

# Pneumopathie d'hypersensibilité après exposition accidentelle aux isocyanates

## Une observation avec insuffisance respiratoire aigüe d'évolution favorable

C. EVEILLEAU<sup>1</sup>, J.D. DEWITTE<sup>1</sup>, J.M. BOLES<sup>2</sup>, M. BELLET<sup>3</sup>,  
J. BRIERE<sup>4</sup>, M. GARRE<sup>2</sup>, J. CLAVIER<sup>1</sup>

### RÉSUMÉ

Les auteurs rapportent une observation de pneumopathie d'hypersensibilité liée à l'inhalation d'hexaméthylène diisocyanate chez une jeune femme ayant repeint au pistolet une voiture. L'insuffisance respiratoire aiguë initiale a évolué favorablement mais les modifications radiologiques et gazométriques n'ont régressé qu'en plusieurs mois.

### SUMMARY

**Hypersensitivity pneumopathy after accidental exposure to isocyanates. Observation of a case involving acute respiratory insufficiency with improvement.** — The authors report observation of a case of hypersensitivity pneumopathy linked to the inhalation of hexamethylene diisocyanate by a young woman who had repainted an automobile using a spray-gun. The initial acute respiratory insufficiency improved well, but radiological and gasometric changes only regressed after several months.

Les isocyanates, composés chimiques utilisés dans la fabrication des matières plastiques réunies sous le nom de polyuréthanes, ont de nombreuses utilisations industrielles, particulièrement pour la fabrication des colles, peintures et vernis [4]. Leur toxicité, connue depuis 1951 [8], est responsable soit d'accidents respiratoires aigus en cas d'inhalation massive [2], soit, en cas d'expositions répétées, de crises d'asthme par sensibilisation bronchique [3, 10] et de pneumopathies d'hypersensibilité (PH) initialement décrites en 1976 [5].

Nous rapportons une observation d'insuffisance respiratoire aiguë compatible avec le diagnostic de PH induite par les isocyanates.

### OBSERVATION

Une jeune femme de 30 ans, sans antécédent broncho-pulmonaire ou atopique, sans intoxication tabagique, sportive entraînée, aide son mari à repeindre au pistolet une

voiture en cabine fermée. Le durcisseur de la peinture contient du xylène diisocyanate d'hexaméthylène (HDI). Une dizaine d'heures plus tard, apparaissent une toux sèche non productive et une fièvre à 38°4 C. La prescription d'un traitement symptomatique n'amende pas les signes. Au contraire, une dyspnée progressivement croissante conduit, au 10<sup>e</sup> jour, à une consultation pneumologique puis à l'hospitalisation.

A l'entrée, on note une tachypnée à 30/min, une cyanose, une tachycardie à 120/min avec température à 38°5. L'examen note des crépitations aux deux bases, il n'y a pas de souffle cardiaque ni de signe d'insuffisance ventriculaire, ni d'encéphalopathie respiratoire. L'électrocardiogramme est normal en dehors d'une tachycardie sinusale. La radiographie pulmonaire montre une miliaire à petits grains diffuse mais prédominant aux bases avec syndrome interstitiel (fig. 1). Les gaz du sang en air ambiant montrent une alcalose ventilatoire avec hypoxémie majeure (pH 7,47, PaCO<sub>2</sub> 27 mmHg, PaO<sub>2</sub> 50 mmHg). Il existe une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (25 600 - 85 p. cent) avec syndrome inflammatoire biologique (fig. 2). La gravité du tableau justifie le transfert en réanimation médicale pour surveillance. Le traitement se borne à une oxygénothérapie par sonde nasale à fort débit, une kinésithérapie respiratoire, une antibiothérapie par macrolide per os après prélèvements à visée bactériologique. Le bilan infectieux pratiqué se révèle totalement négatif : hémocultures, radiographies de sinus et consultation ORL, recherche de bacille de Koch (examen direct et culture), sérologies virales, de légionellose, de mycoplasme, de rickettsiose, d'ornithose-psittacose, de

<sup>1</sup> Service de Pneumologie et Oncologie broncho-pulmonaire (Pr J. Clavier), CHU, Brest.

<sup>2</sup> Service de Réanimation médicale et Urgence (Pr M. Garré), CHU, Brest.

<sup>3</sup> Service d'Explorations fonctionnelles respiratoires (Pr L. Barthélemy), CHU, Brest.

<sup>4</sup> Laboratoire d'Anatomie-Pathologie (Pr Balouet), CHU, Brest.

**Tirés à part :** Dr J.D. Dewitte, Service de Pneumologie et Oncologie broncho-pulmonaire, CHU Morvan, 5, avenue Foch, 29279 BREST CEDEX.

Reçu le 27 juillet 1985. Accepté le 28 octobre 1985.

EVEILLEAU C., DEWITTE J.D., BOLES J.M., BELLET M., BRIERE J., GARRE M., CLAVIER J. — Pneumopathie d'hypersensibilité après exposition accidentelle aux isocyanates. Une observation avec insuffisance respiratoire aiguë d'évolution favorable. *Rev. fr. Allergol.*, 1985, 25, (n° 4), 201-203.

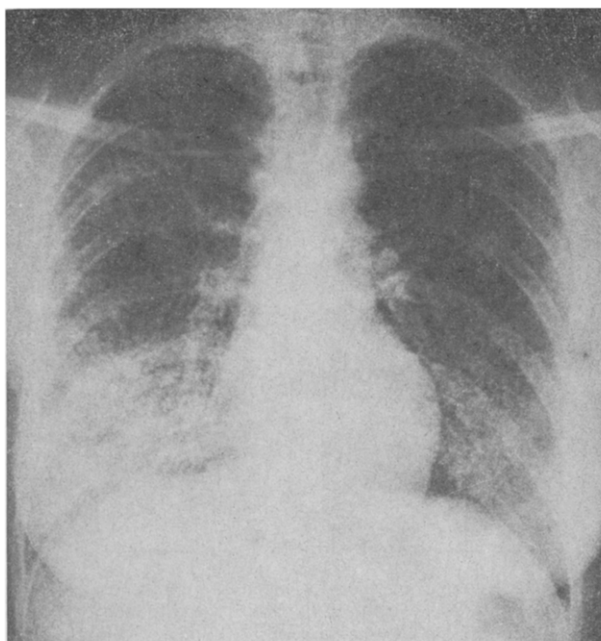


Fig. 1. — Radiographie pulmonaire initiale 10 jours après exposition aux isocyanates.

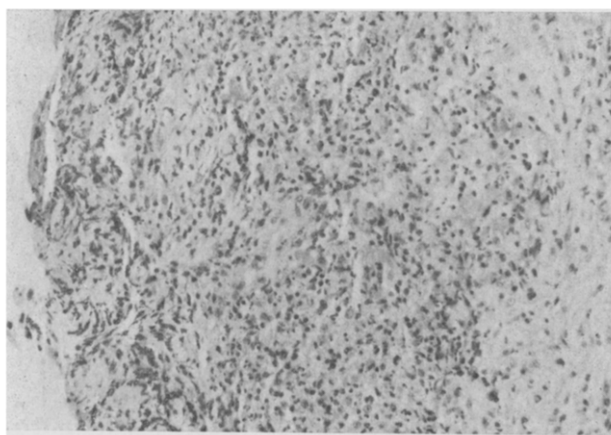


Fig. 2. — Biopsie pulmonaire (coloration HES, grossissement 100). Granulome inflammatoire avec lymphocytes, polynucléaires et histiocytes.

candidose et aspergillose, de maladie de poumon de fermier et de poumon d'éleveur d'oiseaux. La fibroscopie bronchique montre un aspect inflammatoire diffus non spécifique ; le lavage bronchiolo-alvéolaire montre une forte augmentation des lymphocytes alvéolaires. Un aspect d'alvéolite oedémateuse et de remaniements inflammatoires parenchymateux (comprenant des lymphocytes, des polynucléaires et des histiocytes) est retrouvé sur les biopsies pulmonaires transbronchiques. Les examens suivants sont également négatifs : immuno-électrophorèse des protéines, myélogramme, fractions du complément, anticorps antinucléaires et anti-ADN, Latex-Waaler-Rose, immuno-complexes circulants, permettant d'exclure une maladie de système. La patiente ne prend aucun médicament et n'a pas manipulé de produit toxique autre que l'HDI ; par contre elle signale aider son mari à la peinture en cabine une ou deux fois par an.

L'évolution sera rapidement favorable sur le plan clinique, régression de la dyspnée, de la tachycardie et des râles crépitants, permettant le transfert en pneumologie

TABLEAU I. — Evolution des épreuves fonctionnelles respiratoires.

Date	21.09	27.09	03.11	03.01	Normale
Capacité vitale	1,050 l	1,980	2,610	3,950	3,150 l
Volume résiduel	—	—	1,400	1,300	1,450 l
VEMS	0,780 l	1,110	1,770	2,900	2,400 l
$\frac{\text{VEMS}}{\text{CV}}$	74 %	56 %	68 %	73 %	76 %
PaO <sub>2</sub>	47	51	68	79	> 90 mmHg
PaCO <sub>2</sub>	37	28	29	22	= 40 mmHg
pH	7,38	7,37	7,43	7,45	7,40 ± 0,5
SaO <sub>2</sub>	82 %	85,2 %	94,4 %	98,2 %	> 96 %
DLco	7	7,7	9,3	14,3	20,1 ± 4 ml/mm/mmHg
DuACo	0,62	0,67	0,62	0,67	0,69
DuaCo	0,44	0,57	0,51	0,57	0,69
TCO/VE	0,56	1,1	0,77	1,1	1,5

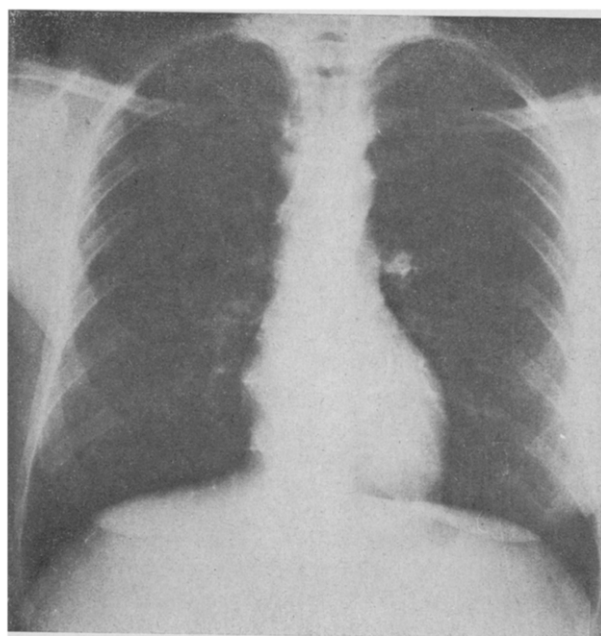


Fig. 3. — Radiographie pulmonaire après guérison.

au bout de 48 heures. Par contre la PaO<sub>2</sub> reste basse à 60 mmHg avec 6 l/min d'oxygène par sonde nasale. Des épreuves fonctionnelles respiratoires sont alors pratiquées (tableau I) puis une corticothérapie à la dose de 1 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> est engagée.

La symptomatologie clinique disparaît en quelques jours alors que les désordres fonctionnels s'amendent plus lentement (cf. tableau I). La corticothérapie est interrompue au bout de 5 semaines. Trois mois après l'exposition, la fonction respiratoire est pratiquement normale, la radiographie pulmonaire est tout à fait normale (fig. 3). La malade n'a plus aidé son mari à la peinture au pistolet.

## COMMENTAIRES

Plusieurs éléments permettent d'évoquer fortement, mais sans preuve définitive, une PH aux

isocyanates : exposition répétée, chronologie des troubles, symptomatologie clinique tout à fait évocatrice de PH, négativité des bilans infectieux et immunologique, compatibilité des images radiologiques, des résultats cytologiques et anatomo-pathologiques et du profil fonctionnel respiratoire. Le refus par la patiente du test de provocation à l'isocyanate ne permet cependant pas d'être totalement affirmatif quant à la responsabilité de l'HDI.

La symptomatologie habituelle des PH aux isocyanates associe toujours une dyspnée à type de polypnée, débutant 6 à 8 heures après l'inhalation, accompagnée d'une ascension thermique avec parfois malaise général, myalgies et arthralgies [5, 7, 9, 11, 13, 14, 15]. La toux et l'expectoration sont plus inconstantes. Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est habituelle [11, 14, 15].

Les anomalies radiologiques, bien qu'inconstantes, sont à type d'opacités micro nodulaires ou réticulo-micro nodulaires [3, 5, 14]. Le profil cytologique du liquide de lavage alvéolaire correspond à celui de toute PH [12]. Les explorations fonctionnelles respiratoires objectivent un syndrome restrictif modéré, une diminution de la capacité de transfert du CO [3, 5, 11, 14], parfois associés à une obstruction bronchique [3, 5] pouvant apparaître secondairement en cas d'exposition renouvelée [1]. L'évolution est le plus souvent favorable lors de l'éviction de l'allergène, avec ou sans traitement corticoïde associé [4, 11, 14, 15].

La réalisation de tests de provocation aux isocyanates, bien que potentiellement dangereux [4, 10], a permis de démontrer dans certaines observations, un lien de cause à effet entre l'inha-

lation d'isocyanates et l'apparition de manifestations respiratoires retardées : survenue 6 à 8 heures après le test d'une dyspnée avec malaise général et élévation thermique, abaissement significatif de la capacité totale et de la capacité de transfert du CO [7, 10, 11, 13, 14]. De plus, deux auteurs ont reproduit expérimentalement une PH après sensibilisation aux isocyanates (complexe toluène d'isocyanate — sérum albumine humaine) [5, 6]. La recherche d'anticorps précipitants contre ce complexe TDI — SAH a été positive chez des patients atteints de PH et professionnellement exposés au diisocyanates de diphenylméthane [11, 15]. La mise en évidence de tels anticorps, que nous n'avons malheureusement pu réaliser, est d'un grand intérêt diagnostique, même si elle n'est pas pathognomonique. Elle confirme l'intervention de mécanisme d'hypersensibilité retardée de type III dans la genèse des PH aux isocyanates.

## CONCLUSION

La pathologie broncho-pulmonaire due aux isocyanates, probablement sous-estimée, est de plus en plus fréquemment dépistée chez les travailleurs exposés [3]. La singularité de notre observation réside dans le caractère accidentel et non professionnel de l'exposition. Nous avons bien sûr formellement déconseillé à cette jeune femme d'aider à nouveau son mari. Ce risque particulier doit être connu et éliminé par cette simple prescription de bon sens.

*Remerciements.* — Nous remercions le Dr F. Grall de nous avoir confié cette malade.

## REFERENCES

1. Ameille J., Lebeau B., Tisnes J., Orvoen-Frija E., Rochemaure J., Proteau J. — Isocyanates organiques et pneumopathies d'hypersensibilité : à propos d'un nouveau cas, avec revue de littérature. *Arch. Mal. prof.*, 1983, 43, 481-483.
2. Brochard P., Hurel M., Marsac J., Philbert M. — Œdème pulmonaire et isocyanate. *Arch. Mal. prof.*, 1982, 43, 481-483.
3. Chailleux E., Dupras D., Geraut Ch., Moigneteau Ch. — Les isocyanates ; un risque respiratoire d'actualité : à propos d'un cas de broncho-pneumonie toxique et de 18 cas d'asthmes professionnels. *Rev. fr. Mal resp.*, 1983, 11, 64.
4. Chailleux E., Dupras D., Geraut Ch., Moigneteau Ch., Pariente R. — Pathologie respiratoire des isocyanates. *Rev. fr. Mal. resp.*, 1983, 11, 635-644.
5. Charles J., Bernstein A., Jones B., Jones D.J., Edwards J.H., Seal R.M.E., Seaton A. — Hypersensitivity pneumonitis after exposure to isocyanate. *Thorax*, 1976, 31, 127-136.
6. Edwards J.H. — Experimental immuno-pathology with specific antigenic fractions. In : *Proceeding of the IV<sup>th</sup> International Symposium on aspergillosis and farmer's lung*, Davos, 1974.
7. Fink J.N., Schlueter D.P. — Bathing refinisher's lung : an unusual response to toluene diisocyanate. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1978, 118, 955-959.
8. Fuchs S., Valade P. — Etude clinique et expérimentale sur quelques cas d'intoxication par le Desmodur T (diisocyanate de toluène 1-2-4 et 1-2-6). *Arch. Mal. prof.*, 1951, 12, 191-196.
9. Grange F., Davezies P., Prost G., Tolot F. — Syndrome respiratoire hyperthermique, secondaire à une exposition aux isocyanates. *Arch. Mal. prof.*, 1982, 43, 402-403.
10. Lob M., Boillat M.A. — Asthme retardé au diphenyl-méthane-diisocyanate (MDI). *Schweiz. Med. Wsch.*, 1981, 111, 150-154.
11. Malo J.L., Zeiss C.R. — Occupational hypersensitivity pneumonitis after exposure to diphenylmethane diisocyanate. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1982, 125, 113-116.
12. Molina C. — Les pneumopathies d'hypersensibilité. *Presse méd.*, 1983, 12, 953-958.
13. Pacheco Y., Vergnon J.M., Grosclaude M., Biot N., Perrin-Fayolle M. — A propos d'un cas de broncho-alvéolite à l'isocyanate. *Rev. fr. Allergol.*, 1982, 22, 15-17.
14. Schaller M., Meyer P.D., Stoeckel C. — Alvéolite extrinsèque au TDI. *Rev. fr. Mal resp.*, 1982, 10, 464.
15. Zeiss C.R., Kanellakes T.M., Bellone J.D., Levitz D., Pruzanski J.J., Patterson R. — Immunoglobulin E mediated asthma an hypersensitivity pneumonitis with precipitating anti-hapten antibodies due to phenylmethane diisocyanate (M.D.I.) exposure. *J. Allerg. Clin. Immunol.*, 1980, 65, 346-352.

N.B. — Paru depuis :

J.M. Vergnon, T. Wiesendanger, J. Pages, G. Cordier, J.F. Monnex, J. Brune. — Pneumopathie d'hypersensibilité aux isocyanates. Intérêts et dangers du test de provocation réaliste. *Rev. Mal. resp.*, 1985, 2, 83-90.