabricant ou à partir de nombreuses autres sources: manuels, bases de données sur CD-ROM ou centres antipoison. L'AP étant fréquemment dû à de faibles concentrations d'aéroallergènes, les évaluations qualitatives des expositions faites dans le cadre d'inspections des lieux et les mesures de contrôle sont souvent plus utiles que les mesures quantitatives des polluants atmosphériques.

Les antécédents cliniques servent davantage à exclure qu'à confirmer un diagnostic d'AP; des antécédents librement rapportés au médecin valent mieux qu'un questionnaire fermé. Une étude a comparé les résultats de témoignages sur les antécédents cliniques faits en présence de spécialistes de l'AP à un «étalon or» de tests de stimulation bronchique spécifique réalisés auprès de 162 patients susceptibles d'être atteints d'AP. Les investigateurs ont rapporté que, d'après l'examen d'antécédents cliniques portant à croire que le sujet était atteint d'AP, la sensibilité était de 87%, la spécificité de 55%, la valeur pronostique positive de 63% et la valeur pronostique négative de 83% (Malo et coll., 1991). Dans ce groupe de patients, la prévalence de l'asthme était de 80% et celle de l'AP de 46%. Dans d'autres groupes de patients, les valeurs pronostiques positives tirées d'un questionnaire fermé variaient entre 8 et 52% pour un grand nombre d'expositions professionnelles (Bernstein et coll., 1993). L'extrapolation de ces résultats à d'autres situations nécessite une évaluation médicale.

Un examen médical est parfois utile et il convient de noter les observations relatives à l'asthme (râles, polypes nasaux, dermatite eczémateuse), à une irritation ou à une allergie respiratoire (rhinite, conjonctivite) ou à d'autres causes potentielles de troubles.

Étape 2: évaluation physiologique de l'obstruction réversible des voies respiratoires ou de l'hyper-réactivité bronchique non spécifique

Il est possible de sauter l'étape 2 s'il existe déjà suffisamment d'arguments physiologiques en faveur du diagnostic d'asthme (NAEP, 1991). Dans le cas contraire, il faut faire pratiquer des tests spirométriques par un technicien, de préférence après une journée de travail, un jour où le patient présente des symptômes asthmatiques. Si la spirométrie met en évidence une obstruction des voies respiratoires levée par un bronchodilatateur, le diagnostic d'asthme est confirmé. Chez les patients sans signes spirométriques nets de limitation ventilatoire, il faut pratiquer une étude quantitative de la RBNS avec administration de méthacholine ou d'histamine, autant que possible le même jour. Dans ce cas, l'étude quantitative de la RBNS est un examen clé pour deux raisons. Premièrement, elle permet souvent d'identifier les patients atteints d'un AP léger ou au stade initial, c'est-à-dire ceux qui ont le plus de chances de guérison, alors que la détection de ces cas serait impossible si l'on ne poussait pas les tests plus loin que la spirométrie normale. Deuxièmement, si la RBNS est normale chez un travailleur actuellement soumis à une exposition professionnelle associée à ses symptômes, l'AP peut généralement être éliminé sans autre examen. En cas d'anomalie, on peut passer aux étapes 3 ou 4 et il peut être utile d'attribuer une valeur à la RBNS afin de vérifier si l'état du patient s'est amélioré après le test diagnostique de cessation de l'exposition présumée responsable (étape 5). Si la spirométrie met en évidence une limitation ventilatoire importante qui ne s'améliore pas après l'inhalation d'un bronchodilatateur, il faut envisager un nouveau bilan après un essai thérapeutique de plus longue durée, avec administration de corticoïdes (ATS, 1995; NAEP, 1991).

Étape 3: bilan immunologique éventuel

Des tests cutanés ou sérologiques (le test RAST, par exemple) peuvent révéler une sensibilisation immunologique à un agent spécifique du lieu de travail. Ces tests immunologiques ont été utilisés pour confirmer le lien entre l'asthme et le travail et, dans certains cas, se dispenser de faire des tests de provocation utilisant des substances inhalées spécifiques. Par exemple, les tests bronchiques spécifiques ultérieurs ont permis de confirmer l'AP chez environ 80% des patients exposés au psyllium dont l'histoire clinique était compatible avec un AP, avec un asthme confirmé ou avec une hyperréactivité bronchique et qui présentaient des signes de sensibilisation immunologique à cette espèce (Malo et coll., 1990). Dans la plupart des cas, la signification diagnostique des tests immunologiques négatifs est moins claire. La sensibilité diagnostique de ces tests dépend essentiellement de l'inclusion dans l'épreuve de tous les antigènes présumés responsables présents sur le lieu de travail ou de complexes haptène-protéine. Bien que la conséquence d'une sensibilisation d'un travailleur asymptomatique soit mal connue, l'analyse des résultats groupés peut contribuer à l'évaluation des contrôles environnementaux. L'évaluation immunologique est surtout intéressante dans le cas des agents pour lesquels on dispose de tests *in vitro* standardisés ou de cuti-réactions, tels que les sels de platine et les enzymes détergentes. Malheureusement, la plupart des allergènes professionnels qui seraient intéressants ne sont pas disponibles actuellement sur le marché. L'utilisation de solutions non commercialisées pour les cuti-réactions a parfois entraîné des réactions graves, notamment des réactions anaphylactiques, de sorte que la prudence s'impose.

Si les résultats des étapes 1 et 2 sont compatibles avec un AP, il faut poursuivre le bilan lorsqu'on le peut. L'ordre et l'importance des autres examens dépendent des moyens diagnostiques disponibles, de la situation professionnelle du patient et de la faisabilité d'essais diagnostiques d'arrêt et de reprise du travail, comme l'indique le tableau 10.7. S'il est impossible de procéder à d'autres examens, le diagnostic doit reposer sur les informations disponibles à ce moment.

Étape 4: évaluation clinique de l'asthme au travail ou essai diagnostique de reprise du travail

En règle générale, l'épreuve physiologique d'obstruction des voies respiratoires la plus accessible est la spirométrie. Pour améliorer la reproductibilité, la spirométrie devrait être effectuée par un technicien compétent. Malheureusement, la spirométrie réalisée sur une seule journée en alternant les postes de travail, avant et après chaque changement de poste, n'est pas une méthode efficace ou précise de détection des obstructions des voies respiratoires d'origine professionnelle. Il devrait être possible d'améliorer le diagnostic en faisant chaque jour de nombreuses épreuves spirométriques, pendant et après plusieurs journées de travail, mais l'efficacité de cette méthode n'a pas encore été évaluée de façon satisfaisante.

En raison des lacunes de la spirométrie avec alternance des postes de travail, les mesures en série du débit expiratoire de pointe (DEP) sont devenues un élément important du diagnostic de l'AP. À l'aide d'un appareil de mesure portable peu coûteux, les mesures du DEP sont enregistrées toutes les deux heures pendant le temps de veille. Pour améliorer la sensibilité, les mesures doivent avoir lieu au cours d'une période où le travailleur est exposé aux agents présumés responsables et alors qu'il présente une série de symptômes liés au travail. Trois mesures sont effectuées à chaque fois et tous les jours, au travail et pendant les périodes de repos. Les mesures devraient se poursuivre pendant seize jours consécutifs au moins (par exemple, deux semaines de cinq jours ouvrables plus trois fins de semaine de repos) si le patient peut continuer à travailler en toute sécurité. Les mesures du DEP sont notées dans un protocole, ainsi que les heures de travail, les symptômes, l'utilisation de bronchodilatateurs et les