

Pathologies respiratoires aiguës et subaiguës d'origine toxique

P. Andujar¹⁻³, B. Nemery⁴

Résumé

Les pathologies respiratoires aiguës et subaiguës d'origine toxique sont rarement spécifiques du composé chimique inhalé et résultent, le plus souvent, d'une exposition unique accidentelle d'origine professionnelle, domestique ou environnementale. La catastrophe industrielle de Bhopal en 1984, des intoxications accidentelles au chlore ou aux hydrocarbures pétroliers, mais également l'utilisation de gaz vésicants lors de conflits en sont des exemples retentissants. Beaucoup plus rarement, une substance chimique peut être ingérée et atteindre, par voie systémique, l'appareil respiratoire et causer des dommages (exemple des ingestions accidentelles ou volontaires de paraquat). Les accidents domestiques ne doivent pas être sous-estimés. Une cause importante d'accident domestique est l'inhalation de chlore résultant d'un mélange d'eau de javel avec des produits acides, comme les détartrants pour le nettoyage des toilettes. Ces agents chimiques peuvent exercer, selon les cas, une action toxique directe et/ou indirecte sur l'appareil respiratoire. Les manifestations cliniques respiratoires aiguës et subaiguës résultant d'intoxications chimiques sont très variées, telles que les fièvres d'inhalation, l'œdème aigu pulmonaire non cardiogénique retardé, le syndrome de détresse respiratoire aigu ou le syndrome de Brooks. Elles sont, avant tout, liées aux caractéristiques physicochimiques, à la concentration atmosphérique et à la dose inhalée de l'agent chimique inhalé. Leur pronostic immédiat et les séquelles éventuelles, à long terme, sont également très variables. Dans cette revue, sont exclues les maladies pulmonaires aiguës et subaiguës d'origine infectieuse ou immunologique.

Mots-clés : Poumon • Pneumopathie • Chimique • Toxique • Aiguë.

¹ Inserm, Unité 955, Créteil, France.

² Hôpital Intercommunal de Créteil, Service de pneumologie et pathologie professionnelle, Créteil, France.

³ Université Paris 12, Faculté de médecine, Créteil, France.

⁴ Katholieke Universiteit Leuven, Laboratoire de pneumologie, Unité de toxicologie pulmonaire, Leuven, Belgique.

Correspondance : B. Nemery
Laboratorium voor Pneumologie, Herestraat 49, O&N 706,
B-3000, Leuven, Belgique.

ben.nemery@med.kuleuven.be

Réception version princeps à la Revue : 02.04.2008.

Demande de réponse aux auteurs : 28.02.2009.

Réception de la réponse des auteurs : 18.05.2009.

Acceptation définitive : 18.05.2009.

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Rev Mal Respir 2009 ; 26 : 867-85

Acute and subacute chemical pneumonitis

P. Andujar, B. Nemery

Summary

Acute or subacute chemical-induced lung injury is rarely compound specific and is most often caused by an accidental occupational, domestic or environmental exposure to an inhaled chemical agent. The industrial disaster that happened in Bhopal in 1984, accidental poisoning with chlorine and petroleum hydrocarbons and also vesicant gases used during conflicts, are specific examples. Rarely, a chemical agent can cause lung damage by being ingested and reaching the lung through the systemic circulation (for example accidental or deliberate paraquat ingestion). Household accidents should not be underestimated. An important cause of household accidents is chlorine inhalation resulting from mixing bleach with acids such as the scale removers used to clean toilets. Chemical agents can provoke direct and/or indirect damage to the respiratory tract. The acute or subacute clinical manifestations resulting from inhalation of chemical agents are very varied and include inhalation fevers, acute non-cardiogenic pulmonary oedema, adult respiratory distress syndrome, reactive airways dysfunction syndrome and acute or subacute pneumonitis. The site and the severity of chemical-induced respiratory damage caused by inhaled chemical agents depend mainly on the nature and the amount of the agent inhaled. The immediate and long-term prognosis and possible sequelae are also variable. This review excludes infectious or immunologically induced acute respiratory diseases.

Key-words: Lung • Pneumonitis • Chemical • Toxic • Acute.

Les pathologies respiratoires aiguës et subaiguës d'origine toxique résultent le plus souvent d'une exposition accidentelle unique d'origine professionnelle, domestique ou environnementale à une substance toxique inhalée. La catastrophe industrielle de Bhopal en 1984, due à une intoxication à l'isocyanate de méthyle [1, 2], les intoxications accidentelles au chlore [3] ou aux hydrocarbures pétroliers [4], mais également l'utilisation de gaz vésicants lors de la première guerre mondiale ou de la guerre Iran-Irak [5] ou d'hypothétiques attentats terroristes, notamment contre des usines chimiques [6] en sont des exemples retentissants. Beaucoup plus rarement, une substance chimique peut être ingérée et atteindre par voie systémique l'appareil respiratoire et causer des dommages (exemple des ingestions accidentelles ou volontaires de paraquat [7], mais également certains médicaments, comme l'amiodarone [8]). Une substance chimique inhalée peut se présenter sous forme d'un gaz, d'une vapeur, ou d'un aérosol plus ou moins complexe d'origine minérale naturelle (particules métalliques, particules minérales non fibreuses ou fibreuses) ou artificielle, mais également d'origine organique naturelle simple ou complexe (agents biologiques...) ou artificielle (produits de dégradation thermique de matières plastiques, produits phytosanitaires, médicaments...). Une substance chimique inhalée peut exercer, selon les cas, une action toxique directe et/ou indirecte sur l'appareil respiratoire. Dans cette revue, sont exclues les maladies pulmonaires aiguës et subaiguës d'origine infectieuse ou immunologique, et chroniques d'origine toxique (pneumoconioses, cancer bronchopulmonaire, broncho-pneumopathies chroniques obstructives...). De même, les pathologies pulmonaires liées à la fumée de tabac, composée de plusieurs centaines de substances chimiques irritantes, toxiques et cancérigènes ou à la pollution atmosphérique urbaine provenant de sources anthropogéniques (trafic automobile, activités industrielles et domestiques...) et naturelles (éruptions volcaniques, incendies de forêt...) ne seront pas abordées. Les pathologies pulmonaires aiguës et subaiguës d'origine toxique ont des manifestations cliniques et des évolutions très variées. Par commodité, elles sont regroupées dans cette revue en trois parties : les fièvres d'inhalation, les pneumopathies aiguës chimiques et les pneumopathies subaiguës d'origine toxique.

Pénétration et déposition des substances chimiques dans l'appareil respiratoire

Le site et la sévérité de l'atteinte pulmonaire causée par une substance chimique inhalée dépendent principalement de ses caractéristiques physicochimiques (granulométrie, degré d'hydrosolubilité...), de sa concentration atmosphérique et de la dose inhalée [9-11].

Le degré de pénétration et le site de déposition des aérosols particulaires, produits essentiellement lors de phénomènes de combustion ou de condensation de vapeur, dépendent de leurs caractéristiques physicochimiques, en particulier de

leur granulométrie. Ainsi, les particules de grande taille (diamètre aérodynamique $> 5 \mu\text{m}$) se déposent préférentiellement au niveau des voies aériennes supérieures et celles de plus petite taille ($< 5 \mu\text{m}$) se déposent dans le poumon profond, dans les bronchioles et les alvéoles. En revanche, les nanoparticules inhalées ($< 100 \text{nm}$) ont des mouvements de diffusion dus aux mouvements thermiques des molécules inhalées et exhalées au contact de celles-ci. Cette propriété affecte le comportement de déposition classiquement observé avec un aérosol de particules de taille micrométrique, conduisant ainsi à une déposition massive moins importante au niveau alvéolaire et plus importante au niveau du nasopharynx et de l'arbre trachéobronchique [12].

Le degré d'hydrosolubilité d'une substance chimique inhalée conditionne son site d'action. De façon générale, une substance chimique irritante hydrosoluble affectera principalement les voies aériennes supérieures causant une rhinoconjonctivite, une laryngite, une pharyngite, une trachéite ou une bronchite aiguë. En effet, les substances chimiques hydrosolubles sont facilement absorbées par les différents milieux liquidiens des voies aériennes supérieures et au niveau de la muqueuse ophtalmique. L'apparition immédiate de ces signes cliniques constitue un signal d'alarme pour le sujet exposé permettant de se soustraire rapidement de cette atmosphère nocive et prévenant ainsi une exposition massive. À l'inverse, les substances chimiques peu hydrosolubles ont un faible pouvoir irritant et vont plus facilement atteindre le poumon profond et la région alvéolaire, causant selon les cas, un œdème aigu pulmonaire lésionnel retardé, c'est-à-dire survenant après un temps de latence de plusieurs heures. Du fait de leur faible pouvoir irritant, des expositions significatives à des substances chimiques faiblement hydrosolubles peuvent être parfois tolérées sans grande difficulté. Il faut également souligner le fait que des substances chimiques moyennement hydrosolubles peuvent irriter les voies aériennes supérieures, mais également le poumon profond, lors d'expositions importantes ou prolongées, et causer un œdème aigu du poumon lésionnel ; il en est de même pour l'inhalation massive d'agents chimiques irritants hydrosolubles. En cas d'inhalation massive, le caractère d'hydrosolubilité joue un rôle moindre, car l'asphyxie par manque d'oxygène s'associe à la nocivité propre de la substance chimique inhalée, entraînant l'apparition d'un œdème aigu pulmonaire plus ou moins retardé. Dans ce cas, la densité de la substance chimique inhalée a une grande importance, notamment lorsque les sujets exposés se réfugient dans des poches déclives et s'intoxiquent à cause de l'accumulation du gaz dans celles-ci.

Par ailleurs, il existe, pour certaines substances chimiques, des seuils de détection olfactive (ou acuité olfactive) auxquels sont associées des notions de danger et de toxicité, mais avec parfois, pour une même substance chimique, une grande variabilité selon les auteurs [13]. Il est important de noter que la sensation d'irritation de la muqueuse nasale et l'olfaction empruntent des voies neurophysiologiques très

différentes. Des facteurs physiologiques (comme l'accoutumance à une odeur augmentant ce seuil, la température et le degré d'hygrométrie) et des facteurs pathologiques (notamment une rhinite, l'altération quantitative et/ou qualitative de l'odorat) entraînent une altération de l'odorat pouvant expliquer une partie de la variabilité de la perception olfactive interindividuelle et intra-individuelle.

La dose inhalée dépend de la concentration atmosphérique de la substance chimique inhalée, de la durée d'exposition, du mode ventilatoire du sujet exposé (dépendant notamment du mode d'inspiration, buccale ou nasale) ou de l'intensité de l'activité physique (débits ventilatoires augmentés lors de l'effort physique), mais également des moyens de protection respiratoire portés par la victime lors de l'exposition. Le terrain de la victime est également un élément important à prendre en compte en cas d'intoxication : des maladies préexistantes, comme la broncho-pneumopathie chronique obstructive, altèrent l'épithélium bronchique et affectent ainsi la clairance mucociliaire bronchique.

- **Les manifestations cliniques des pneumopathies toxiques sont de trois ordres : fièvres d'inhalation, pneumopathies aiguës chimiques et pneumopathies subaiguës toxiques.**
- **Les particules de grande taille se déposent préférentiellement dans les voies aériennes supérieures et celles de plus petite taille dans le poumon profond, dans les bronchioles et les alvéoles, mais les nanoparticules inhalées surtout dans le nasopharynx et l'arbre trachéobronchique.**
- **Une substance chimique irritante hydrosoluble fera apparaître essentiellement une atteinte aiguë des voies aériennes supérieures, alors que les substances plus liposolubles atteignent plus le poumon profond, avec œdème aigu pulmonaire lésionnel retardé.**
- **Dans les intoxications massives, l'atteinte est plus diffuse, quelle que soit l'hydrosolubilité.**

Fièvres d'inhalation

Le terme « fièvre d'inhalation » est récent. Il regroupe un ensemble de syndromes pseudo-grippaux : la fièvre des métaux, la fièvre des polymères et le syndrome toxique des poussières organiques [14]. Ces pathologies résultent probablement d'une réponse inflammatoire non spécifique, induite par l'activation des macrophages alvéolaires et la libération des protéines de l'inflammation.

Fièvre des métaux

La fièvre des métaux est engendrée par l'inhalation de fumées d'oxydes métalliques dont la fréquence semble être

sous-estimée en raison de son caractère non spécifique et bénin. Cette pathologie est également connue sous les noms de « fièvre du lundi » et « fièvre des fondeurs ou des soudeurs », ces deux professions étant les plus exposées [15-17]. Cependant, la fièvre des métaux peut être également observée lors de travaux de bricolage. Les premiers cas publiés sont des fièvres d'inhalation aux fumées d'oxydes de zinc demeurant encore actuellement les plus grands pourvoyeurs de fièvres des métaux. La fièvre des métaux peut survenir après exposition à des fumées de zinc fraîchement émises, lors d'opérations de chauffage du métal pour fabriquer des alliages avec d'autres métaux, de pulvérisations du zinc sur des surfaces ou de galvanisation, mais également lors de l'inhalation d'un aérosol de particules d'oxyde de zinc [16]. Elle ne doit pas être confondue avec une pneumopathie chimique induite par certains métaux ou une pneumopathie d'hypersensibilité, éventualité rare mais démontrée pour les oxydes de zinc [18]. Selon certains auteurs, d'autres oxydes métalliques pourraient également causer une fièvre des métaux (par exemple : cuivre, magnésium, aluminium, antimoine, fer, manganèse, nickel, sélénium, argent, étain et cadmium), mais ceci demeure mal documenté, excepté pour le cuivre [16].

Fièvre des polymères

La fièvre des polymères, la plus rare des fièvres d'inhalation [19], a été décrite lors de l'inhalation de fumées des produits de dégradation thermique de polymères fluorés, tels que le téflon ou polytétrafluoroéthylène (PTFE), chauffés à environ 300 °C, notamment lors de l'extrusion à la suite d'un dysfonctionnement du chauffage, de l'usinage ou du soudage de métaux recouverts de PTFE. Le PTFE peut être également pulvérisé comme agent de démoulage [20]. Une fièvre d'inhalation peut également survenir après inhalation de fumées issues du chauffage d'autres matières plastiques, telles que le polychlorure de vinyle (PVC) ou d'autres polymères chlorés [21, 22], le polyuréthane ou autres polymères contenant des retardateurs de flammes bromés [23]. Des cas domestiques de fièvres des polymères ont été récemment décrits dans la littérature [24].

Syndrome toxique des poussières organiques

Le syndrome toxique des poussières organiques (ou mycotoxicose pulmonaire) est une pathologie fréquente dans certaines professions (incidence annuelle estimée à 1 % des fermiers en Suède [25]), survenant après une exposition unique et importante à des poussières d'origine agricole souvent contaminées par des spores fongiques et des endotoxines. Ce syndrome a été décrit dans la littérature dans de nombreuses situations d'exposition : lors du déchargement de silos [26], lors de la fermentation de végétaux, notamment de graines [27], dans des manufactures de coton [28], dans des scieries en Suède [29], dans des champignonnières au Japon [30],

dans des élevages confinés de porcs [31] et dans des élevages de chevaux en Nouvelle-Zélande [32], mais également dans les humidificateurs [33]. Il a également été rapporté une épidémie de syndrome toxique aux poussières organiques après une soirée dansante dans une grange [34].

Symptomatologie des fièvres d'inhalation

Les symptômes initiaux apparaissent 4 à 8 heures après une exposition (le plus souvent le soir succédant l'exposition) et comprennent un syndrome pseudo-grippal associant une fièvre transitoire habituellement entre 39 et 40 °C (pic maximal entre 9 à 12 heures après le début de l'exposition et amendement en moins de 24 à 48 heures), une sensation de malaise général avec parfois, des frissons, des céphalées, des myalgies, des nausées, voire des vomissements. Dans le cas de la fièvre des métaux, une sensation de goût métallique dans la bouche peut être ressentie. Les symptômes respiratoires sont habituellement modérés comprenant principalement des signes d'irritation des voies aériennes supérieures (maux de gorge, toux...) avec parfois des symptômes plus sévères avec une dyspnée. L'examen physique est habituellement normal. Cependant, l'auscultation pulmonaire peut attirer l'attention, car parfois des râles crépitants sont perçus dans les cas les plus graves.

Il existe habituellement une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles précoce et transitoire (pic maximal entre 9 et 12 heures après le début de l'exposition et disparition en moins de 24 à 48 heures). Le liquide de lavage broncho-alvéolaire montre, le plus souvent dans les 24 premières heures après l'exposition, une augmentation importante des polynucléaires neutrophiles, représentant 10 à 60 % des cellules. La radiographie thoracique est habituellement normale. Dans certains cas, des infiltrats pulmonaires peuvent être visualisés. Les explorations fonctionnelles respiratoires sont le plus souvent normales ; parfois, dans le cas des syndromes toxiques des poussières organiques, un syndrome restrictif modéré peut être observé. De même, dans les cas les plus sévères, une diminution précoce de la capacité vitale, du VEMS et du coefficient de diffusion du monoxyde de carbone (KCO) peut être observée, ainsi qu'une hypoxémie transitoire modérée. Dans les syndromes toxiques aux poussières organiques, contrairement à la maladie du poumon de fermier, il n'existe pas d'anticorps précipitants. La guérison est spontanée et sans séquelles, en l'absence de tout traitement. Dans le cas de la fièvre des métaux et le syndrome toxique aux poussières organiques, il est rapporté un phénomène de tolérance chez les sujets exposés de façon chronique. En effet, la fréquence et la sévérité des accès fébriles s'estompent progressivement avec le temps. Cependant, une interruption de l'exposition (arrêt de travail, congés ou week-end) peut faire disparaître ce phénomène de tolérance. En revanche, il ne semble pas exister de phénomène de tolérance pour la

fièvre des polymères. Il est important de noter que des cas d'œdème pulmonaire et un cas de fibrose pulmonaire ont été décrits dans la littérature, consécutifs à des fièvres des polymères [35, 36].

Physiopathologie des fièvres d'inhalation

La physiopathologie des fièvres d'inhalation reste encore mal connue. La fièvre des métaux semble être due à une activation non spécifique, c'est-à-dire d'origine non allergique, des macrophages alvéolaires et des cellules épithéliales pulmonaires par une cascade de libération de médiateurs de l'inflammation, tels que les interleukines IL-6 et IL-8, et le Tumor Necrosis Factor- α (TNF α) [37, 38]. De même, dans le syndrome toxique aux poussières organiques, une réaction inflammatoire à des composants toxiques de matériels végétaux ou à des contaminants bactériens et fongiques semble être d'origine non allergique, médiée par des cytokines [39].

Diagnostiques différentiels des fièvres d'inhalation

Le diagnostic positif des fièvres d'inhalation repose essentiellement sur un interrogatoire minutieux du patient, avec la mise en évidence d'une exposition à un agent étiologique dans les 24 dernières heures et l'apparition d'un syndrome pseudo-grippal. La méconnaissance de l'existence même des fièvres d'inhalation et de leurs circonstances d'apparition ne permet pas à de nombreux cliniciens de poser un tel diagnostic. Cette méconnaissance conduit la plupart de ces cliniciens à porter le diagnostic d'une infection virale, les menant parfois, dans les formes sévères, à pratiquer des examens invasifs, tels qu'une ponction lombaire dans le cadre d'un bilan d'une fièvre sans étiologie déterminée, avant éventuellement d'envisager une cause professionnelle. De plus, les diagnostics d'asthme ou de pneumopathie d'hypersensibilité sont parfois suspectés, alors même que les symptomatologies respiratoires et cliniques caractéristiques de ces pathologies sont absentes. Cependant, un asthme et une fièvre d'inhalation peuvent survenir chez un même sujet [40, 41]. Cependant, le meilleur paramètre est la prise journalière de la température quand une fièvre d'inhalation est suspectée. Le suivi de la numération des leucocytes sanguins peut apparaître utile.

Traitement des fièvres d'inhalation

Le traitement des fièvres d'inhalation est symptomatique, comportant essentiellement des antipyrétiques. La physiopathologie des fièvres d'inhalation n'ayant pas une origine allergique, il n'y a alors pas lieu de conseiller au patient une éviction totale et définitive à l'agent étiologique de sa fièvre d'inhalation.

Prévention des fièvres d'inhalation

D'un point de vue d'hygiène industrielle, il est inacceptable que des fièvres d'inhalation puissent encore survenir en milieu professionnel. Des mesures de prévention technique doivent être entreprises en milieu professionnel pour réduire au maximum les niveaux d'exposition. Concernant les fumées d'oxyde de zinc, la valeur tolérable d'exposition en milieu professionnel (TLV) de 5 mg/m³ n'est pas suffisante pour prévenir l'apparition d'une fièvre d'inhalation.

- Le terme de « fièvre d'inhalation » regroupe un ensemble de syndromes pseudo-grippaux (fièvre des métaux, fièvre des polymères et syndrome toxique des poussières organiques) qui guérissent spontanément sans séquelle.
- La fièvre des métaux, bénigne, est due à l'inhalation de fumées d'oxydes métalliques.
- La fièvre des polymères a été décrite lors de l'inhalation de fumées des produits de dégradation thermique de polymères fluorés, tels que le téflon ou polytétrafluoroéthylène.
- Le syndrome toxique des poussières organiques survient après une exposition unique et importante à des poussières d'origine agricole.

Pneumopathies aiguës d'origine toxique

Un très grand nombre de substances chimiques peuvent causer des pneumopathies aiguës d'origine toxique. Elles peuvent être sous forme de gaz, d'un aérosol liquide ou particulaire. Dans le cas, par exemple, de fumées d'incendie, de combustion de bois ou de matières plastiques, des gaz et des aérosols particuliers peuvent coexister. La sévérité et le site des dommages respiratoires sont principalement dépendants des doses inhalées et des caractéristiques physico-chimiques des composés chimiques inhalés (granulométrie, degré d'hydrosolubilité...) [9-11].

Les pneumopathies aiguës chimiques peuvent aussi être le fait de substances chimiques ingérées, comme les solvants organiques (méthanol, éthanol, trichloroéthylène...), les hydrocarbures pétroliers (carburants automobiles, kérosène, gazoil...), des produits phytosanitaires, comme le paraquat ou les organophosphorés.

Symptomatologie des pneumopathies aiguës d'origine toxique

La réponse de l'appareil respiratoire à une agression chimique aiguë est rarement spécifique de l'agent chimique. De façon générale, une exposition à un agent irritant hydrosoluble occasionnera des signes irritatifs principalement au

niveau des voies aériennes supérieures, tels qu'une toux importante, un enrouement, des expectorations blanchâtres parfois associées à des filets de sang, un sifflement laryngé ou un stridor et une douleur rétrosternale. La survenue d'un œdème laryngé peut causer, dans certains cas, le décès du sujet exposé. Les substances moins hydrosolubles inhalées peuvent atteindre plus facilement le poumon profond et la région alvéolaire et occasionner éventuellement des œdèmes pulmonaires non cardiogéniques ou lésionnels avec un temps de latence de plusieurs heures. Il est très important de ne pas méconnaître la gravité de tels accidents chimiques. En effet, les victimes peuvent se sentir parfaitement bien et désirer rentrer à leur domicile ou se rendre par leurs propres moyens chez le médecin ou aux urgences. Quelques heures après l'inhalation, apparaissent une dyspnée progressive, une respiration superficielle, une cyanose, des expectorations mousseuses rosées et parfois une insuffisance respiratoire aiguë. Ainsi, le tableau clinique de syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) peut survenir de façon progressive entre 4 et 72 heures, et ceci même après une période d'amélioration clinique. Du fait de la perturbation des mécanismes de protection des voies respiratoires suite à une exposition chimique aiguë (destruction de l'épithélium respiratoire, perturbation de la clairance mucociliaire, encombrement bronchique dû aux débris cellulaires et à l'inflammation), une complication infectieuse pulmonaire peut survenir dans les jours suivant l'accident chimique.

Selon les circonstances de l'accident, la victime peut présenter des brûlures faciales thermiques ou chimiques, ainsi que des signes d'irritation, des œdèmes et même une hémorragie ou des ulcérations des voies respiratoires. L'auscultation cardiopulmonaire peut retrouver des râles crépitants, sibilants ou

des ronchi. La spirométrie peut montrer une fonction respiratoire altérée avec un trouble ventilatoire obstructif, restrictif ou mixte selon le site atteint. Les gaz du sang peuvent révéler une hypoxémie et une acidose respiratoire selon la sévérité de l'atteinte. La radiographie thoracique est habituellement normale si les voies aériennes supérieures sont les seules à être atteintes, mais des signes radiologiques d'épaississements péri-bronchiques peuvent être visualisés. Dans les cas de pénétration d'agents chimiques dans le poumon profond, la radiographie thoracique est normale durant la période de latence. Puis, progressivement, apparaissent un syndrome interstitiel, un œdème alvéolaire, des infiltrats pulmonaires, des atélectasies, voire même des poumons blancs. À ces signes radiologiques peuvent se surajouter des images radiologiques d'infection bronchopulmonaire.

Selon le type d'agent chimique impliqué et les circonstances de l'accident chimique, d'autres complications peuvent survenir et d'autres organes peuvent être atteints.

Agents chimiques à l'origine des pneumopathies chimiques aiguës

Les principaux agents chimiques à l'origine des pneumopathies chimiques aiguës sont présentés dans le *tableau I*.

Gaz irritants

Gaz à fort potentiel irritant

Le pouvoir irritant des gaz très hydrosolubles, comme l'ammoniac, le dioxyde de soufre, l'acide chlorhydrique, l'acide nitrique, le formaldéhyde ou formol et l'acide acétique, est un excellent signal d'alarme pour la victime, permettant au

Tableau I.

Agents étiologiques des pneumopathies aiguës d'origine toxique.

Gaz

- Très hydrosolubles : ammoniac (NH₃), dioxyde de soufre (SO₂), acide chlorhydrique (HCl)...
- Moyennement hydrosolubles : chlore (Cl₂), sulfure d'hydrogène (SH₂)
- Faiblement hydrosolubles : ozone (O₃), dioxyde d'azote (NO₂), phosgène (COCl₂),...
- Substances chimiques organiques :
 - Acides organiques : acide acétique (CH₃COOH)
 - Aldéhydes : formaldéhyde (HCHO), acroléine (CH₂=CH-CHO), glutaraldéhyde (CHO(CH₂)₃CHO)
 - Isocyanates : méthyl-isocyanate (MIC) (CH₃CNO), toluène diisocyanate (TDI)
 - Amines : hydrazine, chloramines
 - Gaz lacrymogènes (CS, CN...)
 - Gaz de combat : gaz moutarde
- Solvants organiques : perchloroéthylène, trichloroéthylène et autres (surtout en cas d'aspiration du contenu gastrique)
- Produits phytosanitaires : paraquat, organophosphorés

Métaux

- Vapeurs de mercure
- Oxydes métalliques : CdO, V₂O₅, MnO, Os₃O₄,...
- Alliages : ZnCl₂, TiCl₄, SbCl₅, UF₆, Ni(CO)₄
- Hydrures métalliques : B₂H₆, LiH, AsH₃, SbH₃

Mélanges complexes

- Fumées d'incendie
- Produits de dégradation thermique de matières plastiques
- Mélanges de solvants organiques et polymères fluorocarbonés (sprays imperméabilisants)

sujet exposé, en général, de se soustraire dans des délais extrêmement brefs, occasionnant une irritation simple des voies aériennes supérieures. En revanche, lorsqu'un retrait rapide n'est pas possible, le potentiel toxique est alors accru avec une atteinte plus sévère des voies aériennes supérieures, des bronches et du parenchyme pulmonaire, et ce d'autant plus si la concentration du gaz irritant ou la durée de l'exposition sont importantes.

- Ammoniac :

L'ammoniac (NH_3) est un gaz incolore, moins dense que l'air et très hydrosoluble, dont l'odeur âcre et le caractère irritant sont bien connus. Le NH_3 se dégage lors de la putréfaction de matières organiques, notamment dans les égouts, les fosses à purin ou les élevages confinés, au niveau des fours à coke ou des usines à gaz. Il est utilisé comme produit phytosanitaire et employé dans les industries de fabrication de matières plastiques et de raffinage du pétrole. Des accidents survenus dans des mines ou des sites de l'industrie chimique avec un relargage important de NH_3 ont été décrits dans la littérature [42, 43].

- Dioxyde de soufre :

Le dioxyde de soufre ou anhydride sulfureux (SO_2) est un gaz incolore, plus dense que l'air. Il est utilisé comme agent de blanchiment dans l'industrie papetière ou dans l'industrie chimique de synthèse. À l'instar de l'ammoniac, des accidents ou des explosions dans des mines ou des sites de l'industrie chimique avec un relargage important de SO_2 ont été décrits dans la littérature [44-46].

Gaz à potentiel irritant moindre

Ces considérations s'appliquent également pour des substances chimiques moins hydrosolubles, telles que le chlore, le sulfure d'hydrogène et l'isocyanate de méthyle.

- Chlore :

Le chlore (ou dichlore (Cl_2)) est un gaz jaune-verdâtre d'odeur âcre, plus dense que l'air et faiblement hydrosoluble. L'inhalation accidentelle de chlore est probablement l'une des causes les plus fréquentes d'inhalation de gaz irritants, non seulement dans le milieu industriel, mais également dans l'environnement domestique ou dans des lieux publics, comme lors de la désinfection des piscines [47]. Il est utilisé comme désinfectant (traitement de l'eau) ou agent blanchissant (industrie textile, papetière ou en blanchisserie). Ses dérivés sont l'acide chlorhydrique, l'hypochlorite de sodium (eau de javel ou NaClO), le chlorure de zinc et de calcium et des composés chlorés organiques, tel que le phosgène. Au cours de la première guerre mondiale, le chlore fut utilisé comme gaz de combat initialement seul, puis sous forme de phosgène (COCl_2). Les mélanges de certains produits ménagers domestiques sont la cause de pneumopathies chimiques aiguës sévères dont l'origine toxique n'est pas d'emblée reconnue [48]. En effet, une cause importante d'inhalation de chlore lors d'accidents domestiques est le mélange de l'eau de javel avec des produits contenant des acides (notamment les acides

chlorhydriques, phosphorique, nitrique ou sulfurique), comme les produits détartrants pour le nettoyage des toilettes. Il s'en suit une réaction chimique conduisant au relargage de chlore dans l'atmosphère sous la forme d'une « fumée blanchâtre ». De même, l'utilisation de produits chlorés pour la désinfection de piscine, tels que l'eau de javel, génère, notamment au contact de l'urine contenant de l'ammoniac, des composés volatils appelés chloramines (monochloramine (NH_2Cl), dichloramine (NHCl_2) et trichloramine (NCl_3)) [49, 50].

- Sulfure d'hydrogène :

Le sulfure d'hydrogène ou hydrogène sulfuré (SH_2) est un gaz incolore avec une odeur caractéristique d'œuf pourri et une densité supérieure à celle de l'air. Le SH_2 est produit lors de la décomposition de matières organiques, notamment dans les puits, les égouts, les cales de bateaux de pêche en raison de la putréfaction de poissons notamment gras (saumons...) ou de vraquiers transportant des graines (fermentation notamment de fèves de cacao), les étables d'élevage de porcs, mais également lors de la fabrication de fumier et dans les tanneries ou lors du nettoyage de cuves contenant des matières organiques soufrées avec des produits d'acides. Le SH_2 est un contaminant rencontré dans les raffineries de pétrole ou de gaz naturel. Le SH_2 a non seulement un pouvoir irritant pour les voies aériennes, mais il provoque également une asphyxie cellulaire. Le SH_2 est un puissant inhibiteur de la cytochrome-oxydase mitochondriale, appelée complexe IV (dernière enzyme de la chaîne respiratoire mitochondriale), par sa fixation au fer trivalent de l'hème, bloquant ainsi la chaîne de transfert d'électrons à l'oxygène, entraînant une hypoxie cellulaire à l'instar du cyanure et du monoxyde de carbone. Les sujets victimes d'une inhalation massive de SH_2 peuvent présenter un œdème pulmonaire hémorragique, mais aussi une pneumopathie quelques jours après l'exposition [51-53].

- Isocyanate de méthyle :

L'isocyanate de méthyle (CH_3CNO) est tristement célèbre depuis la catastrophe industrielle consécutive à une fuite de plusieurs dizaines de tonnes d'isocyanate de méthyle d'un réservoir dans une usine de fabrication de pesticides à Bhopal en Inde en décembre 1984, ayant causé plusieurs milliers de décès et intoxiqué plusieurs centaines de milliers de personnes avec des suites judiciaires invraisemblables [2, 54-58]. Le CH_3CNO provoque une irritation oculaire particulièrement intense, ainsi qu'une irritation des voies aériennes. De plus, il peut engendrer un œdème pulmonaire aigu chez certains sujets, et à terme de nombreuses séquelles non seulement respiratoires, comme une fibrose interstitielle diffuse, un RADS et une bronchiolite chronique oblitérante, mais également non respiratoires comme des effets neurologiques, oculaires, reproductifs et psychologiques.

Gaz à faible potentiel irritant

Les gaz faiblement hydrosolubles sont potentiellement les plus dangereux, du fait de l'absence d'effet irritant. Ils

vont pénétrer dans le poumon profond jusqu'à la région bronchiolo-alvéolaire avec une dose cumulative croissante avec l'installation progressive de lésions épithéliales et endothéliales pulmonaires à l'origine d'un œdème pulmonaire non cardiogénique d'apparition retardée. Les exemples les plus connus concernent les intoxications par le dioxyde d'azote, l'ozone et le phosgène ou chlorure de carbonyle.

- Dioxyde d'azote :

Le dioxyde d'azote (NO_2) est un gaz rouge-brun plus dense que l'air. Le NO_2 est en général en équilibre avec le monoxyde d'azote ou l'oxyde nitrique (NO) et le peroxyde d'azote (N_2O_4). Le NO_2 est souvent évoqué à tort sous la dénomination de « fumées nitreuses » (NO_x). Le NO_2 est rencontré dans une multitude d'activités professionnelles. Dans le milieu agricole, la pathologie pulmonaire des ensileurs est due à l'exposition par inhalation de NO_2 provenant de la fermentation notamment du fourrage présent depuis quelques jours dans un silo, exposant ainsi les sujets pénétrant à l'intérieur à un risque d'intoxication pulmonaire fatale avec la survenue d'un œdème pulmonaire aigu non cardiogénique [59, 60]. La pathologie pulmonaire des ensileurs ne doit pas être confondue avec le syndrome des videurs de silos. Il s'agit dans ce dernier cas d'une authentique fièvre d'inhalation consécutive à une inhalation de toxines bactériennes lors du décapage des silos [26]. D'autres accidents ont été décrits dans la littérature avec d'importantes concentrations de NO_2 lors d'une fuite importante de NO_2 d'un réservoir de carburant d'un missile [61] ou d'une explosion d'un réservoir d'acide nitrique (HNO_3) dans une usine de l'industrie papetière [62]. Il existe de nombreuses situations d'exposition au NO_2 , cependant, la concentration atmosphérique de NO_2 produite est rarement importante. Il peut s'agir de la combustion de matériaux contenant d'importantes quantités d'azote ou de réactions chimiques d' HNO_3 au contact de métaux ou de matériaux à base de cellulose (comme le bois), de la production ou de l'utilisation de produits phytosanitaires fertilisants, d'explosifs (détonation dans des mines ou des tunnels), de la combustion de carburants de tout type (en particulier du diesel) ou de travaux de soudure autogène ou d'oxycoupage de métaux. Néanmoins, des symptômes respiratoires aigus chez des sportifs et des spectateurs lors de sport de glace, notamment lors de matchs de hockey sur glace, ont été attribués à une inhalation de NO_2 résultant de dysfonctionnements des surfaceuses [59, 63-67].

- Ozone :

L'ozone (O_3) est un gaz à fort potentiel oxydatif, principalement rencontré dans la pollution atmosphérique. Il est bien établi dans la littérature que l' O_3 est à l'origine d'irritations, d'inflammations et de gênes fonctionnelles respiratoires [68]. Il n'y a pas de cas décrit dans la littérature de pathologie pulmonaire aiguë grave consécutive à des situations d'exposition à l' O_3 en milieu professionnel, telles que la réalisation de photocopies, d'impressions laser ou de travaux de soudure.

- Phosgène :

Historiquement utilisé lors de la première guerre mondiale comme gaz de combat et couramment employé dans l'industrie, le phosgène (COCl_2) est connu pour causer des œdèmes pulmonaires [69]. Actuellement, le phosgène est utilisé dans de multiples applications industrielles en chimie de synthèse. Il est employé notamment dans la synthèse des isocyanates et relargué lors de la dégradation thermique ou par rayonnements ultraviolets de produits chlorés, tels que le trichloroéthylène ou le chlorure de méthylène [70, 71].

Substances chimiques organiques

Agents lacrymaux et armes chimiques

Les substances chimiques organiques sont parfois fabriquées intentionnellement pour leur fort pouvoir irritant. Les plus connus sont les agents lacrymaux, communément appelés, gaz lacrymaux. Ces agents neutralisants sont utilisés pour le maintien de l'ordre par les forces de l'ordre ou comme arme de défense personnelle anti-agression. Il s'agit en fait d'une dispersion d'un aérosol chimique, comme l'ortho-chlorobenzalmalononitrile (CS), l' α -chloroacétophénone (CN) et la capsaïcine dénommée gaz au poivre (8-méthyle N-vanillyle 6-nonénamide). Leur action est, en général, de courte durée et limitée à un effet irritant des muqueuses oculaires et des voies aériennes supérieures. Cependant, leur utilisation dans un espace confiné peut provoquer de graves lésions pulmonaires [72-75]. Des cas d'œdèmes aigus pulmonaires retardés et des bronchospasmes ont été décrits avec l'ortho-chlorobenzalmalononitrile (CS) [76].

Les armes chimiques causant des lésions pulmonaires comprennent des agents létaux, comme les gaz suffocants (chlore, chloropicrine, perfluoroisobutylène (PFIB), phosgène, diphosgène), certains poisons mitochondriaux (chlorure de cyanogène (CK)) et les gaz vésicants (la lewisite (2-chlorovinyl-dichlorarsine) et l'ypérite appelée gaz moutarde (sulfure de 2,2'-dichlorodiéthyle)). Ces gaz sont très irritants pour l'appareil respiratoire, provoquant chez les victimes un réflexe de protection des voies respiratoires. L'atteinte respiratoire est semblable pour ces deux agents vésicants, avec éventuellement survenue d'un œdème aigu du poumon lésionnel retardé, mais dans des délais plus brefs dans le cas de la lewisite. L'ypérite a été notamment utilisée lors du conflit Iran-Irak, causant chez les sujets exposés de sévères lésions bronchopulmonaires et des neutropénies retardées et des séquelles respiratoires, avec notamment des trachéomalaciques, des hyperréactivités bronchiques et des bronchiolites oblitérantes [77-79].

Solvants organiques

L'exposition à des solvants organiques est rarement la cause de pathologies pulmonaires aiguës. Néanmoins, des expositions aiguës, à de très fortes concentrations, à des vapeurs solvantées dans des espaces confinés peuvent être à l'origine de pneumopathies chimiques et d'œdèmes pulmonaires souvent chez des victimes ayant perdu connaissance lors de l'accident

[80]. Des pneumopathies et des syndromes de détresse respiratoire aiguë peuvent être rencontrés après ingestion accidentelle de solvants organiques, notamment après aspiration buccale, parfois intentionnelle (chez les cracheurs de feu [81, 82], lors d'opérations de siphonage de carburants ou autres solvants organiques). L'inhalation de solvants organiques détruit notamment le film de surfactant à la surface des alvéoles. Lorsqu'un œdème pulmonaire survient après une exposition à des solvants aliphatiques chlorés (chlorure de méthylène, trichloroéthylène, perchloroéthylène), l'agent toxique responsable peut être également du phosgène produit par leur dégradation thermique. Les solvants aliphatiques chlorés peuvent être à l'origine de troubles du rythme cardiaque.

Il est important de noter que des cas de pathologies respiratoires sévères aiguës peuvent survenir dans l'environnement domestique, notamment dans des espaces confinés lors d'une exposition aiguë à des aérosols d'imperméabilisants [83-87], de protection des cuirs [88] ou d'agents favorisant la glisse (ski, surf...) [89]. Les mécanismes et la physiopathologie ne sont pas très clairs. Cependant, les solvants organiques et les polymères fluorés semblent jouer un rôle.

Produits phytosanitaires

Les substances organiques utilisées en milieu agricole peuvent causer des pathologies pulmonaires toxiques sans inhalation, mais uniquement après ingestion de certains produits phytosanitaires. Le plus connu est le paraquat (1,1 diméthyl 4,4'bipyridylum). Cet herbicide est utilisé sur toutes les cultures (viticoles, maraîchères, céréalières...). Après ingestion orale, le paraquat est rapidement absorbé par voie intestinale avec un pic maximal à 2 heures et accède à l'appareil respiratoire et à d'autres organes (reins, foie) par la circulation sanguine. En revanche, il est faiblement absorbé (moins de 10 %) par voie cutanée ou respiratoire. La dose létale minimale est estimée entre 35 et 40 mg/kg. Le paraquat exerce une toxicité spécifique sur l'épithélium pulmonaire en induisant une peroxydation lipidique, après transformation de l'oxygène en anion superoxyde par sa forme réduite et une déplétion en NADPH. L'intoxication se déroule en trois phases. Dans la phase initiale, des lésions caustiques très douloureuses se traduisent par des douleurs pharyngées et abdominales, et des vomissements. Des formes suraiguës peuvent entraîner le décès du sujet exposé par une insuffisance respiratoire suite à un œdème pulmonaire non cardiogénique et à une hémorragie alvéolaire dans un tableau de SDRa ou dans le cadre d'une défaillance multiviscérale. Une seconde phase, débutant environ 24 heures après l'ingestion, comprenant une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique ou à diurèse conservée par tubulopathie, s'installe progressivement. Dans une dernière phase, quelques jours après l'ingestion, une fibrose pulmonaire retardée et progressive s'installe aboutissant à un décès dans un tableau d'hypoxémie réfractaire [90, 91].

Les inhibiteurs de la cholinestérase, tels que les insecticides organo-phosphorés ou les carbamates hétérocycliques anticholinestérasiques, sont également à l'origine d'intoxications pul-

monaires avec la survenue successivement de bronchospasmes et bronchorrhées dans le cadre d'un syndrome muscarinique et d'une dépression respiratoire dans le cadre d'un syndrome nicotinique avec parfois un œdème pulmonaire retardé [92].

Substances chimiques métalliques

De façon générale, les principes précédemment abordés avec les gaz irritants sont relativement applicables aux composés métalliques dont la plupart exercent une toxicité sur l'appareil respiratoire, mais également sur d'autres organes [93]. Ces composés métalliques peuvent être inhalés sous forme de sels, de particules ou de fumées. Dans ce dernier cas, il s'agit le plus souvent d'oxydes métalliques.

Cadmium

Parmi les pathologies pulmonaires aiguës induites par des métaux, les pathologies pulmonaires aiguës liées à une exposition au cadmium sont certainement parmi les mieux documentées [94-98]. Le cadmium est utilisé pour faire des revêtements anticorrosion par trempage ou dépôt électrolytique. Il rentre dans la composition de batteries ou accumulateurs (en association notamment avec du nickel), de pigments de peintures et de nombreux alliages pour la fabrication notamment de câbles, de bâtons de soudure ou de cellules photo-électriques. Ce métal est également présent dans les minerais de fer, de cuivre, de zinc et de plomb à l'état d'impureté, exposant ainsi les travailleurs impliqués dans l'extraction et le raffinage de ces minerais. Il est important de noter que les expositions professionnelles au cadmium sont le plus souvent méconnues par les travailleurs exposés aux fumées de soudure, contenant des alliages à base de cadmium, aux produits de dégradation thermique de pièces métalliques ou de revêtements métallisés contenant entre autres du cadmium ou à la fusion de minerais de fer, de cuivre, de zinc et de plomb contenant du cadmium. L'inhalation de cadmium peut conduire, après quelques heures de latence, à une pneumopathie chimique aiguë avec des signes d'irritation des voies respiratoires comprenant une toux sèche, une dyspnée et des douleurs rétrosternales s'accompagnant d'une fièvre, de céphalées, de myalgies et d'une hyperleucocytose. Ce syndrome pseudo-grippal ne doit pas être confondu avec une fièvre des fondeurs aux fumées d'oxydes métalliques. En effet, la pneumopathie aiguë induite par le cadmium s'aggrave rapidement et peut aboutir à une broncho-alvéolite hémorragique conduisant au décès du patient dans 10 à 25 % des cas. Alors que le cadmium s'accumule dans de nombreux organes, comme le rein, lors d'expositions chroniques, il n'a jamais été rapporté dans la littérature de concentration tissulaire de cadmium détectable dans le parenchyme pulmonaire de sujets ayant une pneumopathie aiguë chimique au cadmium [99].

Mercur

Une inhalation d'une forte concentration atmosphérique (1 à 3 mg/m³) de vapeur de mercure peut également

induire des cas de pneumopathies chimiques sévères. En effet, de nombreux cas ont été rapportés dans la littérature, notamment lors du raffinage en milieu confiné de l'or ou de l'argent. Le mercure est alors utilisé pour amalgamer l'or ou l'argent [100-103]. L'inhalation de vapeur de mercure peut résulter d'un chauffage de mercure métallique. Initialement bien toléré, cet accident peut engendrer dans les heures qui suivent une asthénie, une fièvre et des signes d'irritation respiratoire comprenant une toux et une dyspnée. Les cas les plus graves peuvent conduire à une alvéolite hémorragique avec, parfois, un décès précoce de la victime. Une fibrose pulmonaire séquellaire est souvent constatée chez les sujets survivants. Des cas de maladie des fondeurs (incluant des symptômes généraux, gastro-intestinaux, cutanés et respiratoires) chez des travailleurs remplaçant des canalisations contenant des boues contaminées par du mercure dans une usine de fabrication d'acide sulfurique au Japon ont été rapportés à une authentique intoxication au mercure par voie cutanée [104]. De faibles niveaux d'exposition au mercure, par exemple lors du bris d'un thermomètre ou d'un appareil de mesure de la tension artérielle contenant du mercure métallique, ne sont pas associés à des lésions respiratoires significatives, mais ils pourraient cependant engendrer une pathologie neurologique [105-107]. Par ailleurs, des cas d'embolies pulmonaires consécutives à des injections intraveineuses volontaires ou d'inoculations accidentelles de mercure métallique ont été rapportés dans la littérature avec de petites images radio-opaques sur les radiographies thoraciques, mais sans être associés à d'autres pathologies respiratoires ou systémiques [108-110].

Pentoxyde de vanadium (V_2O_5)

Le pentoxyde de vanadium est employé dans l'industrie nucléaire et entre dans la composition de nombreux alliages, notamment dans le ferrovanadium dans l'industrie de l'acier. Le pentoxyde de vanadium est également rencontré à des concentrations élevées, notamment dans les résidus de certains pétroles bruts dans l'industrie du raffinage du pétrole, dans les suies provenant de chaudières à pétrole, dans le fioul et dans des huiles minérales. Les dérivés minéraux rentrent dans la composition de pigments de peinture, d'encres ou de teintures, mais également dans des révélateurs photographiques. Les particules contenant du pentoxyde de vanadium peuvent entraîner des symptômes respiratoires irritatifs, comprenant une rhinite avec des éternuements, une épistaxis, une pharyngite et une trachéobronchite aiguë avec une toux et des sifflements avec, possiblement, une hyperréactivité bronchique éventuellement associée à une broncho-pneumopathie, comme la « bronchite du chaudronnier » [111-115].

Autres métaux

Certains auteurs ont indiqué par le passé que de fortes concentrations atmosphériques d'oxydes de béryllium, de cobalt, d'osmium ou de manganèse peuvent causer des signes d'irritation respiratoire, avec même des broncho-pneumopa-

thies associées. De nouvelles technologies, comme la pulvérisation thermique de métaux, peuvent provoquer des pathologies pulmonaires aiguës, comme en témoigne la survenue du décès suite à une défaillance respiratoire probablement sur un SDRA d'un travailleur exposé à une pulvérisation thermique de particules fines de nickel [116].

Des cas de SDRA ont été décrits dans des populations civiles ou militaires exposées à des fumées de bombes libérant du chlorure de zinc ($ZnCl_2$) [117-120]. De même, des expositions accidentelles à du trichlorure d'antimoine ($SbCl_3$), à du pentachlorure d'antimoine ($SbCl_5$), lors d'explosions ou de fuites de canalisations d'usines de l'industrie chimique, ou à du tétrachlorure de titane ($TiCl_4$), peuvent également engendrer des pathologies respiratoires aiguës à type d'œdèmes pulmonaires aigus retardés [121-122].

Le nickel carbonyle ($Ni(CO)_4$) a une toxicité particulièrement importante. Il s'agit d'un liquide incolore d'odeur moisie, lipophile, hautement volatil et bien absorbé par voie respiratoire (> 50 %). Il s'agit d'un produit intermédiaire du raffinage du nickel. En raison de son caractère lipophile, le nickel carbonyle se concentre dans le système nerveux central. Il est éliminé par le poumon sous forme inchangée et par l'appareil rénal sous forme de nickel inorganique et de monoxyde de carbone. L'intoxication aiguë au nickel carbonyle se déroule en trois phases. La phase initiale est caractérisée par des signes d'irritation respiratoire associant une oppression thoracique, une dyspnée, une toux et un syndrome ébrieux. Ces signes s'amendent en 12 à 24 heures. Après un intervalle libre de 12 à 36 heures après l'inhalation, un œdème pulmonaire lésionnel peut apparaître associé à un coma convulsif et à un trouble du rythme cardiaque. L'oxy-carbonémie, la nickelémie et la nickelurie sont augmentées [123, 124].

L'hydrogène phosphoré ou phosphine (PH_3), gaz incolore, d'odeur alliacée, spontanément inflammable dans l'air et utilisé notamment en microélectronique et au cours de la désinfection de récoltes en particulier de stocks de pistaches, peut entraîner, lors d'une exposition importante, un œdème pulmonaire et un coma convulsif [121]. De même, l'hydrogène arsenié ou arsine (AsH_3), l'hydrogène telluré (TeH_2) et l'hydrogène stibié (SbH_3) peuvent provoquer un œdème pulmonaire lésionnel associé parfois à une hémolyse intravasculaire aiguë et à un coma convulsif.

Composés chimiques complexes

L'inhalation de fumées d'incendie, d'origine industrielle ou domestique est probablement l'une des causes les plus importantes de survenue de pathologies pulmonaires aiguës chimiques. En effet, la morbidité respiratoire est souvent la principale complication chez les victimes brûlées [125]. Les complications respiratoires sont dues soit à une brûlure thermique directe, soit le plus souvent à la toxicité des produits inhalés issus de la dégradation thermique ou de la pyrolyse de maté-

riaux (monoxyde de carbone (CO), acide cyanhydrique (HCN)...) [126]. La composition chimique d'une fumée est très variable et très complexe (gaz irritants et particules de taille variable...), car celle-ci dépend des matériaux employés dans un processus industriel ou brûlés lors d'un incendie. Pour le cas des matières plastiques, les principaux gaz formés lors de leur dégradation thermique ou de leur pyrolyse sont le CO, le CO₂ et la vapeur d'eau, le méthane et des hydrocarbures aliphatiques et aromatiques (polyéthylène, polypropylène...), mais aussi du chlorure d'hydrogène et des hydrocarbures chlorés (polymères chlorés : PVC), des composés fluorés et de fluorure d'hydrogène (polymères fluorés : PTFE...), de l'ammoniac, des nitriles, du cyanogène, du cyanure d'hydrogène ou plus rarement des oxydes d'azote (polymères azotés : polyamides, polyuréthanes, polyacrylonitrile, aminoplastes...), des aldéhydes (polyméthacrylate de méthyle, polyamides, polyalcool vinylique...) et du SO₂ ou du SH₂ (polysulfones et polysulfure de phénylène) [125, 127-130].

- **Les pneumopathies aiguës d'origine toxique peuvent être dues à de très nombreuses substances chimiques, le plus souvent inhalées mais parfois ingérées.**
- **La sévérité et le site des dommages respiratoires dépendent essentiellement des doses inhalées et des caractéristiques physicochimiques des composés chimiques inhalés.**
- **Les pneumopathies toxiques réalisent un tableau d'irritation non spécifique des voies aériennes supérieures, parfois grave (œdème laryngé avec les substances hydrosolubles, SDRA avec les substances plus liposolubles).**
- **Les agents chimiques en cause sont les gaz irritants, les substances chimiques organiques, les substances chimiques métalliques, les composés chimiques complexes.**

Pathologies respiratoires d'origine toxique et pneumopathie organisée

Les pneumopathies aiguës toxiques sont caractérisées sur le plan anatomopathologique par un dommage alvéolaire diffus, un œdème alvéolo-interstitiel lésionnel hémorragique et une desquamation du revêtement épithélial alvéolaire remplacé par un exsudat fibrineux constituant un aspect de membranes hyalines, et selon le stade des lésions, une infiltration de polynucléaires, une hyperplasie de l'épithélium alvéolaire et bronchique et la constitution d'une fibrose interstitielle ou intra-alvéolaire. De façon compréhensible, peu de pathologistes font le diagnostic de pneumopathie toxique aiguë, hormis lors d'autopsies de cas décédés de façon fulminante.

Une question difficile concerne la pneumopathie organisée chimiquement induite. La pneumopathie organisée est aussi appelée bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée (BOOP en anglais pour « *bronchiolitis obliterans*

organizing pneumonia»). Cette entité a des caractéristiques cliniques, fonctionnelles et radiologiques assez distinctes ; elle est caractérisée essentiellement par la présence de tissu granulaire polypoïde sous forme de bourgeons fibro-inflammatoires intrabronchiolaires (bronchiolite oblitérante (BO)) et intra-alvéolaires (pneumonie organisée (PO)) [131, 132]. Il est souvent rapporté que la PO peut être la conséquence retardée d'une inhalation de substances toxiques. Cependant, le lien entre l'exposition à un toxique par voie respiratoire et la survenue d'une BOOP n'est pas bien établi. Les cas décrits sont constitués principalement par des BOOP induites par des substances irritantes [133]. La plupart des cas de BOOP attribués à une inhalation de substances toxiques et rapportés dans la littérature ont une description généralement mal caractérisée de l'exposition à l'agent incriminé. L'inhalation de NO₂ est la cause de BOOP chimique la mieux documentée [61, 134]. Suite résolutive des œdèmes pulmonaires aigus causés par l'inhalation massive de NO₂, elle peut survenir après un temps de latence de 2 à 6 semaines après l'exposition au NO₂ avec l'apparition d'une dyspnée, une toux et des râles crépitants avec des infiltrats nodulaires sur la radiographie thoracique, une hypoxémie artérielle et un trouble ventilatoire restrictif ou mixte avec une faible capacité de diffusion [9, 133]. Le NO₂ atteint la région centro-acinaire [135]. Ce temps de latence de plusieurs semaines a été attribué à la réparation des lésions bronchiolaires avec constitution d'une fibrose péribronchiolaire oblitérante. Les mécanismes physiopathologiques sont encore mal connus. En effet, la BOOP pourrait résulter soit d'un mécanisme normal de réparation dans une forme particulièrement sévère de lésion épithéliale pulmonaire, soit d'une prolifération cellulaire excessive [136]. Il a été rapporté, dans la littérature, des cas de BOOP notamment chez des sujets exposés au SO₂ [44, 137], à certains produits de nettoyage [138], aux produits de dégradation thermique de matières plastiques ou au trichloroéthylène (peut-être au phosgène ?) [70], mais également à la fumée de cocaïne [139, 140] ou à des mycotoxines [141]. Dans plusieurs de ces cas anecdotiques, le diagnostic de BOOP a été porté principalement sur des critères cliniques et fonctionnels, mais sans les critères radiologiques compatibles avec une BOOP et sans en aborder les caractéristiques anatomopathologiques. Il n'est pas toujours certain que tous ces cas soient d'authentiques BOOP d'origine toxique. Dans certains cas, plus particulièrement lors d'épisodes d'inhalation de gaz hydrosolubles, tels que le NH₃ ou le SO₂, la pathologie s'apparente davantage à une BO constrictive qu'à une authentique BOOP. Il pourrait être argumenté que toute agression chimique sévère de l'épithélium de la région bronchiolo-alvéolaire, peut être suivie d'une BOOP, qu'elle soit ou non étiquetée comme telle. Ainsi, une origine toxique peut être évoquée devant tout cas clinique de PO cryptogénique. Ceci est particulièrement vrai au regard de PO découvertes récemment, telles que le syndrome d'Ardystil abordé plus loin.

- **La pneumopathie organisée, ou bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée (BOOP), se caractérise essentiellement par la présence de tissu granulaire polypoïde sous forme de bourgeons fibro-inflammatoires intra-bronchiolaires.**
- **La BOOP d'origine toxique est souvent due à l'inhalation de NO₂, plus rarement de SO₂, de certains produits de nettoyage, de produits de dégradation thermique de matières plastiques ou de trichloroéthylène, de fumée de cocaïne ou de mycotoxines.**

Séquelles possibles suite à l'inhalation aiguë d'un agent chimique

Dans la majorité des cas, les intoxications chimiques aiguës par inhalation sont suivies d'une guérison complète avec retour à l'état antérieur. Cependant, une proportion substantielle de patients ayant eu un SDRA, causé par des étiologies autres que toxiques, ont à distance une dyspnée séquellaire plus ou moins importante avec une altération de la fonction respiratoire, notamment une réduction du coefficient de diffusion du CO (DLCO) [142]. Il n'est pas encore bien connu dans quelle mesure et avec quelle fréquence une fibrose pulmonaire pourrait survenir après des lésions pulmonaires diffuses d'origine toxique. L'éventuelle survenue de lésions résiduelles des voies aériennes est mieux documentée, même si souvent la preuve est basée sur un seul cas clinique. Ainsi, des séquelles chroniques variées, telles que la bronchiolite constrictive, les bronchectasies et d'autres lésions bronchiques, comme des sténoses ou des polypes, ont été rapportées à une agression chimique par inhalation. Des auteurs iraniens ont décrit la survenue de trachéo-bronchomalacie plusieurs années après l'inhalation de gaz moutarde [143]. La survenue de ces lésions dépend vraisemblablement de la sévérité des lésions initiales et peut-être aussi des modalités de traitement, bien que très peu de données et encore moins d'études contrôlées ne soient disponibles en ce qui concerne ce dernier point. De plus, même en l'absence de séquelles anatomiques, pouvant être identifiées au cours d'une imagerie thoracique ou d'une fibroscopie bronchique, ou fonctionnelles objectivées par une simple spirométrie, une hyperréactivité bronchique non spécifique permanente peut être mise en évidence. L'apparition d'un asthme non allergique chez l'adulte, dénommé « syndrome de Brooks » ou « syndrome d'irritation aiguë des bronches » (ou RADS « reactive airways dysfunction syndrome ») peut survenir chez un certain nombre de survivants d'agressions chimiques des voies respiratoires sévères [2, 144, 145]. Le RADS répond, après avoir éliminé d'autres diagnostics, aux critères diagnostiques suivants : absence de manifestations respiratoires antérieures, début des symptômes d'asthme (toux, dyspnée, râles sibilants) dans les 24 heures après une exposition unique à un agent causal irritant (vapeur, fumée...) à forte

concentration, persistance des symptômes pendant au moins 3 mois et test à la méthacholine positif associé ou non à un trouble ventilatoire obstructif.

L'incidence et les mécanismes à l'origine de l'asthme post-inhalation et de l'asthme induit par des irritants restent à élucider. Des observations récentes chez des pompiers et d'autres personnels impliqués dans des opérations de secours pendant et après la catastrophe du *World Trade Center* suggèrent que le RADS peut survenir chez une proportion significative de sujets exposés sans survenue de signes cliniques de lésions pulmonaires graves [146, 147].

- **Le plus souvent, les intoxications chimiques aiguës par inhalation guérissent complètement, mais une dyspnée séquellaire est possible, avec altération de la fonction respiratoire.**
- **Des séquelles possibles sont la bronchiolite constrictive, les bronchectasies et d'autres lésions bronchiques, comme des sténoses ou des polypes.**
- **Un asthme non allergique, dénommé « syndrome de Brooks » ou « syndrome d'irritation aiguë des bronches » est possible.**

Traitement des pathologies respiratoires aiguës chimiques

Lors d'une exposition aiguë par inhalation à une substance chimique, les gestes de premier secours et l'attitude médicale appropriés sont de soustraire la victime de l'atmosphère polluée, de réanimer la victime si nécessaire et d'administrer un traitement symptomatique. Dans certains cas, des procédures de décontamination ou de rinçage valides doivent alors être suivies (déshabillage de la victime et du secouriste sous une douche, rinçage oculaire...). Les soins médicaux peuvent requérir, en cas d'intubation, une admission dans une unité de soins intensifs voire dans une réanimation médicale. Une antibiothérapie peut être débutée seulement en cas de signes infectieux.

Lors d'expositions à des agents irritants non hydrosolubles, comme le phosgène ou le NO₂, ou lorsqu'il y a un doute sur la nature de l'agent chimique en cause, les victimes doivent être mises en observation en milieu hospitalier pendant 24 heures. Bien que les preuves soient assez empiriques, les victimes à risque de développer un œdème pulmonaire ne doivent pas, d'une part, faire d'exercices physiques, et d'autre part, bénéficier d'un remplissage vasculaire intraveineux trop important.

Il est de pratique courante de mettre sous oxygène toute victime d'accident chimique par inhalation. Cependant, l'oxygène ayant potentiellement une toxicité pulmonaire propre considérable, l'oxygénothérapie devrait être administrée de façon parcimonieuse et orientée en fonction des résultats des gaz du sang artériel. Il paraît concevable que rajouter une

autre source de stress oxydatif à un parenchyme pulmonaire lésé et inflammatoire risque d'entraver la guérison des lésions causées par l'agent chimique inhalé. Peu d'études font état de tels effets, en dehors de l'exemple de l'intoxication par le paraquat, où la synergie entre le paraquat et l'oxygène est très bien documentée dans la littérature [148].

L'administration d'une corticothérapie par voie systémique peut paraître justifiée dans l'espoir de prévenir la survenue de complications résultant d'une réaction inflammatoire excessive, comme lors d'une BOOP [11]. Cependant, aucune étude contrôlée n'étaye cette hypothèse. Toutefois, il semble que la BOOP induite par le NO₂ ne survient pas lorsqu'une corticothérapie est administrée. De plus, les BOOP sont rapidement résolutive sous corticothérapie [131]. D'après les données actuelles de la littérature, il semble légitime d'administrer une corticothérapie à toute victime ayant des lésions pulmonaires graves induites par une substance chimique. En revanche, le bénéfice d'une prophylaxie par corticoïdes inhalés pour prévenir la survenue d'un RADS chez des victimes moins atteintes n'est pas connu. La question de l'efficacité d'autres thérapeutiques, telles que l'administration d'agents antioxydants, de chélateurs de métaux ou d'autres médicaments sort du cadre de ce texte.

Lorsqu'un travailleur a été victime d'un accident chimique par inhalation, se pose la question du retour à son poste de travail. En principe, son médecin du travail ne devrait prendre en considération que l'aptitude physique du sujet à reprendre son poste. Ainsi, s'il ne subsiste aucune séquelle ou qu'une atteinte respiratoire résiduelle minimale, le sujet peut reprendre son activité professionnelle habituelle, avec cependant des mesures de prévention adéquates pour éviter la survenue d'un nouvel accident chimique. Si le sujet a développé une hyperréactivité bronchique non spécifique, la décision du retour au travail doit être guidée par les mêmes considérations que celles qui s'appliquent aux autres sujets asthmatiques, excepté lorsqu'un sujet va se sensibiliser au décours d'une exposition accidentelle plutôt exceptionnelle à un agent sensibilisant, comme le TDI (toluène diisocyanate).

- **Le traitement repose sur l'éviction de l'irritant et des mesures non spécifiques (surveillance hospitalière, oxygénothérapie parcimonieuse et prudente, basée sur les gaz du sang, corticothérapie).**

Prévention

La première des mesures préventives afin d'éviter la survenue de pneumopathies chimiques est bien évidemment de prévenir le risque d'expositions accidentelles à des agents chimiques toxiques. Les expériences tirées d'études minutieuses d'accidents chimiques antérieurs sont très instructives et doivent permettre d'en identifier la ou les cause(s) avec les facteurs directs ou indirects. Ce principe fondamental améliore nota-

blement les conditions de sécurité suite à un accident ou une catastrophe chimique majeure. Les erreurs techniques, organisationnelles et humaines devraient être clairement identifiées dans les enquêtes d'accident chimique et des mesures de prévention adéquates devraient être proposées, mises en œuvre et contrôlées. En dehors de tout incident antérieur, un inventaire détaillé de tous les agents chimiques et procédés pouvant être à l'origine d'une pathologie respiratoire par inhalation devrait être établi, aussi bien dans les locaux de travail de grandes entreprises que dans les ateliers artisanaux. Les fiches de données de sécurité de ces substances doivent être facilement accessibles et disponibles pour tous les travailleurs concernés. Elles doivent être fournies par le fabricant et être disponibles facilement (internet, fax...). Elles sont généralement suffisantes pour les risques chimiques aigus majeurs. Cependant, elles peuvent présenter des lacunes importantes en ce qui concerne les risques de sensibilisation ou de survenue de pathologies respiratoires chroniques. Conformément à la législation, une signalétique appropriée (étiquettes et panneaux d'avertissement) doit être affichée pour informer les salariés des dangers et des risques. Des réglementations spécifiques concernant le transport maritime et le transport routier des produits chimiques dangereux doivent être scrupuleusement suivies. Toutes les mesures de prévention technique et administrative doivent être prises pour éviter les explosions, les fuites et les déversements. Des dispositifs de surveillance et des systèmes d'alarme doivent être installés autant que de besoin. Un plan de secours pour une éventuelle évacuation d'urgence doit être planifié avec clarté avec des procédures comprises de tous. Souvent, ces mesures feront partie d'un plan de prévention des sinistres impliquant les services d'urgence locaux voire régionaux.

Une attention particulière devrait être portée sur les incompatibilités de mélanges, sur les opérations en milieu confiné, comme le nettoyage de cuves, sur les phases d'essai de nouveaux procédés de travail, sur toutes les conditions nouvelles de travail exposant à des substances chimiques. Les travailleurs (incluant les stagiaires, les intérimaires et les sous-traitants) devraient être informés des dangers existants, bénéficier d'équipements adaptés de protection collective et, à défaut, de protection individuelle et être entraînés à l'utilisation de moyens de protection respiratoire. Un problème particulier concerne les accidents domestiques causés par le mélange d'eau de javel avec de l'ammoniac ou des acides. Il semble que l'étiquetage des produits de nettoyage soit souvent insuffisamment explicite sur les risques de survenue de pathologies respiratoires.

- **En cas d'accident antérieur, il faut détecter les erreurs techniques, organisationnelles et humaines, et prendre les mesures de prévention adéquates.**
- **En l'absence d'accident antérieur, la prévention repose sur la réalisation d'un inventaire colligeant tous les produits potentiellement toxiques, sur l'information des salariés,**

sur le respect des réglementations spécifiques concernant le transport, sur la mise place de dispositifs de surveillance et de systèmes d'alarme et sur la préparation d'un plan de secours.

Pathologies respiratoires subaiguës d'origine toxique

Le concept de « pathologie pulmonaire subaiguë d'origine toxique » n'est pas habituel. Le terme « subaiguë » se réfère ici, comme il en est d'usage en toxicologie, à la durée d'exposition au toxique qui est de plusieurs semaines, voire quelques mois. Il existe donc un délai d'apparition entre les premiers signes cliniques de la pathologie et l'exposition au toxique.

La protéinose alvéolaire causée par des expositions massives à la silice cristalline, désignée sous le terme de « silico-protéinose aiguë », ou possiblement à d'autres agents chimiques, semble bien correspondre à ce concept de « pathologie pulmonaire subaiguë toxique » [149]. Il en est de même pour certaines pneumonies lipidiques exogènes [150]. Le syndrome d'hémorragie alvéolaire peut être associé à une exposition à l'anhydride trimellitique et possiblement au 4,4'-diisocyanate de diphénylméthane (MDI) et est une autre réponse à une agression pulmonaire d'origine toxique ; mais, dans ce cas, le rôle de mécanismes immunologiques spécifiques est probable [151].

Le syndrome d'Ardystil représente peut-être l'exemple le plus convaincant de PO d'origine professionnelle. La découverte de ce syndrome respiratoire a eu lieu à Alcoy dans la communauté de Valence en Espagne en 1992, impliquant des travailleurs, souvent de jeunes femmes, dans huit usines de l'industrie textile qui utilisaient des aérosols de teintures. Les travailleurs les plus sévèrement atteints furent ceux d'une usine d'impression textile dénommée « Ardystil ». Six sujets sont décédés de ce syndrome après quelques mois [152]. Les signes cliniques sont une toux, une épistaxis (signe inhabituel dans les autres formes de BOOP), une dyspnée, une douleur thoracique et des râles crépitants à l'auscultation. La radiographie thoracique montrait des infiltrats pulmonaires en mosaïque chez deux tiers des patients et un syndrome micronodulaire chez un tiers des cas [153]. Plusieurs patients avaient un trouble ventilatoire restrictif d'installation rapidement progressive évoluant vers une défaillance respiratoire irréversible, malgré la corticothérapie. Des cas similaires moins graves ont été rapportés par la suite dans une usine près de Tlemcen en Algérie [154]. Le syndrome d'Ardystil semble différer d'une PO cryptogénique par sa sévérité et son issue rapidement fatale chez plusieurs patients et une évolution vers une fibrose pulmonaire chronique chez d'autres. Du fait du fort lien spatiotemporel retrouvé dans une étude épidémiologique, il a été suggéré que ce pic épidémique était dû à la substitution de l'acramine FWR par de l'acramine

FWN dans le processus d'impression [152]. Il n'avait jamais été rapporté de cas d'intoxication notamment pulmonaire avec l'acramine F, généralement appliquée jusqu'alors au pinceau ou à l'éponge. Dans ces usines, l'acramine F avait été appliquée sous forme d'aérosol au pistolet en association avec un solvant pétrolier.

Le « poumon des travailleurs du pop-corn » est une pathologie respiratoire subaiguë toxique sévère, récemment décrite, ayant les caractéristiques d'une BO et survenant chez des travailleurs exposés aux vapeurs d'arôme de beurre contenant du diacétyle dans des usines de fabrication de pop-corn pour micro-ondes [155, 156], ou de chips [157], ainsi que dans l'industrie chimique où est produit le diacétyle [158].

Tous ces cas rapportés de maladies bronchiolo-alvéolaires rendent concevable le fait que des cas sporadiques de PO ou de BO peuvent parfois avoir pour origine une exposition professionnelle ou environnementale. C'est pourquoi, il est important de rester vigilant lors de tels diagnostics et d'avoir toujours en arrière-pensée la possibilité d'une éventuelle étiologie toxique.

- **La pathologie pulmonaire subaiguë d'origine toxique survient après un certain délai d'exposition au toxique.**
- **Elle inclut la protéinose alvéolaire, certaines pneumonies lipidiques exogènes, le syndrome d'hémorragie alvéolaire, le syndrome d'Ardystil, le « poumon des travailleurs du pop-corn » dû au diacétyle.**

Prise en charge médicosociale et médicolégale

Un point important, mais souvent négligé en pratique, concerne la description minutieuse des lésions pulmonaires des victimes et leur sévérité. La négligence de cet aspect conduit à de grandes difficultés médicolégales, lorsque la victime souhaite une reconnaissance en accident du travail ou en maladie professionnelle, avec parfois un délai de plusieurs mois, voire années, après l'incident. Il est primordial que les cliniciens, s'occupant de ces patients dans les jours suivant l'incident, soient soucieux de bien documenter les circonstances d'exposition et les signes cliniques retrouvés et de recueillir l'ensemble des données pertinentes chez ces patients. Un scanner thoracique et une fibroscopie bronchique peuvent être justifiés. Les victimes de pathologies respiratoires aiguës doivent bénéficier de mesures répétées de leur fonction respiratoire et de gaz du sang artériel, afin de documenter leur fonction pulmonaire. L'autre point important est de connaître au mieux l'état respiratoire antérieur à l'incident de la victime. Malheureusement, ces données antérieures concernant la fonction respiratoire, les antécédents respiratoires et allergologiques, et le tabagisme sont le plus souvent incomplètes voire absentes.

Tous les travailleurs à risque devraient bénéficier, en routine, d'un suivi de la fonction respiratoire par une spirométrie.

- **Dans des buts médicosocial et médicolégal, il est essentiel de bien documenter les circonstances d'exposition et les signes cliniques retrouvés et de recueillir l'ensemble des données pertinentes chez ces patients.**

Conclusions

Les pathologies respiratoires d'origine toxique comprennent des pathologies relativement bénignes, comme les fièvres d'inhalation, ou engageant le pronostic vital, comme le SDRA. La connaissance des propriétés physicochimiques de la substance chimique inhalée et l'évaluation des circonstances d'exposition sont des prérequis indispensables à une prise en charge optimale des victimes exposées à des agents chimiques. Les fièvres d'inhalation sont causées par l'inhalation de certaines fumées de métaux, de produits de dégradation thermique de matières plastiques, mais également de poussières organiques. Celles-ci ne requièrent aucun traitement médical spécifique ou d'éviction, mais une réduction importante des niveaux d'exposition. Les pneumopathies chimiques résultent principalement de l'inhalation de substances chimiques faiblement hydrosolubles causant le plus souvent un syndrome irritant des voies respiratoires initial peu important et parfois un œdème pulmonaire aigu clinique retardé dû à l'absence de symptômes initiaux d'alarme et à l'accumulation du toxique inhalé. Il semble justifié d'administrer une corticothérapie systématique chez les patients ayant des lésions respiratoires sévères afin de réduire les risques d'apparition ultérieure de séquelles (fibrose pulmonaire...). Des expositions répétées ou prolongées à des agents chimiques peuvent provoquer des pneumopathies subaiguës, dont le meilleur exemple est le syndrome d'Ardystil. Sur le plan médicolégal, il est indispensable que tout travailleur à risque ait une évaluation régulière de sa fonction respiratoire et que toute victime d'une inhalation accidentelle à un agent chimique ait systématiquement une évaluation de celle-ci. La prévention des pathologies respiratoires chimiques passe par des mesures administratives et techniques appropriées pour réduire le risque de survenue d'accident chimique.

À RETENIR

- Les pathologies respiratoires aiguës d'origine chimique varient de la fièvre d'inhalation relativement bénigne à des pathologies engageant le pronostic vital comme l'œdème pulmonaire aigu lésionnel ou le syndrome de détresse respiratoire aigu.

- L'identification du type de lésions pulmonaires à rechercher dépend avant tout de la connaissance de la nature de l'agent chimique causal et de l'évaluation de l'exposition.

- Les fièvres d'inhalation sont causées par l'inhalation de fumées de certains métaux, de produits de dégradation thermique de certaines matières plastiques et de poussières organiques contenant des microorganismes.

- Les fièvres d'inhalation ne nécessitent pas de traitement médical spécifique ou d'éviction, mais une réduction importante des niveaux d'exposition.

- Les pneumopathies toxiques résultent principalement de l'inhalation d'un agent chimique faiblement hydrosoluble causant le plus souvent une irritation respiratoire initiale peu importante et parfois un œdème pulmonaire aigu lésionnel retardé.

- Des concentrations élevées d'agents chimiques irritants hydrosolubles peuvent également causer des lésions pulmonaires dans la région bronchiolo-alvéolaire.

- Des expositions prolongées ou répétées à des agents pneumotoxiques peuvent conduire à une pneumopathie chimique subaiguë, comme le syndrome d'Ardystil, pneumopathie organisée causée par des aérosols de peintures en spray.

- Il semble justifié d'administrer une corticothérapie systématique chez les patients ayant des lésions respiratoires sévères afin de réduire les risques d'apparition ultérieure de graves séquelles.

- Il est indispensable que tout travailleur à risque ait une évaluation régulière de sa fonction respiratoire et que toute victime d'une inhalation accidentelle à un agent chimique ait systématiquement une spirométrie.

- La prévention des pathologies respiratoires chimiques aiguës passe par des mesures administratives et techniques appropriées.

Références

- 1 Weill H : Disaster at Bhopal: the accident, early findings and respiratory health outlook in those injured. *Bull Eur Physiotherol Respir* 1987 ; 23 : 587-90.
- 2 Nemery B : Late consequences of accidental exposure to inhaled irritants: RADS and the Bhopal disaster. *Eur Respir J* 1996 ; 9 : 1973-6.

- 3 Agabiti N, Ancona C, Forastiere F, Di Napoli A, Lo Presti E, Corbo GM, D'Orsi F, Perucci CA : Short term respiratory effects of acute exposure to chlorine due to a swimming pool accident. *Occup Environ Med* 2001 ; 58 : 399-404.
- 4 Segev D, Szold O, Fireman E, Kluger Y, Sorkine P : Kerosene-induced severe acute respiratory failure in near drowning: reports on four cases and review of the literature. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : 1437-40.
- 5 Watson AP, Griffin GD : Toxicity of vesicant agents scheduled for destruction by the Chemical Stockpile Disposal Program. *Environ Health Perspect* 1992 ; 98 : 259-80.
- 6 Lippin TM, McQuiston TH, Bradley-Bull K, Burns-Johnson T, Cook L, Gill ML, Howard D, Seymour TA, Stephens D, Williams BK : Chemical plants remain vulnerable to terrorists: a call to action. *Environ Health Perspect* 2006 ; 114 : 1307-11.
- 7 Vale JA, Meredith TJ, Buckle BM : Paraquat poisoning: clinical features and immediate general management. *Hum Toxicol* 1987 ; 6 : 4-17.
- 8 Donaldson L, Grant IS, Naysmith MR, Thomas JS : Acute amiodarone-induced lung toxicity. *Intensive Care Med* 1998 ; 24 : 626-30.
- 9 Schwartz DA : Acute inhalational injury. *Occup Med* 1987 ; 2 : 297-318.
- 10 Schwartz DA, Blaski CA : Toxic inhalations. In: Fishman AP. Ed. *Pulmonary Diseases and Disorders*, vol 1, pp. 925-40. New-York: Mc Graw-Hill. 2000.
- 11 do Pico GA : Toxic gas inhalation. *Curr Opin Pulm Med* 1995 ; 1 : 102-8.
- 12 Oberdorster G, Oberdorster E, Oberdorster J : Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect* 2005 ; 113 : 823-39.
- 13 Amoores J E, Hautala E : Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 1983 ; 3 : 272-90.
- 14 Rask-Andersen A, Pratt DS : Inhalation fever: a proposed unifying term for febrile reactions to inhalation of noxious substances. *Br J Ind Med* 1992 ; 49 : 40.
- 15 Gordon T, Fine JM : Metal fume fever. *Occup Med* 1993 ; 8 : 504-17.
- 16 Blanc PD, Boushey HA : The lung in metal fume fever. *Semin Respir Med* 1993 ; 14 : 212-25.
- 17 El-Zein M, Malo JL, Infante-Rivard C, Gautrin D : Prevalence and association of welding related systemic and respiratory symptoms in welders. *Occup Environ Med* 2003 ; 60 : 655-61.
- 18 Ameille J, Bréchet JM, Brochard P, Doré MF, Capron F : Occupational hypersensitivity pneumonitis in a smelter exposed to zinc fumes. *Chest* 1992 ; 101 : 862-3.
- 19 Shusterman DJ : Polymer fume fever and other fluorocarbon pyrolysis-related syndromes. *Occup Med* 1993 ; 8 : 519-31.
- 20 Albrecht WN, Bryant CJ : Polymer-fume fever associated with smoking and use of a mold-release spray containing polytetrafluoroethylene. *J Occup Med* 1987 ; 29 : 817-9.
- 21 Goldstein M, Weiss H, Wade K, Penek J, Andrews L, Brandt-Rauf P : An outbreak of fume fever in an electronics instrument testing laboratory. *J Occup Med* 1987 ; 29 : 746-9.
- 22 Sjögren B, Bäckström I, Fryk G, Jakobsson R, Milerad E, Plato N, Tornling G : Fever and respiratory symptoms after welding on painted steel. *Scand J Work Environ Health* 1991 ; 17 : 441-3.
- 23 Nemery B, Willems H, Laureyssens R et al : Polymer fume fever and brominated flame retardants in plastics – preliminary observations. In: Chiyotani K, Hosoda Y, Aizawa Y, eds. *Advances in the Prevention of Occupational Respiratory Diseases*, pp. 756-758. Amsterdam: Elsevier, 1998.
- 24 Patel MM, Miller MA, Chomchai S : Polymer fume fever after use of a household product. *Am J Emerg Med* 2006 ; 24 : 880-1.
- 25 Malmberg P, Rask-Andersen A, Hoglund S, Kolmodin-Hedman B, Read Guernsey J : Incidence of organic dust toxic syndrome and allergic alveolitis in Swedish farmers. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988 ; 87 : 47-54.
- 26 May JJ, Stallones L, Darrow D, Pratt DS : Organic dust toxicity (pulmonary mycotoxicosis) associated with silo unloading. *Thorax* 1986 ; 41 : 919-23.
- 27 Rask-Andersen A, Malmberg P : Organic dust toxic syndrome in Swedish farmers: symptoms, clinical findings, and exposure in 98 cases. *Am J Ind Med* 1990 ; 17 : 116-7.
- 28 Rylander R : Health effects of cotton dust exposures. *Am J Ind Med* 1990 ; 17 : 39-45.
- 29 Rask-Andersen A, Land CJ, Enlund K, Lundin A : Inhalation fever and respiratory symptoms in the trimming department of Swedish sawmills. *Am J Ind Med* 1994 ; 25 : 65-7.
- 30 Tanaka H, Saikai T, Sugawara H, Takeya I, Tsunematsu K, Matsuura A, Abe S : Workplace-related chronic cough on a mushroom farm. *Chest* 2002 ; 122 : 1080-5.
- 31 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 : 332-4.
- 32 Gallagher LM, Crane J, Fitzharris P, Bates MN : Occupational respiratory health of New Zealand horse trainers. *Int Arch Occup Environ Health* 2007 ; 80 : 335-41.
- 33 Mamolen M, Lewis DM, Blanchet MA, Satink FJ, Vogt RL : Investigation of an outbreak of "humidifier fever" in a print shop. *Am J Ind Med* 1993 ; 23 : 483-90.
- 34 Brinton WT, Vastbinder EE, Greene JW, Marx JJ Jr, Hutcheson RH, Schaffner W : An outbreak of organic dust toxic syndrome in a college fraternity. *JAMA* 1987 ; 258 : 1210-2.
- 35 Evans EA : Pulmonary edema after inhalation of fumes from polytetrafluoroethylene (PTFE). *J Occup Med* 1973 ; 15 : 599-601.
- 36 Williams N, Atkinson W, Patchefsky AS : Polymer-fume fever: not so benign. *J Occup Med* 1974 ; 16 : 519-22.
- 37 Blanc PD, Boushey HA, Wong H, Wintermeyer SF, Bernstein MS : Cytokines in metal fume fever. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 147 : 134-8.
- 38 Fine JM, Gordon T, Chen LC, Kinney P, Falcone G, Beckett WS : Metal fume fever: characterization of clinical and plasma IL-6 responses in controlled human exposures to zinc oxide fume at and below the threshold limit value. *J Occup Environ Med* 1997 ; 39 : 722-6.
- 39 Wang Z, Malmberg P, Ek A, Larsson K, Palmberg L : Swine dust induces cytokine secretion from human epithelial cells and alveolar macrophages. *Clin Exp Immunol* 1999 ; 115 : 6-12.
- 40 Malo JL, Cartier A : Occupational asthma due to fumes of galvanized metal. *Chest* 1987 ; 92 : 375-7.
- 41 Malo JL, Malo J, Cartier A, Dolovich J : Acute lung reaction due to zinc inhalation. *Eur Respir J* 1990 ; 3 : 111-4.
- 42 Leduc D, Gris P, Lheureux P, Gevenois PA, De Vuyst P, Yernault JC : Acute and long term respiratory damage following inhalation of ammonia. *Thorax* 1992 ; 47 : 755-7.
- 43 de la Hoz RE, Schlueter DP, Rom WN : Chronic lung disease secondary to ammonia inhalation injury: a report on three cases. *Am J Ind Med* 1996 ; 29 : 209-14.
- 44 Charan NB, Myers CG, Lakshminarayan S, Spencer TM : Pulmonary injuries associated with acute sulfur dioxide inhalation. *Am Rev Respir Dis* 1979 ; 119 : 555-60.
- 45 Rabinovitch S, Greyson ND, Weiser W, Hoffstein V : Clinical and laboratory features of acute sulfur dioxide inhalation poisoning: two-year follow-up. *Am Rev Respir Dis* 1989 ; 139 : 556-8.
- 46 Härkönen H, Nordman H, Korhonen O, Winblad I : Long-term effects of exposure to sulfur dioxide. Lung function four years after a pyrite dust explosion. *Am Rev Respir Dis* 1983 ; 128 : 890-3.

- 47 Das R, Blanc PD : Chlorine gas exposure and the lung: a review. *Toxicol Ind Health* 1993 ; 9 : 439-55.
- 48 Reisz GR, Gammon RS : Toxic pneumonitis from mixing household cleaners. *Chest* 1986 ; 89 : 49-52.
- 49 Olson KR, Shusterman DJ : Mixing incompatibilities and toxic exposures. *Occup Med* 1993 ; 8 : 548-60.
- 50 Massin N, Bohadana AB, Wild P, Héry M, Toamain JP, Hubert G : Respiratory symptoms and bronchial responsiveness in lifeguards exposed to nitrogen trichloride in indoor swimming pools. *Occup Environ Med* 1998 ; 55 : 258-63.
- 51 Reiffenstein RJ, Hulbert WC, Roth SH : Toxicology of hydrogen sulfide. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1992 ; 32 : 109-34.
- 52 Querellou E, Jaffrelot M, Savary D, Savry C, Perfus JP : Intoxication accidentelle mortelle par hydrogène sulfuré. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005 ; 24 : 1302-4.
- 53 Guidotti TL : Hydrogen sulphide. *Occup Med (Lond)* 1996 ; 46 : 367-71.
- 54 Anonyme : Calamity at Bhopal. *Lancet* 1984 ; 2 : 1378-9.
- 55 Dhara VR, Dhara R : The Union Carbide disaster in Bhopal: a review of health effects. *Arch Environ Health* 2002 ; 57 : 391-404.
- 56 Dhara R, Dhara VR : Bhopal-A Case Study of International Disaster. *Int J Occup Environ Health* 1995 ; 1 : 58-69.
- 57 Cullinan P, Acquilla S, Dhara VR : Respiratory morbidity 10 years after the Union Carbide gas leak at Bhopal: a cross sectional survey. The International Medical Commission on Bhopal. *Br Med J* 1997 ; 314 : 338-42.
- 58 Beckett WS : Persistent respiratory effects in survivors of the Bhopal disaster. *Thorax* 1998 ; 53 Suppl 2 : S43-6.
- 59 Hedberg K, Hedberg CW, Iber C, White KE, Osterholm MT, Jones DB, Flink JR, MacDonald KL : An outbreak of nitrogen dioxide-induced respiratory illness among ice hockey players. *JAMA* 1989 ; 262 : 3014-7.
- 60 Ramirez J, Dowell AR : Silo-filler's disease: nitrogen dioxide-induced lung injury. Long-term follow-up and review of the literature. *Ann Intern Med* 1971 ; 74 : 569-76.
- 61 Yockey CC, Eden BM, Byrd RB : The McConnell missile accident. Clinical spectrum of nitrogen dioxide exposure. *JAMA* 1980 ; 244 : 1221-3.
- 62 Hajela R, Janigan DT, Landrigan PL, Boudreau SF, Sebastian S : Fatal pulmonary edema due to nitric acid fume inhalation in three pulp-mill workers. *Chest* 1990 ; 97 : 487-9.
- 63 Pribyl CR, Racca J : Toxic gas exposures in ice arenas. *Clin J Sport Med* 1996 ; 6 : 232-6.
- 64 Pelham TW, Holt LE, Moss MA : Exposure to carbon monoxide and nitrogen dioxide in enclosed ice arenas. *Occup Environ Med* 2002 ; 59 : 224-33.
- 65 Karlson-Stiber C, Höjer J, Sjöholm A, Bluhm G, Salmonson H : Nitrogen dioxide pneumonitis in ice hockey players. *J Intern Med* 1996 ; 239 : 451-6.
- 66 Lee K, Yanagisawa Y, Spengler JD, Nakai S : Carbon monoxide and nitrogen dioxide exposures in indoor ice skating rinks. *J Sports Sci* 1994 ; 12 : 279-83.
- 67 Nash T : Ice hockey lung and NO₂ poisoning. *Lancet* 1990 ; 335 : 1536.
- 68 Uysal N, Schapira RM : Effects of ozone on lung function and lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2003 ; 9 : 144-50.
- 69 Borak J, Diller WF : Phosgene exposure: mechanisms of injury and treatment strategies. *J Occup Environ Med* 2001 ; 43 : 110-9.
- 70 Sjögren B, Plato N, Alexandersson R, Eklund A, Falkenberg C : Pulmonary reactions caused by welding-induced decomposed trichloroethylene. *Chest* 1991 ; 99 : 237-8.
- 71 Snyder RW, Mishel HS, Christensen GC : Pulmonary toxicity following exposure to methylene chloride and its combustion product, phosgene. *Chest* 1992 ; 102 : 1921.
- 72 Hu H, Fine J, Epstein P, Kelsey K, Reynolds P, Walker B : Tear gas-harassing agent or toxic chemical weapon? *JAMA* 1989 ; 262 : 660-3.
- 73 Breakell A, Bodiwala GG : CS gas exposure in a crowded night club: the consequences for an accident and emergency department. *J Accid Emerg Med* 1998 ; 15 : 56-7.
- 74 Fraunfelder FT : Is CS gas dangerous? Current evidence suggests not but unanswered questions remain. *Br Med J* 2000 ; 320 : 458-9.
- 75 Roth VS, Franzblau A : RADS after exposure to a riot-control agent: a case report. *J Occup Environ Med* 1996 ; 38 : 863-5.
- 76 Hill AR, Silverberg NB, Mayorga D, Baldwin HE : Medical hazards of the tear gas CS. A case of persistent, multisystem, hypersensitivity reaction and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2000 ; 79 : 234-40.
- 77 Willems JL : Clinical management of mustard gas casualties. *Ann Med Milit Belg* 1989 ; 3 (suppl) : 1-61.
- 78 Freitag L, Firusian N, Stamatis G, Greschuchna D : The role of bronchoscopy in pulmonary complications due to mustard gas inhalation. *Chest* 1991 ; 100 : 1436-41.
- 79 Ghanei M, Harandi AA : Long term consequences from exposure to sulfur mustard: a review. *Inhal Toxicol* 2007 ; 19 : 451-6.
- 80 De Raeve H, Nemery B : Lung diseases induced by metals and organic solvents. In: Mapp CE, ed. *European Respiratory Monograph II*, pp. 178-213 Genève : 1999.
- 81 Gentina T, Tillie-Leblond I, Birolleau S, Saidi F, Saelens T, Boudoux L, Vervloet D, Delaval P, Tonnel AB : Fire-eater's lung: seventeen cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001 ; 80 : 291-7.
- 82 Brander PE, Taskinen E, Stenius-Aarniala B : Fire-eater's lung. *Eur Respir J* 1992 ; 5 : 112-4.
- 83 Jinn Y, Akizuki N, Ohkouchi M, Inase N, Ichioka M, Marumo F : Acute lung injury after inhalation of water-proofing spray while smoking a cigarette. *Respiration* 1998 ; 65 : 486-8.
- 84 Wallace GM, Brown PH : Horse rug lung: toxic pneumonitis due to fluorocarbon inhalation. *Occup Environ Med* 2005 ; 62 : 414-6.
- 85 Heinzer R, Ribordy V, Kuzoe B, Lazor R, Fitting JW : Recurrence of acute respiratory failure following use of waterproofing sprays. *Thorax* 2004 ; 59 : 541-2.
- 86 Bonte F, Rudolphus A, Tan KY, Aerts JG : Severe respiratory symptoms following the use of waterproofing sprays. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003 ; 147 : 1185-8.
- 87 Vernez D, Bruzzi R, Kupferschmidt H, De-Batz A, Droz P, Lazor R : Acute respiratory syndrome after inhalation of waterproofing sprays: a posteriori exposure-response assessment in 102 cases. *J Occup Environ Hyg* 2006 ; 3 : 250-61.
- 88 Burkhart KK, Britt A, Petrini G, O'Donnell S, Donovan JW : Pulmonary toxicity following exposure to an aerosolized leather protector. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996 ; 34 : 21-4.
- 89 Bracco D, Favre JB : Pulmonary injury after ski wax inhalation exposure. *Ann Emerg Med* 1998 ; 32 : 616-9.
- 90 Bismuth C, Hall AH : Paraquat Poisoning. Mechanisms, Prevention, Treatment. New York: Marcel Dekker, 1995.
- 91 Wesseling C, Hogstedt C, Picado A, Johansson L : Unintentional fatal paraquat poisonings among agricultural workers in Costa Rica: report of 15 cases. *Am J Ind Med* 1997 ; 32 : 433-41.
- 92 Tsao TC, Juang YC, Lan RS, Shieh WB, Lee CH : Respiratory failure of acute organophosphate and carbamate poisoning. *Chest* 1990 ; 98 : 631-6.
- 93 Nemery B : Metal toxicity and the respiratory tract. *Eur Respir J* 1990 ; 3 : 202-19.

- 94 Barnhart S, Rosenstock L: Cadmium chemical pneumonitis. *Chest* 1984; 86: 789-91.
- 95 Taylor A, Jackson MA, Patil D, Burston J, Lee HA: Poisoning with cadmium fumes after smelting lead. *Br Med J* 1984; 288: 1270-1.
- 96 Yates DH, Goldman KP: Acute cadmium poisoning in a foreman plater welder. *Br J Ind Med* 1990; 47: 429-31.
- 97 Seidal K, Jørgensen N, Elinder CG, Sjögren B, Vahter M: Fatal cadmium-induced pneumonitis. *Scand J Work Environ Health* 1993; 19: 429-31.
- 98 Fernández MA, Sanz P, Palomar M, Serra J, Gadea E: Fatal chemical pneumonitis due to cadmium fumes. *Occup Med (Lond)* 1996; 46: 372-4.
- 99 Fuortes L, Leo A, Ellerbeck PG, Friell LA: Acute respiratory fatality associated with exposure to sheet metal and cadmium fumes. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991; 29: 279-83.
- 100 Lilis R, Miller A, Lerman Y: Acute mercury poisoning with severe chronic pulmonary manifestations. *Chest* 1985; 88: 306-9.
- 101 Levin M, Jacobs J, Polos PG: Acute mercury poisoning and mercurial pneumonitis from gold ore purification. *Chest* 1988; 94: 554-6.
- 102 Rowens B, Guerrero-Betancourt D, Gottlieb CA, Boyes RJ, Eichenhorn MS: Respiratory failure and death following acute inhalation of mercury vapor. A clinical and histologic perspective. *Chest* 1991; 99: 185-90.
- 103 Moromisato DY, Anas NG, Goodman G: Mercury inhalation poisoning and acute lung injury in a child. Use of high-frequency oscillatory ventilation. *Chest* 1994; 105: 613-5.
- 104 Koizumi A, Aoki T, Tsukada M, Naruse M, Saitoh N: Mercury, not sulphur dioxide, poisoning as cause of smelter disease in industrial plants producing sulphuric acid. *Lancet* 1994; 343: 1411-2.
- 105 Bonhomme C, Gladyszczak-Kholer J, Cadou A, Illeff D, Kadi Z: Mercury poisoning by vacuum-cleaner aerosol. *Lancet* 1996; 347: 115.
- 106 Rennie AC, McGregor-Schuerman M, Dale IM, Robinson C, McWilliam R: Mercury poisoning after spillage at home from a sphygmomanometer on loan from hospital. *Br Med J* 1999; 319: 366-7.
- 107 Forman J, Moline J, Cernichiaro E, Sayegh S, Torres JC, Landrigan MM, Hudson J, Adel HN, Landrigan PJ: A cluster of pediatric metallic mercury exposure cases treated with meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA). *Environ Health Perspect* 2000; 108: 575-7.
- 108 Shaffer BA, Schmidt-Nowara WW: Multiple small opacities of metallic density in the lung. *Chest* 1989; 96: 1179-81.
- 109 dell'Omo M, Muzi G, Bernard A, Lauwerys RR, Abbritti G: Long-term toxicity of intravenous mercury injection. *Lancet* 1996; 348: 64.
- 110 Gutiérrez F, Leon L: Images in clinical medicine. Elemental mercury embolism to the lung. *N Engl J Med* 2000; 342: 1791.
- 111 Lees RE: Changes in lung function after exposure to vanadium compounds in fuel oil ash. *Br J Ind Med* 1980; 37: 253-6.
- 112 Musk AW, Tees JG: Asthma caused by occupational exposure to vanadium compounds. *Med J Aust* 1982; 1: 183-4.
- 113 Levy BS, Hoffman L, Gottsegen S: Boilermakers' bronchitis. Respiratory tract irritation associated with vanadium pentoxide exposure during oil-to-coal conversion of a power plant. *J Occup Med* 1984; 26: 567-70.
- 114 Hauser R, Elreedy S, Hoppin JA, Christiani DC: Airway obstruction in boilermakers exposed to fuel oil ash. A prospective investigation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1478-84.
- 115 Hauser R, Elreedy S, Hoppin JA, Christiani DC: Upper airway response in workers exposed to fuel oil ash: nasal lavage analysis. *Occup Environ Med* 1995; 52: 353-8.
- 116 Rendall RE, Phillips JI, Renton KA: Death following exposure to fine particulate nickel from a metal arc process. *Ann Occup Hyg* 1994; 38: 921-30.
- 117 Hjortso E, Qvist J, Bud MI, Thomsen JL, Andersen JB, Wiberg-Jørgensen F, Jensen NK, Jones R, Reid LM, Zapol WM: ARDS after accidental inhalation of zinc chloride smoke. *Intensive Care Med* 1988; 14: 17-24.
- 118 Matarese SL, Matthews JI: Zinc chloride (smoke bomb) inhalational lung injury. *Chest* 1986; 89: 308-9.
- 119 Allen MB, Crisp A, Snook N, Page RL: 'Smoke-bomb' pneumonitis. *Respir Med* 1992; 86: 165-6.
- 120 Pettilä V, Takkunen O, Tukiainen P: Zinc chloride smoke inhalation: a rare cause of severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2000; 26: 215-7.
- 121 Cordasco EM, Stone FD: Pulmonary edema of environmental origin. *Chest* 1973; 64: 182-5.
- 122 Park T, DiBenedetto R, Morgan K, Colmers R, Sherman E: Diffuse endobronchial polyposis following a titanium tetrachloride inhalation injury. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 315-7.
- 123 Shi ZC: Acute nickel carbonyl poisoning: a report of 179 cases. *Br J Ind Med* 1986; 43: 422-4.
- 124 Seet RC, Johan A, Teo CE, Gan SL, Lee KH: Inhalational nickel carbonyl poisoning in waste processing workers. *Chest* 2005; 128: 424-9.
- 125 Ryan CM, Schoenfeld DA, Thorpe WP, Sheridan RL, Cassem EH, Tompkins RG: Objective estimates of the probability of death from burn injuries. *N Engl J Med* 1998; 338: 362-6.
- 126 Baud FJ, Barriot P, Toffis V, Riou B, Vicaut E, Lecarpentier Y, Bourdon R, Astier A, Bismuth C: Elevated blood cyanide concentrations in victims of smoke inhalation. *N Engl J Med* 1991; 325: 1761-6.
- 127 Beritić T: The challenge of fire effluents. *Br Med J* 1990; 300: 696-8.
- 128 Orzel RA: Toxicological aspects of firesmoke: polymer pyrolysis and combustion. *Occup Med* 1993; 8: 414-29.
- 129 Peterson JE: Toxic pyrolysis products of solvents, paints, and polymer films. *Occup Med* 1993; 8: 533-47.
- 130 Loke JS: Thermal lung injury and acute smoke inhalation. In: Fishman AP, ed. *Pulmonary Diseases and Disorders*, vol. 1, pp. 989-1000. New York: McGraw-Hill, 2000.
- 131 Cordier JF: Organising pneumonia. *Thorax* 2000; 55: 318-28.
- 132 Cordier JF: Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 28: 422-46.
- 133 Douglas WW, Colby TV: Fume-related bronchiolitis obliterans. In: Epler GR, ed. *Diseases of Bronchioles*, pp. 187-213. New York: Raven Press, 1994.
- 134 Fleming GM, Chester EH, Montenegro HD: Dysfunction of small airways following pulmonary injury due to nitrogen dioxide. *Chest* 1979; 75: 720-1.
- 135 Crapo JD, Marsh-Salin J, Ingram P, Pratt PC: Tolerance and cross-tolerance using NO₂ and O₂ II. Pulmonary morphology and morphometry. *J Appl Physiol* 1978; 44: 370-9.
- 136 Corrin B: Pathology of interstitial lung disease. *Semin Respir Med* 1994; 15: 61-76.
- 137 Woodford DM, Coutu RE, Gaensler EA: Obstructive lung disease from acute sulfur dioxide exposure. *Respiration* 1979; 38: 238-45.
- 138 Murphy DM, Fairman RP, Lapp NL, Morgan WK: Severe airway disease due to inhalation of fumes from cleansing agents. *Chest* 1976; 69: 372-6.
- 139 Patel RC, Dutta D, Schonfeld SA: Free-base cocaine use associated with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Ann Intern Med* 1987; 107: 186-7.
- 140 Haim DY, Lippmann ML, Goldberg SK, Walkenstein MD: The pulmonary complications of crack cocaine. A comprehensive review. *Chest* 1995; 107: 233-40.
- 141 Bates C, Read RC, Morice AH: A malicious mould. *Lancet* 1997; 349: 1598.

- 142** Ghio AJ, Elliott CG, Crapo RO, Berlin SL, Jensen RL : Impairment after adult respiratory distress syndrome. An evaluation based on American Thoracic Society recommendations. *Am Rev Respir Dis* 1989 ; 139 : 1158-62.
- 143** Ghanei M, Moqadam FA, Mohammad MM, Aslani J : Tracheobronchomalacia and air trapping after mustard gas exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 173 : 304-9.
- 144** Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL : Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985 ; 88 : 376-84.
- 145** Alberts WM, Brooks SM : Reactive airways dysfunction syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 1996 ; 2 : 104-10.
- 146** Banauch GI, Alleyne D, Sanchez R, Olender K, Cohen HW, Weiden M, Kelly KJ, Prezant DJ : Persistent hyperreactivity and reactive airway dysfunction in firefighters at the World Trade Center. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 54-62.
- 147** Nemery B : Reactive fallout of World Trade Center dust. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 2-3.
- 148** Fischer HK, Clements JA, Wright RR : Enhancement of oxygen toxicity by the herbicide paraquat. *Am Rev Respir Dis* 1973 ; 107 : 246-252.
- 149** Blanc PD, Golden JA : Unusual occupationally related disorders of the lung: case reports and a literature review. *Occup Med* 1992 ; 7 : 403-22.
- 150** Glynn KP, Gale NA : Exogenous lipoid pneumonia due to inhalation of spray lubricant (WD-40 lung). *Chest* 1990 ; 97 : 1265-6.
- 151** Carby M, Smith SR : A hazard of paint spraying. *Lancet* 2000 ; 355 : 896.
- 152** Moya C, Antó JM, Newman Taylor AJ, Collaborative Group for the Study of Toxicity in Textile Aerographic Factories; Outbreak of organising pneumonia in textile printing sprayers. *Lancet* 1994 ; 344 : 498-502.
- 153** Romero S, Hernández L, Gil J, Aranda I, Martín C, Sanchez-Payá J : Organizing pneumonia in textile printing workers: a clinical description. *Eur Respir J* 1998 ; 11 : 265-71.
- 154** Ould Kadi F, Mohammed-Brahim B, Fyad A, Lellou S, Nemery B : Outbreak of pulmonary disease in textile dye sprayers in Algeria. *Lancet* 1994 ; 344 : 962-3.
- 155** Kreiss K, Gomaa A, Kullman G, Fedan K, Simoes EJ, Enright PL : Clinical bronchiolitis obliterans in workers at a microwave-popcorn plant. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 330-8.
- 156** Akpinar-Elci M, Travis WD, Lynch DA, Kreiss K : Bronchiolitis obliterans syndrome in popcorn production plant workers. *Eur Respir J* 2004 ; 24 : 298-302.
- 157** Hendrick DJ : "Popcorn worker's lung" in Britain in a man making potato crisp flavouring. *Thorax* 2008 ; 63 : 267-8.
- 158** van Rooy FG, Rooyackers JM, Prokop M, Houba R, Smit LA, Heederik DJ : Bronchiolitis obliterans syndrome in chemical workers producing diacetyl for food flavorings. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 ; 176 : 498-504.