

Allergologie-pneumologie professionnelle

Le syndrome toxique des poussières organiques (*Organic Dust Toxic Syndrome – ODTS*)

AUTEUR :

C. Paris, Centre de consultation de pathologies professionnelles, CHU de Nancy

Presque 40 ans après le premier cas authentifié, le syndrome toxique des poussières organiques (ODTS) reste encore aujourd'hui une pathologie dont l'épidémiologie est mal connue et les mécanismes physiopathologiques hypothétiques. La définition clinique reposant sur l'association d'un syndrome pseudogrippal, centré par l'existence d'une fièvre, et de symptômes respiratoires lors de l'exposition à des environnements fortement contaminés en poussières organiques (milieu agricole, en particulier secteur des céréales et élevage intensif de porcs et de volailles, filière de traitement des déchets, secteurs industriels avec systèmes de conditionnement d'air et d'humidification) est bien individualisée. La relative non-spécificité de cette définition et sa méconnaissance font que le diagnostic est peu souvent porté. L'absence d'agent étiologique clairement identifié, ou plus vraisemblablement la présence simultanée de plusieurs agents dans ces environnements et concourant à la symptomatologie, contribue à rendre cette pathologie mal comprise. Les données épidémiologiques montrent pourtant que cette affection peut être fréquente et que le risque de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), qu'il soit le résultat de l'exposition chronique aux poussières organiques ou une complication du syndrome lui-même, est loin d'être négligeable. Il importe donc aujourd'hui que ce diagnostic soit évoqué de manière plus systématique, en particulier par la recherche de symptômes généraux et respiratoires chez les travailleurs exposés à des poussières organiques et que les mesures de prévention soient renforcées.

MOTS CLÉS

Affection respiratoire / poussière / bronchopneumopathie chronique obstructive / BPCO / syndrome toxique des poussières organiques / ODTS

L'observation de réactions systémiques et respiratoires lors de l'exposition massive par inhalation à des bioaérosols ou à des poussières organiques est de connaissance ancienne, les premières descriptions datant du milieu du XIX^e siècle. Il faut attendre toutefois les années 50 pour que ces descriptions soient individualisées en une entité associant le plus souvent un syndrome pseudogrippal et des manifestations respiratoires telles qu'une toux, une dyspnée ou une oppression thoracique.

Les premiers cas de byssinose, pathologie respiratoire décrite initialement lors de la manipulation de fibres de coton brut dans l'industrie textile, datent ainsi de 1956. C'est en 1960 [1] qu'apparaît le terme de « *mycotoxicose pulmonaire* » pour caractériser les manifestations cliniques observées lors de l'expo-



© Watier-Visuel

ABRÉVIATIONS

- BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive
- EFR : Explorations fonctionnelles respiratoires
- HRBNS : Hyperréactivité bronchique non spécifique
- IL : Interleukine
- LAL (test du) : lysat d'amœbocytes de limule
- LBA : Lavage bronchoalvéolaire
- LPS : Lipopolysaccharides
- ODTS : *Organic Dust Toxic Syndrome*
- PHS : Pneumopathie d'hypersensibilité
- VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde
- TLR : *Toll-like receptors*
- TNF : *Tumor necrosis factor*
- UE : Unité d'endotoxines

sition à des environnements fortement contaminés par des poussières organiques. À cette époque, en effet, c'est surtout le rôle des toxines fongiques qui était évoqué. Ce n'est toutefois qu'en 1974 qu'est publiée ce qui semble être la première observation d'un patient présentant un syndrome pseudo-grippal après nettoyage d'un silo à grains, tableau clinique qui sera dénommé « *poumon de fermier sans précipitines spécifiques* » [2]. Un an plus tard, Emanuel et al. [3] rapportent une série de 10 cas survenant chez des travailleurs de silos à grains et présentant un tableau identique, pour lequel les auteurs retiennent le diagnostic de mycotoxicose pulmonaire. En effet, outre quelques différences cliniques avec le tableau de poumon de fermier qui entre dans le cadre des pneumopathies d'hypersensibilité (PHS), et en particulier la présence de signes cliniques pour des expositions moins intenses que dans le cas d'une mycotoxicose, aucun des sujets ne présente de précipitines spécifiques vis-à-vis des microorganismes identifiés dans l'environnement professionnel.

De manière simultanée, d'autres cas de « *fièvres* » sont décrits durant cette période, avec des dénominations diverses dépendant le plus souvent des circonstances d'exposition professionnelle (fièvre des silos, fièvre du lundi, fièvre des humidificateurs [4, 5]). C'est en 1985 [6] que l'appellation « *Organic Dust Toxic Syndrome* » ou ODTs (traduite par syndrome toxique des poussières organiques) est retenue pour caractériser l'ensemble de ces manifestations. En 1986, May et al. [7] décrivent de manière détaillée une série de 25 sujets, tous travailleurs dans les silos, et posent clairement les distinctions avec le poumon de fermier. Depuis lors, de nombreux

travaux ont établi la présence de cette pathologie dans différents secteurs professionnels : en dehors du secteur des silos à grains, le secteur de l'élevage intensif (porcs, volailles), du traitement des déchets ou, enfin, en présence d'humidificateurs ou de climatiseurs contaminés [8]. D'autres expositions professionnelles sont incriminées de façon plus anecdotique comme dans l'industrie du bois ou la production de pommes de terre [8, 9]. Il faut également noter que ces mêmes expositions aux poussières organiques peuvent être responsables d'autres tableaux cliniques comme une pneumopathie d'hypersensibilité, un asthme ou une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) [10]. Certains auteurs englobent sous le terme plus général de « *fièvre d'inhalation* » ces manifestations mais aussi celles associées à l'inhalation de fumées métalliques (zinc par exemple) ou de polymères plastiques (polytétrafluoroéthylène), non traitées dans cette fiche qui se limitera aux poussières organiques¹.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes impliqués dans le syndrome toxique des poussières organiques ne sont pas connus avec précision à l'heure actuelle. D'une manière générale, les auteurs s'accordent pour souligner que ces mécanismes sont de nature immuno-inflammatoire et non immunoallergique [8]. Ces conclusions s'appuient sur les données issues des observations chez l'homme ainsi que sur les propriétés des différents agents incriminés dans ce type d'environnement. Il faut également rappeler que cette pathologie exclue par définition des mécanismes

impliquant les IgG tels qu'ils sont observés dans les pneumopathies d'hypersensibilité.

DONNÉES CHEZ L'HOMME

La plupart des études humaines obtenues, soit lors d'observations en milieu de travail, soit après exposition de volontaires sains, décrivent essentiellement des réactions de type inflammatoire systémiques ou pulmonaires. Les études disponibles ont été principalement menées dans le milieu de l'élevage intensif de porcs ou celui de l'agriculture.

● Élevage

Zhiping et al. [14] exposent 38 sujets sains à la poussière d'élevage intensif de porcs et mesurent quatre marqueurs d'exposition : l'activité en lipopolysaccharides (LPS) [médiante (25^e à 75^e percentile) mesurée à 1,2 (0,9 à 1,4) $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$] par le test du lysat d'amœbocytes de limule (LAL), le taux total de LPS mesuré à 3,9 (2,5 à 4,9) $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ par chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse (GC-MS), le taux de peptidoglycane, constituants de la paroi cellulaire de différentes bactéries, mesuré à 6,5 (2,7 à 13) $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ et le taux total de poussières organiques mesuré à 21 (16 à 25) $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$. De manière intéressante, les auteurs observent une corrélation significative entre ces 4 marqueurs et le taux de IL-6 sérique, alors que le taux de peptidoglycane est également corrélé avec l'élévation de la température centrale, et que l'activité en LPS est, elle, associée aux symptômes respiratoires et à une augmentation de l'hyper-réactivité bronchique non spécifique (HRBNS) mesurée par un test à la métacholine. Ces auteurs concluent à la possible association de divers microorganismes en cause dans la pathologie respi-

1. L'exposition aux agents biologiques en général [11] et dans le secteur du traitement des déchets [12] et la fièvre des humidificateurs [13] ont chacune fait l'objet d'une fiche d'allergologie professionnelle spécifique.

ratoire liée à ce type d'environnement.

L'année suivante, Wang et al. [15] exposent, pendant 3 heures, 22 sujets sains à la poussière d'élevage intensif de porcs. Ils observent une augmentation significative des taux d'interleukines IL-1 α , IL-1 β , IL-6 et TNF- α (*Tumor necrosis factor*) dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire (LBA). De plus, il existe une corrélation significative entre les concentrations en endotoxines et l'élévation d'IL-6 dans le LBA. Cormier et al. [16] analysent les réactions inflammatoires chez 9 sujets sains après un séjour de 5 heures dans un bâtiment d'élevage intensif de porcs. Ils observent une hyperleucocytose et une augmentation des taux sériques d'IL-6 et IL-8, ainsi qu'une augmentation de la cellularité et des taux d'IL-6 et IL-8 dans le LBA.

Kölbeck et al. [17] analysent divers cytokines et médiateurs plasmatiques après une exposition de 3 heures en milieu d'élevage intensif de porcs de 17 sujets sains. Ils rapportent une augmentation significative des polynucléaires neutrophiles et des monocytes, ainsi que des taux plasmatiques d'IL-8 et de sICAM-1 (sICAM : forme soluble des molécules d'adhésion intracellulaire).

Hoffmann et al. [18] exposent, pendant 3 heures, 16 travailleurs dans un bâtiment d'élevage intensif de porcs. Ils observent la présence d'une inflammation bronchique en fibroscopie bronchique et une augmentation d'IL-6 dans le LBA dans les heures qui suivent, alors que le TNF- α n'est pas détectable. Le taux sérique de TNF α restera abaissé pendant deux semaines après l'exposition. Les auteurs concluent à l'existence d'une réaction inflammatoire immédiate et une tolérance induite par l'exposition aux poussières organiques.



Sahlander et al. [19] observent, après test de provocation bronchique avec un extrait de LPS réalisé chez 11 fermiers éleveurs de porcs, 12 fumeurs non fermiers et 12 sujets témoins, une augmentation de la réponse inflammatoire (augmentation des neutrophiles et des taux d'IL-13 et IL-4) dans le sang des sujets fermiers, en comparaison aux deux autres groupes de sujets.

● Milieu agricole

D'autres études ont été menées dans le milieu agricole.

Fishwick et al. [20], comparant un groupe de 25 travailleurs du coton à 9 travailleurs administratifs, notent une surexpression des lymphocytes CD14+ 6 heures après l'exposition, élévation qui revient à la normale dans les 72 heures, pour des concentrations en endotoxines variant de 100 à 400 UE.m³ (unités d'endotoxines par m³).

Smit et al. [21] mesurent diverses cytokines dans le surnageant d'échantillons de sang total de 412 agriculteurs, après stimulation *ex vivo* par un extrait de LPS. Il existe une corrélation entre la présence de symptômes respiratoires et les niveaux d'IL-10 et, à moindre titre, de TNF α , mais pas pour les taux d'IL1- β . Le niveau d'exposition aux

endotoxines est également corrélé à une baisse du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS).

Quelques études plus récentes utilisent des marqueurs non invasifs de l'inflammation bronchique.

Sikkeland et al. [22] étudient différents marqueurs mesurés dans le recueil d'une expectoration induite chez 21 sujets exposés à des endotoxines (fabrication d'aliments pour bétail et poissons issus de la fermentation bactérienne) et 21 sujets contrôles. Ils rapportent une augmentation significative du taux de neutrophiles ainsi que des niveaux d'IL-1 β et IL-12 chez les sujets exposés aux endotoxines mesurées à un niveau médian de 430 (50–2 000) UE.m³.

Von Essen et al. [23] étudient de même l'expectoration induite et le monoxyde d'azote exhalé (NOe) chez 24 sujets exposés à la poussière d'élevage intensif de porcs et 14 sujets témoins. Ils observent une augmentation significative des macrophages et du NOe, bien que très faible pour ce marqueur, chez les sujets exposés.

Enfin, Do et al. [24] analysent différents marqueurs dans les condensats de l'air exhalé de 75 travailleurs exposés aux poussières de grains à des concentrations de

1 (0,01 à 13) mg.m⁻³ en poussières totales et de 610 (8 à 11 000) UE.m⁻³ en endotoxines. Ils notent une corrélation entre les niveaux d'exposition et le niveau de 8-isoprostane, un marqueur de l'inflammation.

Toutes ces observations vont dans le sens d'une réaction de type pro-inflammatoire et ne mettant pas en jeu les mécanismes immunoallergiques. D'une manière générale, les principaux marqueurs modifiés au décours de ces expositions sont des marqueurs de l'immunité innée (activation des lymphocytes Th1) et de l'inflammation, et en particulier IL-1, IL-6, IL-8 et TNF- α . Des travaux récents semblent indiquer que ces manifestations sont associées à la stimulation des récepteurs TLR2 et TLR4 (*Toll-like receptors*), qui eux-mêmes mettent en jeu des voies de l'inflammation connues, telles que l'activation du facteur de transcription NF- κ B (*Nuclear factor-kappa B*) et des MAP kinases (*Mitogen-activated protein kinases*) [10]. Les autres modifications semblent plus inconstantes. Toutefois les agents possiblement à l'origine de ces manifestations ne sont pas clairement identifiés, même si le rôle des endotoxines d'origine bactérienne, ou celui des différentes formes de moisissures est le plus souvent évoqué.

AGENTS SUSPECTÉS

● Endotoxines

Les endotoxines sont des constituants de la paroi cellulaire des bactéries Gram négatif de type lipopolysaccharides (LPS), dont la composition est complexe et variable selon les espèces bactériennes [25]. Les propriétés toxicologiques sont en relation avec la région lipidique A, qui associe plusieurs chaînes d'acides gras, du

glucosamine et du phosphate. Ces endotoxines sont relarguées en petite quantité par les bactéries vivantes au cours de la réplication, et de manière plus importante en cas de lyse ou de décès de ces cellules. Le développement de méthodes de mesures de ces endotoxines en milieu de travail (**encadré 1**) a permis de mieux en caractériser la présence dans les différents environnements. Des niveaux élevés d'endotoxines ont ainsi été mesurés dans de nombreux secteurs [28] tels que le milieu agricole, en particulier lors de la manipulation de céréales, la culture des champignons, l'élevage intensif de porcs ou de volailles mais aussi l'industrie textile et en particulier celle du coton, l'industrie du bois, toutes situations où le syndrome toxique des poussières organiques a été rapporté.

Plusieurs études expérimentales ont démontré la capacité de ces LPS d'origine bactérienne à induire, après inhalation chez l'animal, une activation des macrophages et des neutrophiles au niveau pulmonaire [28] ainsi qu'une augmentation des cytokines IL-1 et TNF- α [29]. Des études plus récentes ont également montré le rôle possible de mécanismes inflammatoires impliquant d'autres voies médiées par les lymphocytes CD14+ et les récepteurs TLR4 [30].

L'inhalation de LPS chez l'homme entraîne des symptômes cliniques tels qu'observés dans le syndrome toxique des poussières organiques [31]. Toutefois, certains résultats discordants de la littérature sur les effets et les niveaux d'exposition [32, 33] font que les endotoxines ne sont pas considérées unanimement comme responsables du syndrome toxique des poussières organiques.

● Peptidoglycanes

Les peptidoglycanes, composés d'une partie glucidique (polysaccharide) et d'une partie peptidique, sont des constituants de la paroi cellulaire, principalement des bactéries Gram positif mais aussi Gram négatif [10]. Certains auteurs ont proposé l'hypothèse que ces molécules soient à l'origine du syndrome toxique des poussières organiques, du fait de leur présence très habituelle dans les différents environnements cités ci-dessus [10]. Plusieurs études ont montré l'existence d'une corrélation entre les concentrations en endotoxines et en peptidoglycanes, rendant difficile l'interprétation des études épidémiologiques.

● Bêta-glucanes

Les β -glucanes (polymères de glucose) sont des composés insolubles de la paroi cellulaire de la plupart des champignons, de certaines bactéries et de plusieurs végétaux. Leur rôle dans la survenue d'ODTS est évoqué du fait de leurs propriétés inflammatoires [30]. Une étude récente [34] montre en particulier que les concentrations en peptidoglycanes varient selon l'état d'une espèce de moisissures (*Eurotium amstelodami*) et que cette concentration est associée de manière significative aux effets inflammatoires, en particulier les taux d'IL-8, IL-17 et IL-23. Toutefois, une revue des données disponibles sur la toxicité de ces composés [35] souligne l'inconstance des résultats selon les études, ne permettant pas de conclure sur le rôle exact de ces molécules.

● Autres agents incriminés

Quelques auteurs ont souligné le rôle possible des contaminations fongiques elles-mêmes [8, 10]. Sans

Encadré 1

MESURE DES ENDOTOXINES DANS L'AIR (d'après [26])

La mesure de la concentration des endotoxines dans l'air des lieux de travail comprend 3 étapes : le prélèvement d'air, le transport et la conservation des échantillons et l'analyse de ces derniers.

Prélèvements d'air

Méthode de prélèvement

Plusieurs dispositifs sont utilisables pour le prélèvement des endotoxines dans l'air. En France, l'INRS décrit une méthode avec un prélèvement sur filtre à l'aide de cassettes porte-filtres fermées constituées de 3 pièces [27]. Les cassettes sont assemblées avec un médium de collecte constitué d'un filtre en fibres de verre apyrogène (exempt d'endotoxines) et d'un filtre support de même nature. Les filtres doivent être préalablement décontaminés par chauffage (250 °C pendant 120 min) et les cassettes sont fermées à l'aide d'une presse pneumatique afin d'éviter les fuites. Des précautions sont apportées lors des manipulations afin d'éviter la contamination des parois intérieures des cassettes par des endotoxines exogènes. Ainsi, avant assemblage, les éléments constituant les cassettes sont emballés dans un contenant propre et conservés dans un endroit propre et sec. De même, la manipulation et l'assemblage de ces cassettes sont effectués de manière à limiter les contaminations (port de gants, travail sous poste de sécurité microbiologique ou PSM). Pour le prélèvement, les cassettes fermées sont chacune connectées à une pompe individuelle assurant un débit

nominal moyen de 2 L.min⁻¹. Dans ces conditions, l'aérosol échantillonné est proche de la fraction inhalable. Le débit de chaque pompe doit être mesuré avant et après le prélèvement à l'aide d'un débitmètre adapté. La durée de prélèvement peut s'étendre sur une période de référence correspondant à la durée du poste de travail (8 heures).

Méthode d'échantillonnage

L'échantillonnage individuel doit être privilégié pour évaluer l'exposition aux endotoxines sur les lieux de travail. Ce type de prélèvement consiste à placer le capteur dans la zone respiratoire du salarié et permet d'obtenir une bonne représentativité de l'exposition.

L'échantillonnage d'ambiance, ou à poste fixe, peut être utilisé pour identifier les sources d'exposition ou établir une cartographie de l'exposition à poste fixe.

En l'absence de valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP), il est indispensable d'effectuer des prélèvements de référence. Un prélèvement extérieur systématique, effectué au titre de référence, peut permettre de vérifier que les endotoxines détectées dans l'atmosphère sont bien générées par l'environnement du salarié. En l'absence de source, l'air extérieur est considéré comme un milieu peu contaminé. Il est également utile d'intégrer dans le plan de prélèvement des mesures effectuées dans des zones supposées non contaminées ou sur des populations de salariés avec ou sans plaintes.

Transport et conservation des prélèvements

Après prélèvement, les cassettes sont rebouchées et transportées jusqu'au laboratoire dans un conteneur réfrigéré.

Analyse

Les échantillons sont analysés dans les 24 heures suivant le prélèvement. Pour l'analyse, le filtre est retiré de la cassette d'échantillonnage puis transféré dans un tube stérile et apyrogène contenant de l'eau stérile et apyrogène. Le tube contenant le filtre contaminé est ensuite agité (60 min à 2 000 rotations par minute) et l'extraction est complétée par une étape de centrifugation. Le dosage des endotoxines dans les extraits est effectué (immédiatement après l'extraction) par la méthode cinétique et chromogénique au « lysat d'amœbocytes de limule » (LAL), avec un kit de dosage spécifique. Les étapes analytiques sont effectuées selon les indications données dans la fiche méthodologique publiée par l'INRS [27]. La quantité d'endotoxines mesurée dans l'air est exprimée en unités d'endotoxines (UE) par mètre cube d'air.

La mesure des endotoxines aéroportées avec la méthode au LAL témoigne de la présence de bactéries Gram négatif dans l'environnement investigué à un moment donné. En revanche, elle n'est pas systématiquement corrélée aux mesures des bactéries dans l'air et ne donne aucune information sur leur viabilité.

exclure cette hypothèse, les mêmes limitations que précédemment s'appliquent à ces conclusions, du fait en particulier de la présence simultanée de ces différents agents dans l'environnement de travail. De nombreuses études ont également cherché à caractériser les espèces bactériennes ou fongiques à l'origine de ce syndrome, en particulier dans le cas des contamina-

tions d'humidificateurs [36, 37]. Les espèces ainsi individualisées sont nombreuses, sans que puisse être isolée une espèce ou une souche en particulier [8, 38].

Au total, si le syndrome toxique des poussières organiques est lié de manière certaine à l'exposition à des environnements fortement contaminés en poussières organiques de nature diverse comme les bactéries

Gram positif et Gram négatif, ou les champignons, il n'y a pas à ce jour d'agent étiologique unique clairement identifié. Il est même probable que ce syndrome résulte de l'action de plusieurs de ces agents qui sont étroitement associés dans ce type de milieux, mettant en jeu plusieurs voies de l'immunité innée [39], ce qui explique l'observation de tableaux cliniques polymorphes.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les données épidémiologiques sont plus ou moins nombreuses, selon les secteurs incriminés. Comme déjà souligné plus haut, les secteurs les plus fréquemment étudiés sont ceux de l'élevage intensif (porcs, volailles), de l'agriculture et des silos à grains (manipulation de céréales), et enfin le secteur de traitement des déchets organiques. Les cas de fièvre des humidificateurs font plus l'objet de cas groupés.

Toutefois, l'interprétation des données épidémiologiques concernant cette pathologie est difficile [40]. Ceci tient à plusieurs éléments. D'une part, l'évaluation de la pathologie repose dans la majorité des cas sur une approche par questionnaire des symptômes respiratoires. Les études ne distinguent pas toujours les aspects sémiologiques spécifiques du syndrome toxique des poussières organiques, mais analysent de manière individuelle les différents symptômes tels que dyspnée, oppression thoracique, toux, en relation avec les activités professionnelles. Il est dans ce cas impossible de distinguer les signes associés à d'autres pathologies présentes dans ces environnements comme l'asthme, la bronchite simple ou chronique. De plus, en l'absence d'examen complémentaires, il est également difficile de distinguer un syndrome toxique des poussières organiques d'une pneumopathie d'hypersensibilité (PHS). Rappelons que les premières descriptions faisaient état de « *poumon de fermier sans précipitines spécifiques* » [2]. Si les PHS sont nettement moins fréquentes que le syndrome toxique des poussières organiques, il apparaît toutefois probable que certains des cas décrits de ce syndrome soient en fait des PHS. Par ailleurs, les

définitions utilisées dans les questionnaires sont très différentes selon les études. En effet, certains auteurs ont retenu l'existence d'un syndrome toxique des poussières organiques uniquement lors des formes les plus sévères, c'est-à-dire entraînant une difficulté à accomplir son travail voire un arrêt de travail de quelques jours [41]. D'autres auteurs ont retenu une définition plus large basée sur l'existence d'épisodes pseudo-grippaux associant de la fièvre et/ou des myalgies, et un ou plusieurs symptômes respiratoires survenant au décours d'une exposition professionnelle à un environnement fortement empoussiéré [42]. Une étude comparant les deux types de définitions a ainsi montré que la prévalence pouvait varier entre 6,4 % et 26,3 % dans le même secteur selon ces deux approches [43]. Dans ces conditions, il est donc difficile d'avoir une idée précise de la prévalence du syndrome toxique des poussières organiques. Sont décrites ici les données de la littérature à partir d'une sélection de publications, les plus représentatives par secteur industriel (tableau 1).

DONNÉES PAR SECTEUR D'ACTIVITÉ

● Agriculture

Une étude transversale est réalisée auprès de 1 032 travailleurs de différentes branches d'activités (agriculture, industrie textile, élevage intensif, céréales...) au Royaume-Uni [44]. La présence d'un ODTS est évaluée par un questionnaire de symptômes respiratoires du *Medical Research Council* associés à la présence de myalgies. Dans cette étude, la prévalence globale est estimée à 1,3 %, étant en particulier plus fréquente dans la culture des champignons (2,5 %), des céréales

(4,3 %) et de l'élevage de volailles (5,9 %). Des mesures de poussières totales et d'endotoxines sont également effectuées [45]. Les plus forts niveaux d'expositions sont observés dans le secteur de l'élevage intensif de volailles (11 mg.m⁻³ de poussières totales et 75 ng.m⁻³ d'endotoxines). Une relation fortement significative est par ailleurs mise en évidence entre les concentrations en poussières totales d'une part et en endotoxines d'autre part et les symptômes respiratoires. Une corrélation forte ($r = 0,7$) a également été mise en évidence dans ces environnements entre les concentrations en poussières totales et en endotoxines.

Monsó et al. publient, en 2003, une étude transversale dans 4 pays européens (Danemark, Espagne, Suisse et Allemagne) et un État américain (Californie) auprès de 7 188 fermiers européens et 1 839 fermiers américains [47]. La présence d'un ODTS est évaluée à partir du questionnaire de l'ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey*), sur la base de la présence d'un syndrome pseudo-grippal dans les heures suivant une exposition à un environnement fortement empoussiéré. La prévalence d'ODTS est de 12,2 % en Europe et de 2,7 % en Californie. Cette différence est rapportée à une distribution différente des types d'exploitation, les élevages intensifs de porcs et de volailles étant plus fréquents en Europe. Plusieurs élevages (vaches, volailles, lapins) et la culture de céréales sont associés significativement à la présence d'un ODTS. De plus, cette étude montre l'existence d'une association significative entre la présence d'un ODTS et le risque de BPCO, y compris après ajustement sur les facteurs sociodémographiques et le tabagisme. Les mesures d'em-

Tableau I

PRÉVALENCE DU SYNDROME TOXIQUE DES POUSSIÈRES ORGANIQUES SELON LES SECTEURS D'ACTIVITÉS

Auteurs	Pays	Secteurs d'activité	Sujets (N)	Prévalence	Remarques
Agriculture					
Simpson, 1998 [44] ; Simpson, 1999 [45]	Royaume-Uni	Culture de céréales, champignons, élevage, filature du coton, scierie...	1 132	1,3 % (ensemble des sujets) 5,9 % (secteur de l'élevage)	Selon les secteurs (médianes) : poussières totales : 0,59 à 11,53 mg.m ⁻³ ; endotoxines : 7 à 11 993 ng.m ⁻³
Von Essen, 1999 [42]	États-Unis	Fermiers (céréales)	297	36 %	
Magarolas, 2000 [46]	Espagne	Agriculteurs	1 164	35,9 % (élevage de moutons)	
Monsó, 2003 [47]	Europe, États-Unis	Agriculteurs	7 188 (Europe), 1 839 (États-Unis)	12,2 % (Europe) 2,7 % (États-Unis)	Poussières totales : 5 (2,5–8,3) mg.m ⁻³ ; endotoxines 78,3 (30–266) ng.m ⁻³
Boehmer, 2009 [48]	États-Unis	Paysagistes	43	12 %	Moisissures : 5,31.10 ⁵ spores.m ⁻³
Élevage					
Thelin, 1984 [49]	Suède	Industrie de la volaille	47	10 %	
Bongers, 1987 [50]	Pays-Bas	Élevage (porcs)	132	28 %	
Rylander, 1989 [51]	Europe, États-Unis, Canada	Élevage (porcs)	≈ 2 000	5 à 20 %	Rapport d'un groupe de travail international
Donham, 1990 [52]	États-Unis, Canada, Suède, Pays-Bas	Élevage (porcs)	2 786	10 à 30 %	Revue de 14 études épidémiologiques
Zuskin, 1992 [53]	Ex-Yougoslavie	Élevage (porcs)	59 éleveurs, 46 témoins	0 %	Poussières totales < 8 mg.m ⁻³ ; bactéries Gram négatif < 4,7.10 ² UFC.m ⁻³ *
Choudat, 1994 [54]	France	Élevage (porcs)	102 éleveurs de porcs, 51 fermiers (production laitière) et 81 témoins	De 5,1 à 24,5 % (toux) et de 9,0 à 21,4 % (éternuements) entre les témoins et les éleveurs de porcs	Poussières totales 3,63 mg.m ⁻³
Mackiewicz, 1998 [55]	Pologne	Élevage (porcs)	53	58,5 %	930,6.10 ³ (613,7–1246,7.10 ³) UFC.m ⁻³
Vogelzang, 1999 [43]	Pays-Bas	Élevage (porcs)	239 éleveurs, 311 témoins	26,3 % 6,4 %	
Viegas, 2013 [56]	Portugal	Élevage (volailles)	47 éleveurs, 69 témoins	12,8 %	Concentration moyenne en particules : PM ₅ **0,22 à 2,4 mg.m ⁻³ ; PM ₁₀ 1,4 à 15,2 mg.m ⁻³
Traitement des déchets					
Sigsgaard, 1994b [57]	Danemark	Tri et recyclage de déchets	44	14 % (déchets ménagers)	Traitement des déchets ménagers (moyennes) : poussières totales : 0,74 mg.m ⁻³ ; bactéries : 0,46.10 ⁵ UFC.m ⁻³ ; bactéries Gram négatif : 4,8.10 ³ UFC.m ⁻³ ; endotoxines : 2,5 ng.m ⁻³ ; moisissures : 1,4.10 ⁴ UFC.m ⁻³
Autres secteurs					
Robertson, 2007 [58]	États-Unis	Industrie automobile (fluides de coupe)	836	9 %	
Humidificateurs / climatiseurs					
Anderson, 1989 [4]	États-Unis	Fabrication de microprocesseurs	250	40/250	
Mamolen, 1993 [59]	États-Unis	Imprimerie	22	17/22	
Pal, 1997 [60]	Pays-Bas	Fabrication de fibres textiles synthétiques	?	12 cas	Champignons < 100 UFC.m ⁻³ ; endotoxines : 64 pg.m ⁻³

* UFC : unité formant colonie

** Les particules PM₅ et PM₁₀ sont les particules de diamètre aérodynamique moyen inférieur respectivement à 5 et 10 µm (PM = Particulate Matter)

poussièrément réalisées dans un échantillon de fermes montrent des niveaux d'exposition de l'ordre de 5 (2,5-8,3) mg.m⁻³ en poussières totales et de 78,2 (30-266) ng.m⁻³ en endotoxines.

Élevage intensif

Dès 1984, Thelin et al. [49] rapportent une prévalence de 10 % d'ODTS dans l'élevage industriel de volailles, alors qu'une prévalence de 28 % est rapportée trois ans plus tard parmi les éleveurs de porcs [50].

Dans une première revue de littérature [51], Rylander et al. font état de prévalence allant de 5 à 20 % dans ce dernier secteur. L'année suivante, Donham et al. [52] publient une revue de littérature complète sur les manifestations respiratoires des éleveurs de porcs, recensant 14 études épidémiologiques (Canada, USA, Pays-Bas et Suède). Ils rapportent une prévalence entre 10 % et 30 % d'ODTS dans ces populations. D'autres études [54, 56] observent des prévalences similaires chez les éleveurs de porcs et de volailles. Les données sont toutefois très variables d'une étude à l'autre, Zuskin et al. [53] ne rapportant aucun cas parmi 59 sujets exposés dans l'élevage de porcs, alors que Mackiewicz et al. décrivent, eux, une prévalence de 58,5 % chez 53 sujets exposés, pour des concentrations en bactéries assez proches [55].

Dans une étude portant sur 7 élevages intensifs de volailles, Viegas et al. [56] rapportent une forte prévalence de symptômes respiratoires, la moitié des sujets présentant des signes cliniques. La prévalence d'ODTS, défini par l'existence d'un syndrome pseudogrippal au travail, est de 12,8 %. Les mesures d'empoussièrément montrent des concentrations im-

2. Les particules PM₅ et PM₁₀ sont les particules de diamètre aérodynamique moyen inférieur respectivement à 5 et 10 µm (PM = Particulate Matter)

portantes en particules PM₅ et surtout PM₁₀², pouvant dépasser 15 mg.m⁻³.

En 1999, Vogelzang et al. publient une étude exposés/non-exposés chez 239 éleveurs de porcs et 311 fermiers témoins [43]. Ils utilisent deux questionnaires, le premier, défini par Rylander et al. [61], est basé sur la survenue d'un syndrome pseudogrippal lors de travaux en milieux empoussiérés dans les deux dernières années ; le second, inspiré de Malmberg et al. [41], reprend la même définition mais recherche si elle s'accompagne de signes plus sévères, en particulier une difficulté à travailler voire la nécessité d'être alité. Selon ces deux questionnaires, la prévalence d'ODTS dans la population d'éleveurs de porcs est respectivement de 26,3 % et de 6,4 %, significativement différente dans les deux cas de celle de la population témoin (19,6 % et 2,4 % respectivement). Dans cette étude, l'atopie semble être un facteur de risque (prévalence OR [odds ratio] = 3,1 ; IC 95 % [1,2-8]), à l'inverse du tabagisme. L'utilisation de litières en sciure de bois semble en particulier associée à la pathologie.

Magarolas et al., dans une étude transversale menée en Espagne par questionnaire auprès de 1 164 agriculteurs, retrouvent une prévalence d'ODTS de 35,6 % chez les éleveurs de moutons [46].

Fillière céréalière

Von Essen et al. [42] analysent les symptômes de 297 agriculteurs par questionnaire. La présence d'un ODTs est définie par un épisode pseudogrippal lors de travaux en milieu fortement empoussiéré. Les auteurs rapportent une prévalence de 36 %, liée essentiellement à la manipulation de céréales.

Autres secteurs agricoles

Boehmer et al. décrivent quant à eux une prévalence de 12 % d'ODTS chez des paysagistes, secteur qui n'avait pas fait jusqu'alors l'objet de rapport de cas [48].

● Secteur du traitement des déchets organiques

Dans une revue de la littérature effectuée en 1995 [62], la présence du syndrome toxique des poussières organiques est clairement identifiée comme une des pathologies de ces secteurs d'activité, mais il existe peu de données quantitatives. Rosenberg [13] fait état de la présence de symptômes respiratoires fréquents dans cette activité, mais la prévalence du syndrome toxique des poussières organiques n'est pas précisée. Sigsgaard [57] rapporte une prévalence de 14 % chez 44 travailleurs du tri de déchets. Les données disponibles montrent la présence d'endotoxines dans ce type d'environnement [63].

● Fièvre des humidificateurs

Plusieurs circonstances favorisant la survenue de fièvre des humidificateurs ou des climatiseurs ont été décrites dans la littérature, dans des secteurs d'activité très divers, du fait de la présence d'un dispositif contaminé et non du secteur lui-même. Des cas ont ainsi été rapportés dans l'imprimerie [4, 59], la fabrication de fibres synthétiques [60] ou de microprocesseurs [4] ainsi que dans la métallurgie par contamination de fluides de coupe [58]. Les tableaux cliniques présentés sont souvent ceux de cas groupés, survenant dans un laps de temps court sur un mode épidémique, en relation avec une contamination d'un appareil. Les prévalences sont en général élevées, entre 10 et 25 %, pouvant même

atteindre plus de la moitié des travailleurs [59]. Toutefois, le nombre de cas rapportés tend à diminuer ces dernières années.

ODTS ET FONCTION RESPIRATOIRE

Si le risque de BPCO lié à une exposition chronique aux poussières organiques est clairement établi [10, 64], l'existence d'un retentissement respiratoire lors d'expositions courtes est plus discutée. Les descriptions cliniques initiales ont en effet rapporté l'absence habituelle de modifications de la fonction respiratoire [65, 66]. Depuis, quelques études ont observé des modifications, certes modestes, du VEMS ou des débits périphériques lors de comparaison début-fin de poste. Kateman et al. [67], comparant la fonction respiratoire de 40 travailleurs d'un atelier contaminé par un climatiseur à 23 sujets non exposés de la même entreprise, notent une diminution significative du VEMS après la prise de poste du lundi matin. Zuskin et al. [53] retrouvent des résultats similaires en comparant 59 travailleurs (élevage intensif de porcs) à 46 sujets témoins, les premiers ayant une diminution significative début-fin de poste pour le VEMS et le DEM₂₅ (débit expiratoire maximal à 25 % de la capacité vitale forcée [CVF]). Reynolds et al. [68] confirment l'existence d'une diminution du VEMS lors de la comparaison début de poste-fin de poste, significativement associée au niveau de poussières totales et d'endotoxines. Il faut toutefois observer que toutes ces diminutions des paramètres fonctionnels respiratoires sont faibles, de l'ordre de quelques pour cent en moyenne. Plusieurs autres études se sont attachées à rechercher l'existence ou non d'une modification de

l'hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS) chez les sujets exposés. Choudat et al. [54] comparent l'HRBNS de 102 éleveurs de porcs, de 51 fermiers et de 81 sujets témoins. Ils observent une augmentation de l'HRBNS chez les éleveurs et les fermiers, en comparaison avec les sujets témoins. Sundblad et al. [69] observent une augmentation de l'HRBNS lors d'un test à la méthacholine chez 22 sujets sains, non-atopiques, non-fumeurs, après une exposition de 3 heures à l'environnement d'un élevage intensif de porcs, la PC₂₀ (concentration provoquant une chute de 20 % du VEMS) médiane passant de 1,38 mg à 0,18 mg. Une modification de la PC₂₀ est également observée par Cormier et al. [16] et Zhou et al. [70] chez les sujets exposés à la poussière d'élevage intensif de porcs.

L'existence de modifications de la fonction respiratoire, en particulier du VEMS, lors de l'exposition aiguë aux environnements fortement contaminés par les poussières organiques est donc parfois observée, à l'inverse des descriptions initiales de la pathologie.

RELATION DOSE-RÉPONSE

L'établissement d'une relation dose-réponse reste difficile dans le syndrome toxique des poussières organiques. Ceci tient, comme cela a été dit plus haut, à la présence de différents agents possiblement responsables de la pathologie, les corrélations pouvant avoir été rapportées soit avec les poussières totales, les endotoxines ou plus rarement les peptidoglycanes. De plus, les techniques de prélèvements et les unités de mesures ont évolué au cours du temps, ce qui ne facilite pas les comparaisons entre les études. Si le test du LAL s'est imposé comme la méthode de référence

pour la mesure des endotoxines dans l'air, d'autres méthodes ont également été proposées [14]. De plus, il existe des variations importantes de l'empoussièrement, entre autres, selon les secteurs, les saisons, le type de prélèvements. Tous ces éléments compliquent l'interprétation des mesures et expliquent les discordances des conclusions.

Toutefois, les auteurs s'accordent pour considérer que la durée d'exposition et son intensité sont deux facteurs de risque de la survenue d'un syndrome toxique des poussières organiques [8]. Historiquement, il était considéré qu'une concentration en endotoxines de 1 000 ng.m⁻³ était nécessaire pour observer un tel syndrome, alors que les PHS s'observaient pour un niveau 10 fois moindre [71]. Plusieurs études ont depuis rapporté des cas pour des expositions bien moindres. Ainsi, un syndrome toxique des poussières organiques a été rapporté chez 2 sujets sur 6 exposés à 100 mg.m⁻³ de poussières totales [8]. Larsson et al. [72], après avoir exposé 14 sujets à la poussière d'élevage de porcs, notent des modifications du liquide de lavage broncho-alvéolaire pour une concentration en poussières totales de 13,5 (5,6-24) mg.m⁻³. Des concentrations inférieures ont été rapportées par Viet et al. [73] qui décrivent l'existence de symptômes respiratoires chez des fermiers lors de la moisson pour un niveau médian de 0,8 (0,09 à 15,3) mg.m⁻³. Kateman et al. [67] observent des manifestations respiratoires pour un niveau encore plus bas (0,6 mg.m⁻³ de poussières totales). Dans ces deux dernières études, les niveaux en endotoxines sont respectivement de 54,2 (4,4 à 744,4) UE.m⁻³ et de 64 pg.m⁻³ (+/- 1,6). Zock et al. [9] rapportent des modifications du VEMS début-fin

de poste pour une concentration de 53 UE.m^3 . Basinas et al. [74], dans une étude portant sur 3 883 salariés de divers secteurs exposés, mettent en évidence une relation dose-réponse significative entre le niveau en endotoxines et la présence d'un syndrome toxique des poussières organiques, y compris après ajustement sur le sexe, le statut tabagique et le statut atopique. En comparaison à un niveau de 50 UE.m^3 en endotoxines, les OR [IC 95 %] sont ainsi de 1,68 [0,95-2,96], 1,8 [1,07-3,02] et 2,44 [1,30-4,6] pour des niveaux de 50-200 ; 200-1 000 et $>1 000 \text{ UE.m}^3$ respectivement. À l'inverse, Hagmar et al. [75] n'observent aucune manifestation chez 23 sujets exposés à une concentration de poussières totales de 6,3 (0,4-15,3) mg.m^3 et de 0,4 (0,02-1,5) $\mu\text{g.m}^3$ d'endotoxines³.

Il ressort de ces différentes études qu'il est difficile d'établir une concentration en endotoxines ou en poussières totales en deçà de laquelle il n'est pas observé de signes cliniques. Des concentrations de $2,5 \text{ mg.m}^3$ en poussières totales et de 50 UE.m^3 en endotoxines ont toutefois été proposées dans le passé par certains auteurs [28, 68].

DIAGNOSTIC EN MILIEU DE TRAVAIL

DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic est essentiellement clinique, reposant sur l'anamnèse et les signes fonctionnels et cliniques [76]. Les circonstances d'exposition sont en effet évocatrices, avec une exposition majeure à des poussières végétales ou des microorganismes, par exemple lors d'opérations de nettoyage de silos à grains ou lors du travail dans des environnements avec une forte présence de moisissures visibles. Dans le cas de la contamination

3. Il est habituellement admis que 10 UE sont équivalents à 1 ng.



d'un humidificateur ou d'un climatiseur, la notion de cas groupés est évocatrice.

La description princeps précise du syndrome toxique des poussières organiques est rapportée par May et al. [7] à partir de 29 épisodes observés chez 25 sujets, tous travailleurs dans les silos à grains. Les premières manifestations cliniques apparaissent en moyenne dans les 6 heures (2 à 12 h) suivant l'exposition à un environnement fortement empoussiéré durant 4 heures en moyenne. Les symptômes les plus fréquents dans cette série sont la fièvre (température $> 38 \text{ }^\circ\text{C}$) (79 % des sujets), des myalgies (76 %), une oppression thoracique (72 %), une toux (66 %), des céphalées (59 %), une impression de malaise général (60 %) et de dyspnée (57 %), l'ensemble évoquant un syndrome pseudogrippal. À l'inverse, la présence de râles crépitants aux bases pulmonaires n'est notée que chez 4 sujets (14 %). Des signes digestifs (nausées, vomissements) peuvent être présents de manière très inconstante. La grande majorité des sujets (22/25)

présente au moins trois de ces signes et plus de la moitié (15/25) en présente au moins quatre.

En 1989, Rask-Andersen et al. [32] publient une série de 80 cas, survenant chez des agriculteurs et complètent cette description. La fièvre reste le signe cardinal, la température pouvant dépasser 40°C chez certains sujets, les autres signes les plus fréquents sont l'oppression thoracique, la toux, la dyspnée et les myalgies. Dans cette série, 90 % des sujets ont dû s'aliter un ou deux jours à la suite de l'épisode. Un peu moins de la moitié des sujets a présenté un épisode unique dans les 5 ans, un tiers ayant eu entre deux et quatre épisodes. De manière peu surprenante chez des agriculteurs, ces manifestations sont plus fréquentes en automne, puis en hiver. Les tableaux associés aux autres circonstances d'exposition, comme l'élevage intensif de porcs ou de volailles, ou la fièvre des humidificateurs, ne présentent pas de particularité clinique par rapport au tableau décrit ci-dessus.

Dans le cas d'expositions chroniques ou répétées, comme le cas

de certains épisodes de fièvre des humidificateurs, la symptomatologie semble être maximale le premier jour suivant un arrêt de l'exposition pour congés ou week-end, avec un phénomène de tolérance les jours suivants voire les mois suivants [77]. Ce phénomène de tolérance est associé à l'exposition aux endotoxines elles-mêmes. Il est intéressant de noter que le même phénomène a également été rapporté dans le cas d'une exposition chronique aux poussières de coton contaminées par des microorganismes, soulignant un certain degré de parenté entre les deux pathologies. Il semble moins fréquent dans d'autres secteurs comme dans les silos à grains, où l'exposition est plus aiguë et occasionnelle.

Les investigations initiales sont en général pauvres chez ces patients. Elles vont essentiellement reposer sur la numération-formule sanguine, la radiographie pulmonaire et les explorations fonctionnelles respiratoires. Dans la série princeps de May et al. [7], la radiographie pulmonaire est normale dans tous les cas, il existe une discrète hyperleucocytose chez 18/25 sujets, essentiellement à polynucléaires neutrophiles. Les gaz du sang sont normaux. La recherche de précipitines spécifiques (maladie du poumon de fermier) est négative chez tous les patients. Lorsqu'elles sont disponibles, les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) sont globalement normales, ne montrant qu'une discrète diminution de la capacité pulmonaire totale et l'absence de modification de la diffusion du monoxyde de carbone (CO). Comme décrit ci-dessus, certains auteurs rapportent des diminutions du VEMS liées à l'exposition aux poussières organiques, en particulier en début de semaine.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Il est habituel de souligner que les niveaux d'exposition auxquels est observée cette pathologie sont supérieurs à ceux rapportés comme étant à l'origine de pneumopathie d'hypersensibilité, même si les deux pathologies peuvent coexister.

Le diagnostic d'une intoxication aiguë aux oxydes d'azote (NO_x) doit également être écarté dès ce stade. La symptomatologie en est différente, avec manifestations essentiellement respiratoires (dyspnée, toux), apparaissant parfois rapidement, sans fièvre, pouvant s'aggraver avec l'apparition d'un œdème pulmonaire aigu. Le contexte d'exposition dans un lieu confiné, avec présence de matières organiques comme des céréales, mais sans notion de moisissures visibles, par exemple un silo récemment rempli, doit faire évoquer en priorité ce diagnostic [8].

Une symptomatologie identique (« la fièvre des moulins ») a aussi été rapportée chez les travailleurs de coton brut dans l'industrie textile, ou en présence d'autres fibres végétales comme le lin, le sisal ou le jute. Ces manifestations sont généralement associées à la présence d'endotoxines résultant d'une contamination des fibres textiles par des microorganismes fongiques ou bactériens, comme dans le cas du syndrome toxique des poussières organiques, mais à la différence de ce dernier, elles évoluent vers le développement d'une byssinose. En outre, les premiers stades de la byssinose sont surtout marqués par la présence d'une oppression thoracique prédominant le lundi sans notion de fièvre, avec ultérieurement une diminution du VEMS sur la comparaison début-fin de poste du lundi voire un asthme [78]. L'observation par certains auteurs de modifications du VEMS au

décours d'une exposition aux poussières organiques ou aux endotoxines dans d'autres secteurs que l'industrie textile suggère toutefois des similarités entre la byssinose à un stade débutant et le syndrome toxique des poussières organiques.

DIAGNOSTIC EN MILIEU SPÉCIALISÉ

Le diagnostic d'un syndrome toxique des poussières organiques, essentiellement clinique comme détaillé plus haut, ne nécessite pas de recours à un service spécialisé. Il va reposer sur les circonstances d'exposition et l'existence d'un syndrome pseudogrippal d'évolution spontanément favorable. Les investigations en milieu spécialisé vont essentiellement avoir pour objectif d'écartier un diagnostic différentiel, et plus particulièrement une pneumopathie d'hypersensibilité ou un asthme. Dans ce cadre, les EFR et la tomographie thoracique présentent un intérêt certain. Ce bilan sera complété par une recherche de précipitines standardisées ou spécifiques.

EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES (EFR)

Comme indiqué ci-dessus, les EFR sont le plus souvent normales au décours d'un syndrome toxique des poussières organiques. En cas de suspicion de PHS à un stade aigu, la réalisation d'une mesure de la diffusion du CO est nécessaire, la diminution, même passagère, étant un signe en faveur de cette pathologie. À un stade plus tardif de la PHS, cette altération sera habituelle et fixée.

Un syndrome obstructif non réversible pourra également être observé, en particulier si le diagnostic du

syndrome toxique des poussières organiques est tardif, signant l'existence d'une BPCO associée.

En cas de signes cliniques évocateurs d'un asthme, une recherche de réversibilité après administration d'un β_2 -mimétique de courte durée d'action sera effectuée. En cas de doute, un test de provocation bronchique non spécifique (métacholine) sera également utile. Certains auteurs rapportent toutefois l'existence d'une modification du niveau de l'HRBNS associée à l'exposition aux poussières organiques, qui pourrait alors témoigner plus d'un certain degré d'inflammation bronchique que d'un véritable asthme allergique.

TOMODENSITOMÉTRIE (TDM) THORACIQUE

Il n'a pas été retrouvé dans la littérature de description des aspects tomodensitométriques associés au syndrome toxique des poussières organiques. Par expérience du Centre de consultation de pathologies professionnelles du CHU de Nancy, cet examen est en général normal. En cas de suspicion de PHS, la tomodensitométrie thoracique viendra utilement compléter les EFR. Classiquement, à un stade précoce, cet examen mettra en évidence des images en verre dépoli, parfois mieux mises en évidence lors de l'expiration, avec une répartition pulmonaire inhomogène (aspect en mosaïque). À un stade plus évolué, le tableau est celui d'une pneumopathie infiltrative diffuse [79].

LAVAGE BRONCHOALVÉOLAIRE (LBA)

Le LBA, à la recherche d'une lymphocytose supérieure à 20 %, est indiqué en cas de suspicion de PHS, au même titre que la recherche d'un trouble de la diffusion du CO

et que la réalisation d'une TDM thoracique. Le LBA ne présente toutefois pas d'intérêt dans le diagnostic d'un syndrome toxique des poussières organiques. Les trois rapports de cas de syndrome toxique des poussières organiques [80, 81], chez qui un LBA a été réalisé, font état d'une neutrophilie initiale, remplacée dans les jours suivants par une lymphocytose modérée insuffisante pour évoquer une PHS.

RECHERCHES DE PRÉCIPITINES SPÉCIFIQUES

La description initiale du syndrome toxique des poussières organiques exclut par définition la présence de tels anticorps. Il est toutefois maintenant connu que des précipitines peuvent être présentes en dehors d'une PHS, signant simplement la présence d'une sensibilisation. La prévalence de ces marqueurs varie selon les circonstances, la littérature faisant état de prévalence pouvant aller de 10 à 40 % chez les sujets exposés indemnes de PHS [82]. À l'inverse, en fonction des microorganismes en cause, il est possible que la recherche de précipitines soit faussement négative par défaut d'identification de l'espèce en cause. Dans un cas comme dans l'autre, c'est la confrontation de l'ensemble des éléments (anamnèse, signes cliniques en particulier présence de râles crépitants, imagerie évocatrice en TDM, perturbation de la diffusion du CO, données du LBA...) qui permettra le diagnostic différentiel entre ces pathologies.

À l'issue de ces examens, si le diagnostic d'asthme ou de PHS semble probable, le bilan devra être poursuivi, en particulier par un test de provocation réaliste avec réalisation d'un lavage bronchoalvéolaire et éventuellement une biopsie

pulmonaire dans le cas d'une PHS, par des investigations immunoallergiques (IgE spécifiques) et si possible un test de provocation réaliste en milieu hospitalier [64] dans le cas d'une suspicion d'asthme.

ÉVOLUTION

L'évolution est spontanément favorable dans les 12 à 48 heures, la persistance des signes cliniques, et notamment de la fièvre au-delà de 48 à 72 heures devant faire évoquer un autre diagnostic.

L'évolution à long terme est très habituellement favorable. De manière distincte des pneumopathies d'hy-persensibilité, il n'est pas rapporté de pneumopathie infiltrative diffuse chez ces patients. La présence d'une bronchopneumopathie chronique obstructive peut être notée, mais cette pathologie est probablement plus une conséquence d'une exposition continue à ces environnements à fortes concentrations en poussières végétales ou en microorganismes, qu'une complication du syndrome toxique aux poussières organiques lui-même [64]. Toutefois, la présence d'un syndrome toxique des poussières organiques signe l'exposition à des environnements fortement contaminés, et constitue de ce fait un facteur de risque indépendant de développer une BPCO lors d'une exposition chronique [47].

PRÉVENTION

PRÉVENTION TECHNIQUE

● Prévention collective

L'absence de consensus sur l'étiologie du syndrome toxique des poussières organiques, les difficultés à établir une relation dose-réponse

font qu'il n'existe pas de recommandation de valeur limite spécifique actuellement en France. Les valeurs limites pour les « *poussières sans effet spécifique* » de 10 mg.m^{-3} ou de 5 mg.m^{-3} (fraction alvéolaire) s'appliquent donc, mais sont clairement trop élevées par rapport aux données de la littérature. Actuellement, le DECOS (*Dutch Expert Committee on Occupational Safety*), aux Pays-Bas, recommande une valeur limite applicable en milieu professionnel de 90 UE.m^{-3} (moyenne sur 8 heures) pour les endotoxines inhalables [83], mais cette valeur n'a pour l'heure fait l'objet d'aucune traduction réglementaire dans l'Union européenne. Toutefois, en l'état actuel des connaissances, la mesure de la contamination de ces environnements par les endotoxines contribue à l'évaluation des risques pour la santé, même si d'autres agents peuvent être en cause (cf. encadré p. 113).

La prévention va reposer sur la réduction des niveaux d'exposition et sur la protection respiratoire des salariés [84]. Les principes généraux de prévention vont donc se rapprocher de ceux préconisés vis-à-vis des environnements contaminés par des microorganismes [11 à 13]. Les principales mesures portent ainsi sur l'amélioration des conditions d'élevage des animaux, de stockage de matières organiques et de la ventilation générale des locaux, l'emploi d'engins de manutention avec cabines fermées et équipées de système de filtration d'air, la mécanisation des procédés les plus exposants, par exemple alimentation automatique des animaux et évacuation automatique des déjections, capotage des équipements émettant des aérosols accompagné d'un captage de l'air pollué (convoyeurs de déchets, filtres presses en station d'épuration...).

Pour le cas particulier de la « *fièvre des humidificateurs* », la prévention technique, et en particulier le choix d'humidificateur à vapeur d'eau ainsi que la maintenance préventive des appareils d'humidification et des climatiseurs, sont évidemment les méthodes de choix.

● Prévention individuelle

Lors de phases particulièrement exposantes comme le nettoyage de silos, le port d'appareils de protection respiratoire adaptés munis au minimum de filtres P2 est fortement recommandé à défaut d'autres mesures possibles. Dans les situations d'exposition à des polluants gazeux, des filtres combinés antiparticules et antigaz sont nécessaires. Lors d'interventions réalisées dans des situations où l'atmosphère est appauvrie en oxygène, un appareil respiratoire isolant (ARI) doit impérativement être utilisé (exemple silo à grains).

● Prévention médicale

La prévention médicale repose sur une recherche systématique de symptômes cliniques associant des signes généraux (asthénie, fièvre, myalgies...) et des signes respiratoires (toux, dyspnée, essoufflement, oppression thoracique...) chez des travailleurs exposés à des poussières organiques ou des moisissures.

La réalisation d'EFR de base, permettant de disposer de valeurs fonctionnelles de référence, peut être utile, de même qu'une surveillance longitudinale de ces paramètres, par exemple tous les deux ans. Bien que non évaluée, cette surveillance pourrait permettre de repérer plus précocement les sujets qui développent un syndrome obstructif. La réalisation d'EFR en début et fin de poste, en début de semaine de travail, pourrait aussi

compléter la surveillance, en particulier en cas de symptômes respiratoires évocateurs d'ODTS comme une toux ou une oppression thoracique.

RÉPARATION

Il n'existe pas de tableau de maladie professionnelle pour le syndrome toxique des poussières organiques. Il importe toutefois de noter dans le dossier médical la survenue d'un syndrome toxique des poussières organiques, ce qui permettra une orientation étiologique en cas de développement ultérieur d'une BPCO. Certains auteurs proposent de les déclarer en accident de travail [11].

Pour rappel, les tableaux n° 66 bis du régime général et n° 45 B du régime agricole permettent la reconnaissance de la PHS lors de certains travaux exposants.

Les tableaux n° 90 du régime général et n° 54 du régime agricole permettent de prendre en charge les manifestations initiales de byssinose (oppression thoracique avec syndrome obstructif confirmé, survenant après 36 h de non-exposition) après exposition au coton, chanvre, sisal ou lin.



POINTS À RETENIR
ET BIBLIOGRAPHIE PAGES SUIVANTES



POINTS À RETENIR

- Le syndrome toxique des poussières organiques (ou ODTs en anglais) associe des signes généraux, au premier plan desquels la fièvre, et des signes respiratoires, chez des travailleurs exposés à des poussières organiques (moisissures, bactéries...).
- Les secteurs les plus fréquemment décrits sont le milieu agricole (culture des céréales), l'élevage, en particulier intensif (porcs, volailles...), la filière de traitement des déchets organiques et les industries recourant à des systèmes de climatisation ou des humidificateurs.
- Bien qu'encore discutés, les mécanismes en cause sont de nature inflammatoire, en relation probable avec l'immunité innée (Th1) et les voies apparentées (TLR2 et TLR4, NF-κB).
- Les principaux agents incriminés sont les endotoxines des bactéries Gram négatif, les peptidoglycanes, plus fréquents dans les bactéries Gram positif, et les moisissures.
- L'association de ces différents agents, très souvent présents de manière simultanée dans les environnements en cause, dans la genèse du syndrome toxique des poussières organiques est toutefois probable.
- Le diagnostic repose essentiellement sur la clinique et les circonstances d'exposition.
- Bien que le syndrome toxique des poussières organiques ait une évolution spontanément favorable, il existe un risque de développement d'une BPCO, en particulier lors d'expositions chroniques.
- La prévention est essentiellement technique par la réduction des expositions et la protection individuelle des travailleurs (port d'appareil de protection respiratoire) pour les tâches les plus exposantes.
- Les symptômes évocateurs associant fièvre et signes respiratoires doivent être recherchés de manière systématique auprès des travailleurs exposés aux poussières organiques.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 | SAMSONOV PF - in: Bilai VI, ed. Mycotoxycoses of man and agricultural animals. Kiev : Izd Akad Nauk Ukr SSR ; 1960 : 131-51.
- 2 | EDWARDS JH, BAKER JT, DAVIES BH - Precipitin test negative farmer's lung-activation of the alternative pathway of complement by mouldy hay dusts. *Clin Allergy*. 1974 ; 4 (4) : 379-88.
- 3 | EMANUEL DA, WENZEL FJ, LAWTON BR - Pulmonary mycotoxicosis. *Chest*. 1975 ; 67 (3) : 293-97.
- 4 | ANDERSON K, WAIT AD, SINCLAIR D, LEWIS C ET AL. - Climate, intermittent humidification, and humidifier fever. *Br J Ind Med*. 1989 ; 46 (9) : 671-74.
- 5 | PICKERING CA, NEWMAN TAYLOR AJ - Extrinsic allergic bronchiolalveolitis (hypersensitivity pneumonia). In: Parkes WR - Occupational lung disorders. Oxford : Butterworth-Heinemann ; 1994 : 667-709, 921 p.
- 6 | DoPICO GA - Health effects of organic dusts in the farm environment. Report on diseases. *Am J Ind Med*. 1986 ; 10 (3) : 261-65.
- 7 | MAY JJ, STALLONES L, DARROW D, PRATT DS - Organic dust toxicity (pulmonary mycotoxicosis) associated with silo unloading. *Thorax*. 1986 ; 41 (12) : 919-23.
- 8 | SEIFERT SA, VON ESSEN S, JACOBITZ K, CROUCH R ET AL. - Organic dust toxic syndrome: a review. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003 ; 41 (2) : 185-93.
- 9 | ZOCK JP, HOLLANDER A, HEEDERIK D, DOUWES J - Acute lung function changes and low endotoxin exposures in the potato processing industry. *Am J Ind Med*. 1998 ; 33 (4) : 384-91.
- 10 | MAY S, ROMBERGER DJ, POOLE JA - Respiratory health effects of large animal farming environments. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2012 ; 15 (8) : 524-41.
- 11 | ROSENBERG N - Affections respiratoires non infectieuses professionnelles liées aux agents biologiques. Physiopathologie et réactions syndromiques. Fiche d'allergologie-pneumologie professionnelle TR 35. *Doc Méd Trav*. 2005 ; 102 : 235-44.
- 12 | ROSENBERG N - Affections respiratoires non infectieuses professionnelles liées aux agents biologiques. Secteur des déchets: collecte, tri et valorisation. Fiche d'allergologie-pneumologie professionnelle TR 39. *Doc Méd Trav*. 2007 ; 110 : 229-36.
- 13 | ROSENBERG N - Affections respiratoires professionnelles non infectieuses dues aux humidificateurs / climatiseurs. Fiche d'allergologie-pneumologie professionnelle TR 44. *Doc Méd Trav*. 2008 ; 116 : 533-42.
- 14 | ZHIPING W, MALMBERG P, LARSSON BM, LARSSON K ET AL. - Exposure to bacteria in swine-house dust and acute inflammatory reactions in humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 ; 154 (5) : 1261-66.
- 15 | WANG Z, LARSSON K, PALMBERG L, MALMBERG P ET AL. - Inhalation of swine dust induces cytokine release in the upper and lower airways. *Eur Respir J*. 1997 ; 10 (2) : 381-87.
- 16 | CORMIER Y, LAVIOLETTE M, BEDARD G, DOSMAN J ET AL. - Effect of route of breathing on response to exposure in a swine confinement building. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 ; 157 (5 Pt 1) : 1512-21.
- 17 | KÖLBECK KG, SARDH E, GYLLENHAMMAR H, PALMBERG L ET AL. - Modulation of plasma levels of soluble adhesion molecules and nitric oxide in healthy volunteers by exposure to swine dust. *Inflammation*. 2002 ; 26 (6) : 291-96.
- 18 | HOFFMANN HJ, IVERSEN M, SIGSGAARD T, OMLAND O ET AL. - A single exposure to organic dust of non-naïve non-exposed

- volunteers induces long-lasting symptoms of endotoxin tolerance. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005 ; 138 (2) : 121-26.
- 19 | SAHLANDER K, LARSSON K, PALMBERG L - Altered innate immune response in farmers and smokers. *Innate Immunol.* 2010 ; 16 (1) : 27-38.
- 20 | FISHWICK D, RAZA SN, BECKETT P, SWAN JR ET AL. - Monocyte CD14 response following endotoxin exposure in cotton spinners and office workers. *Am J Ind Med.* 2002 ; 42 (5) : 437-42.
- 21 | SMIT LA, HEEDERIK D, DOEKES G, BLOM C ET AL. - Exposure-response analysis of allergy and respiratory symptoms in endotoxin-exposed adults. *Eur Respir J.* 2008 ; 31 (6) : 1241-48.
- 22 | SIKKELAND LI, EDUARD W, STANGELAND AM, THORGERSEN EB ET AL. - Occupational exposure to bacterial single cell protein induces inflammation in lung and blood. *Inhal Toxicol.* 2009 ; 21 (8) : 674-81.
- 23 | VON ESSEN SG, SCHEPPERS LA, ROBBINS RA, DONHAM KJ - Respiratory tract inflammation in swine confinement workers studied using induced sputum and exhaled nitric oxide. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998 ; 36 (6) : 557-65.
- 24 | DO R, BARTLETT KH, DIMICH-WARD H, CHU W ET AL. - Biomarkers of airway acidity and oxidative stress in exhaled breath condensate from grain workers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 ; 178 (10) : 1048-54.
- 25 | HOLST O, ULMER AJ, BRADE H, FLAD HD ET AL. - Biochemistry and cell biology of bacterial endotoxins. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1996 ; 16 (2) : 83-104.
- 26 | DUQUENNE P, GREFF-MIRGUET G - L'échantillonnage et l'analyse des aérosols microbiens. Note Documentaire ND 2222. *Hyg Sécur Trav. Cah Notes Doc.* 2005 ; 198 : 23-28.
- 27 | Endotoxines. Fiche MétroPol 089. INRS, 2010 (www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/metropol.html).
- 28 | LANE SR, NICHOLLS PJ, SEWELL RD - The measurement and health impact of endotoxin contamination in organic dusts from multiple sources: focus on the cotton industry. *Inhal Toxicol.* 2004 ; 16 (4) : 217-29.
- 29 | RYLANDER R, BEJER L, LANTZ RC, BURRELL R ET AL. - Modulation of pulmonary inflammation after endotoxin inhalation with a platelet-activating factor antagonist (48740 RP). *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1988 ; 86 (3) : 303-07.
- 30 | RYLANDER R - Organic dust induced pulmonary disease - the role of mould derived beta-glucan. *Ann Agric Environ Med.* 2010 ; 17 (1) : 9-13.
- 31 | MICHEL O, NAGY AM, SCHROEVEN M, DUCHATEAU J ET AL. - Dose-response relationship to inhaled endotoxin in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 ; 156 (4 Pt 1) : 1157-64.
- 32 | RASK-ANDERSEN A - Organic dust toxic syndrome among farmers. *Br J Ind Med.* 1989 ; 46 (4) : 233-38.
- 33 | SUNDBLAD BM, VON SCHEELE I, PALMBERG L, OLSSON M ET AL. - Repeated exposure to organic material alters inflammatory and physiological airway responses. *Eur Respir J.* 2009 ; 34 (1) : 80-88.
- 34 | BELLANGER AP, MILLON L, ROGNON B, ROUSSEL S ET AL. - Variable beta-glucans production by different states of *Eurotium amstelodami* explains differences in inflammatory responses in airway cells. *APMIS.* 2011 ; 119 (9) : 605-10.
- 35 | DOUWES J - (1->3)-Beta-D-glucans and respiratory health: a review of the scientific evidence. *Indoor Air.* 2005 ; 15 (3) : 160-69.
- 36 | NORDNESS ME, ZACHARISEN MC, SCHLUETER DP, FINK JN - Occupational lung disease related to cytophaga endotoxin exposure in a nylon plant. *J Occup Environ Med.* 2003 ; 45 (4) : 385-92.
- 37 | RYLANDER R, HAGLIND P - Airborne endotoxins and humidifier disease. *Clin Allergy.* 1984 ; 14 (1) : 109-12.
- 38 | BAUR X, BEHR J, DEWAIER M, EHRET W ET AL. - Humidifier lung and humidifier fever. *Lung.* 1988 ; 166 (2) : 113-24.
- 39 | POOLE JA, ROMBERGER DJ - Immunological and inflammatory responses to organic dust in agriculture. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012 ; 12 (2) : 126-32.
- 40 | BLANC PD - Husker days and fever nights: counting cases of organic dust toxic syndrome. *Chest.* 1999 ; 116 (5) : 1157-58.
- 41 | MALMBERG P, RASK-ANDERSEN A, HÖGLUND S, KOLMODIN-HEDMAN B ET AL. - Incidence of organic dust toxic syndrome and allergic alveolitis in Swedish farmers. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1988 ; 87 (1) : 47-54.
- 42 | VON ESSEN S, FRYZEK J, NOWAKOWSKI B, WAMPLER M - Respiratory symptoms and farming practices in farmers associated with an acute febrile illness after organic dust exposure. *Chest.* 1999 ; 116 (5) : 1452-58.
- 43 | VOGELZANG PF, VAN DER GULDEN JW, FOLGERING H, VAN SCHAYCK CP - Organic dust toxic syndrome in swine confinement farming. *Am J Ind Med.* 1999 ; 35 (4) : 332-34.
- 44 | SIMPSON JC, NIVEN RM, PICKERING CA, FLETCHER AM ET AL. - Prevalence and predictors of work related respiratory symptoms in workers exposed to organic dusts. *Occup Environ Med.* 1998 ; 55 (10) : 668-72.
- 45 | SIMPSON JC, NIVEN RM, PICKERING CA, OLDHAM LA ET AL. - Comparative personal exposures to organic dusts and endotoxin. *Ann Occup Hyg.* 1999 ; 43 (2) : 107-15.
- 46 | MAGAROLAS R, MONSÓ E, AGUILAR X, RADON K ET AL. - Prevalencia y factores de riesgo de síntomas respiratorios en la agricultura y la ganadería. *Med Clin (Barc).* 2000 ; 114 (18) : 685-89.
- 47 | MONSÓ E, SCHENKER M, RADON K, RIU E ET AL. - Region-related risk factors for respiratory symptoms in European and Californian farmers. *Eur Respir J.* 2003 ; 21 (2) : 323-31.
- 48 | BOEHMER TK, JONES TS, GHOSH TS, MCCAMMON CS ET AL. - Cluster of presumed organic dust toxic syndrome cases among urban landscape workers-Colorado, 2007. *Am J Ind Med.* 2009 ; 52 (7) : 534-38.
- 49 | THELIN A, TEGLER O, RYLANDER R - Lung reactions during poultry handling related to dust and bacterial endotoxin levels. *Eur J Respir Dis.* 1984 ; 65 (4) : 266-71.
- 50 | BONGERS P, HOUTHUIJS D, REMIUN B, BROUWER R ET AL. - Lung function and respiratory symptoms in pig farmers. *Br J Ind Med.* 1987 ; 44 (12) : 819-23.
- 51 | RYLANDER R, DONHAM KJ, HJORT C, BROUWER R ET AL. - Effects of exposure to dust in swine confinement buildings--a working group report. *Scand J Work Environ Health.* 1989 ; 15 (5) : 309-12.
- 52 | DONHAM KJ - Health effects from work in swine confinement buildings. *Am J Ind Med.* 1990 ; 17 (1) : 17-25.
- 53 | ZUSKIN E, ZAGAR Z, SCHACHTER EN, MUSTAJBEGOVIC J ET AL. - Respiratory symptoms and ventilatory capacity in swine confinement workers. *Br J Ind Med.* 1992 ; 49 (6) : 435-40.

BIBLIOGRAPHIE (suite)

- 54 | CHOUDAT D, GOEHEN M, KOROBAEFF M, BOULET A ET AL. - Respiratory symptoms and bronchial reactivity among pig and dairy farmers. *Scand J Work Environ Health*. 1994; 20 (1) : 48-54.
- 55 | MACKIEWICZ B - Study on exposure of pig farm workers to bioaerosols, immunologic reactivity and health effects. *Ann Agric Environ Med*. 1998; 5 (2) : 169-75.
- 56 | VIEGAS S, FAISCA VM, DIAS H, CLÉRIGO A ET AL. - Occupational exposure to poultry dust and effects on the respiratory system in workers. *J Toxicol Environ Health A*. 2013; 76 (4-5) : 230-39.
- 57 | SIGSGAARD T, MALMROS P, NERSTING L, PETERSEN C - Respiratory disorders and atopy in Danish refuse workers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149 (6) : 1407-12.
- 58 | ROBERTSON W, ROBERTSON AS, BURGE CB, MOORE VC ET AL. - Clinical investigation of an outbreak of alveolitis and asthma in a car engine manufacturing plant. *Thorax*. 2007; 62 (11) : 981-90.
- 59 | MAMOLEN M, LEWIS DM, BLANCHET MA, SATINK FJ ET AL. - Investigation of an outbreak of "humidifier fever" in a print shop. *Am J Ind Med*. 1993; 23 (3) : 483-90.
- 60 | PAL TM, DE MONCHY JG, GROOTHOF JW, POST D - The clinical spectrum of humidifier disease in synthetic fiber plants. *Am J Ind Med*. 1997; 31 (6) : 682-92.
- 61 | RYLANDER R, PETERSON Y, DONHAM KJ - Questionnaire evaluating organic dust exposure. *Am J Ind Med*. 1990; 17 (1) : 121-26.
- 62 | POULSEN OM, BREUM NO, EBBEHØJ N, HANSEN AM ET AL. - Sorting and recycling of domestic waste. Review of occupational health problems and their possible causes. *Sci Total Environ*. 1995; 168 (1) : 33-56.
- 63 | SIGSGAARD T, ABEL A, DONBAEK L, MALMROS P - Lung function changes among recycling workers exposed to organic dust. *Am J Ind Med*. 1994; 25 (1) : 69-72.
- 64 | PAIRON JC, BROCHARD P, CLIN B, GEHANNO JF, LETOURNEU M ET AL. - Pathologies respiratoires professionnelles. In: Lemarié E (éd) - La pneumologie fondée sur les preuves. 2^e édition revue et corrigée. Paris : Éditions Margaux Orange ; 2013 : 445-525, 587 p.
- 65 | HAGLIND P, RYLANDER R - Occupational exposure and lung function measurements among workers in swine confinement buildings. *J Occup Med*. 1987; 29 (11) : 904-07.
- 66 | HOLNESS DL, O'BLENIS EL, SASS-KORTSAK A, PILGER C ET AL. - Respiratory effects and dust exposures in hog confinement farming. *Am J Ind Med*. 1987; 11 (5) : 571-80.
- 67 | KATEMAN E, HEEDERIK D, PAL TM, SMEETS M ET AL. - Relationship of airborne microorganisms with the lung function and leucocyte levels of workers with a history of humidifier fever. *Scand J Work Environ Health*. 1990; 16 (6) : 428-33.
- 68 | REYNOLDS SJ, DONHAM KJ, WHITTEN P, MERCHANT JA ET AL. - Longitudinal evaluation of dose-response relationships for environmental exposures and pulmonary function in swine production workers. *Am J Ind Med*. 1996; 29 (1) : 33-40.
- 69 | SUNDBLAD BM, PALMBERG L, LARSSON K - Bronchial responsiveness to eucapnic hyperventilation and methacholine following exposure to organic dust. *Chest*. 2002; 122 (1) : 363-68.
- 70 | ZHOU C, HURST TS, COCKCROFT DW, DOSMAN JA - Increased airways responsiveness in swine farmers. *Chest*. 1991; 99 (4) : 941-44.
- 71 | Respiratory health hazards in agriculture. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158 (5 Pt 2) : S1-S76.
- 72 | LARSSON KA, EKLUND AG, HANSSON LO, ISAKSSON BM ET AL. - Swine dust causes intense airways inflammation in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 150 (4) : 973-77.
- 73 | VIET SM, BUCHAN R, STALLONES L - Acute respiratory effects and endotoxin exposure during wheat harvest in Northeastern Colorado. *Appl Occup Environ Hyg*. 2001; 16 (6) : 685-97.
- 74 | BASINAS I, SCHLÜNSSEN V, HEEDERIK D, SIGSGAARD T ET AL. - Sensitisation to common allergens and respiratory symptoms in endotoxin exposed workers: a pooled analysis. *Occup Environ Med*. 2012; 69 (2) : 99-106.
- 75 | HAGMAR L, SCHÜTZ A, HALLBERG T, SJÖHOLM A - Health effects of exposure to endotoxins and organic dust in poultry slaughter-house workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1990; 62 (2) : 159-64.
- 76 | WOUTERS IM, SIGSGAARD T, GÓRA A, NOWAK D ET AL. - Working Group report 1: tools for the diagnosis of organic dusts-induced disease. *Am J Ind Med*. 2004; 46 (4) : 410-13.
- 77 | BAKIRCI N, KALACA S, FRANCIS H, FLETCHER AM ET AL. - Natural history and risk factors of early respiratory responses to exposure to cotton dust in newly exposed workers. *J Occup Environ Med*. 2007; 49 (8) : 853-61.
- 78 | NEWMAN TAYLOR AJ, PICKERING CA - Occupational asthma and byssinosis. In: Parkes WR - Occupational lung disorders. Oxford : Butterworth-Heinemann ; 1994 : 710-54, 921 p.
- 79 | CRESTANI B - Pneumopathies infiltrantes diffuses. In: Lemarié E (éd) - La pneumologie fondée sur les preuves. 2^e édition revue et corrigée. Paris : Éditions Margaux Orange ; 2013 : 385-405, 587 p.
- 80 | LECOURE R, LAVIOLETTE M, CORMIER Y - Bronchoalveolar lavage in pulmonary mycotoxicosis (organic dust toxic syndrome). *Thorax*. 1986; 41 (12) : 924-26.
- 81 | RAYMENANTS E, DEMEDTS M, NEMERY B - Bronchoalveolar lavage findings in a patient with the organic dust toxic syndrome. *Thorax*. 1990; 45 (9) : 713-14.
- 82 | GIRARD M, LACASSE Y, CORMIER Y - Hypersensitivity pneumonitis. *Allergy*. 2009; 64 (3) : 322-34.
- 83 | Endotoxins. Health-based recommended occupational exposure limit. Health Council of the Netherlands, 2010 (www.gezondheidsraad.nl/en/publications/healthy-working-conditions/endotoxins-health-based-recommended-occupational-exposure-li).
- 84 | KIRKHORN SR, GARRY VF - Agricultural lung diseases. *Environ Health Perspect*. 2000; 108 (Suppl 4) : 705-12.