

Article original

L'asthme au nickel

Asthma induced by nickel

V. Spinelli ^{a,*}, S. Boniface ^b, M.P. Lehuicher-Michel ^a, D. Vervloet ^b, A. Magnan ^b

^a Consultation hospitalière de pathologie professionnelle, hôpital Timone-Adultes, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 05, France

^b Université de la Méditerranée, EA 3287 Marseille, France

Reçu le 4 novembre 2004 ; accepté le 21 décembre 2004

Disponible sur internet le 18 janvier 2005

Résumé

La pathologie allergique, aussi bien cutanée que respiratoire, est courante en milieu professionnel. L'asthme représente la maladie professionnelle d'origine respiratoire la plus fréquente. Nous présentons le cas d'un patient âgé de 56 ans, chargé depuis plus de trente ans de la fabrication d'outillages moulés à forte teneur en nickel, et atteint d'un asthme professionnel. À l'interrogatoire ce patient, tabagique modéré, ne rapportait aucun antécédent personnel ou familial d'asthme ou d'atopie. Il présentait néanmoins depuis une dizaine d'années, une symptomatologie respiratoire évoquant un asthme, associée à un eczéma des mains. L'évolution clinique de ces symptômes, régressait lors des périodes de repos. La réalisation d'une courbe de surveillance quotidienne des débits expiratoires de pointe ; ainsi que les différents examens paracliniques réalisés (test épicutané positif au nickel, IgE totales augmentées, test à la métacholine positif, hyperéosinophilie à l'expectoration induite) ont permis de déclarer ces deux pathologies au titre des tableaux n° 37 et 37bis du Régime Général des maladies professionnelles. L'existence chez cet homme d'un eczéma de contact et d'un asthme dus au même agent, le nickel, soulève le problème des mécanismes immunoallergiques impliqués dans ces deux maladies (hypersensibilité de type retardé versus hypersensibilité de type immédiat). Peu de cas d'asthme au nickel sont publiés dans la littérature. Son association à une dermatose, due elle aussi au nickel, y étant parfois mentionnée mais très peu commentée.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Allergic occupational pathology occurs frequently both as cutaneous and respiratory diseases. Asthma is the most frequent occupational respiratory disease in industrialized countries. We present the case of a 56-year-old man with occupational asthma. This patient has been manufacturing industrial tools with high nickel content for thirty years. This patient hasn't any familial or personal history of allergy or any other disease except a moderate tobacco addiction. He reports cutaneous and respiratory symptoms compatible with eczema and asthma, recovering when he stops working. Daily records of peak expiratory flow and several investigations (nickel positive patch test, high total IgE levels, positive metacholine challenge, bronchial eosinophilia at induced sputum) allowed us to declare these affections as occupational diseases (Tables 37 and 37bis). The association in the same subject of eczema and asthma caused by a unique agent, nickel, challenges about immunological and allergic mechanism involved in these diseases (immediate and delayed hypersensitivity). A few cases of asthma induced by nickel are published. The association with cutaneous troubles caused by nickel too is mentioned sometimes but seldom commented.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie professionnelle ; Asthme ; Eczéma ; Nickel

Keywords : Occupational allergy; Asthma; Eczema; Nickel

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : valerie.spinelli@free.fr (V. Spinelli).

1. Introduction

L'asthme est une pathologie très répandue, il intéresse plus de 3,5 millions de français. C'est actuellement la maladie respiratoire professionnelle la plus fréquente dans les pays industrialisés [1]. L'estimation exacte du nombre d'asthmes d'origine professionnelle reste néanmoins problématique, puisque cette pathologie est à la fois sous-diagnostiquée et sous-déclarée. Les statistiques françaises actuelles publiées par la Sécurité sociale ou encore par l'ONAP, malgré les différentes campagnes de sensibilisation auprès des médecins de terrain, sous-évaluent encore la fréquence de cette pathologie [2].

Le risque attribuable à l'exposition professionnelle serait d'environ 6 %, mais ces chiffres sont très variables (de 2 à 15 %) selon les publications. Le dernier bulletin de l'ordre des médecins de janvier 2004 annonce qu'un cas incident d'asthme de l'adulte sur dix aurait une étiologie professionnelle [3].

Les différents mécanismes immunopathologiques responsables de l'apparition d'un asthme sont différents selon les allergènes incriminés, et sont encore souvent mal déterminés. L'association possible entre un asthme et un eczéma dus au même agent, chez un même patient, suppose la coexistence de réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée pour un même allergène, ou bien sous-tend l'hypothèse de mécanismes immunologiques différents.

Nous rapportons le cas d'un patient présentant un asthme et un eczéma de contact au même agent de faible poids moléculaire, le nickel.

2. Cas clinique

Nous avons suivi le cas de M. R. Joseph, 56 ans, qui nous a été adressé par son médecin traitant devant des symptômes respiratoires, pour lesquels il suspectait une origine professionnelle. Ce patient rapportait en effet, depuis une dizaine d'années, des problèmes cutanés à type d'eczéma des mains et des difficultés respiratoires évoquant un asthme. Il était chargé de la fabrication d'outillages moulés à forte teneur en nickel depuis 1969. En 1998, sa pathologie dermatologique a été reconnue, avec une IPP à 25 %, en maladie professionnelle au titre du tableau n° 37 du RG (eczéma au nickel objectivé par un patch-test positif). Dans ses antécédents, on retrouvait un tabagisme modéré à 20 PA, mais aucune notion d'asthme ou d'atopie personnels ou familiaux.

Les explorations réalisées ont révélé une éosinophilie sanguine normale, des IgE totales à 300 UI/l, un patch-test positif au nickel. Les EFR de base étaient normales mais le test à la métacholine était positif avec des résistances des voies aériennes passant de 2,28 à 8,95 dès 40 µg de métacholine. L'expectoration induite réalisée en dehors d'un arrêt de travail montrait une hyperéosinophilie à 12 %. Les polynucléai-

res neutrophiles représentaient 35 % des cellules bronchiques, les lymphocytes 9 % et les macrophages 44 %.

Parallèlement nous avons effectué une surveillance pluri-quotidienne du débit expiratoire de pointe (DEP) en période de travail, puis en arrêt de travail (Fig. 1).

Celle-ci a montré une variabilité importante de DEP en période d'exposition et de stabilité parfaite en dehors de l'exposition professionnelle, prouvant l'origine professionnelle de cet asthme.

L'ensemble de ces explorations typique d'un asthme professionnel n'a pas justifié la réalisation d'un test de provocation réaliste, potentiellement dangereux. L'imputabilité du nickel a été affirmée devant la profession exercée et l'existence d'un eczéma au nickel associé, lui-même déjà reconnu comme maladie professionnelle. Cette première reconnaissance, ainsi que l'étude du poste de travail, ont permis de confirmer l'existence d'une exposition professionnelle au nickel. Notre patient a en effet travaillé pendant plus de trente ans à la fabrication d'outillages moulés par injection de poudres métalliques. Cette technique, qui permet la réalisation en série de composants de petites et moyennes dimensions de formes complexes, expose les salariés à l'inhalation de poussières métalliques. Dans notre cas précis, les poussières métalliques contenaient une grande proportion de nickel, premier agent à suspecter. Nous avons ainsi pu déclarer cet asthme professionnel au titre du tableau des maladies professionnelles n° 37bis du régime général (asthme professionnel au nickel).

3. Discussion

Dans le domaine professionnel, on recense plus de 300 allergènes pouvant être à l'origine d'un asthme, leur nombre ne cessant de croître avec l'apparition de nouvelles professions, de nouveaux produits ainsi que de nouveaux procédés industriels.

Les mécanismes immunologiques impliqués dans l'asthme professionnel sont différents selon le poids moléculaire des allergènes mis en jeu. On distingue ainsi les allergènes de haut et de bas poids moléculaire.

Les agents de haut poids moléculaires (> 5000 Da) sont classiquement responsables de réactions IgE médiées, et intéressent essentiellement les sujets atopiques. Les agents de bas poids moléculaires en revanche mettent en jeu des mécanismes encore flous. Notons néanmoins que pour certains agents de faible poids moléculaire, tels que les sels de platines, des IgE spécifiques ont été mises en évidence.

Parmi les agents de faible poids moléculaire, les métaux et leurs sels sont actuellement bien connus pour provoquer des asthmes. Le premier cas décrit concernait en effet le chrome à la fin du XIX^e siècle. Puis furent décrits l'asthme au platine en 1911, l'asthme à l'aluminium en 1936, l'asthme au nickel en 1956 et enfin l'asthme au cobalt depuis une quarantaine d'années.

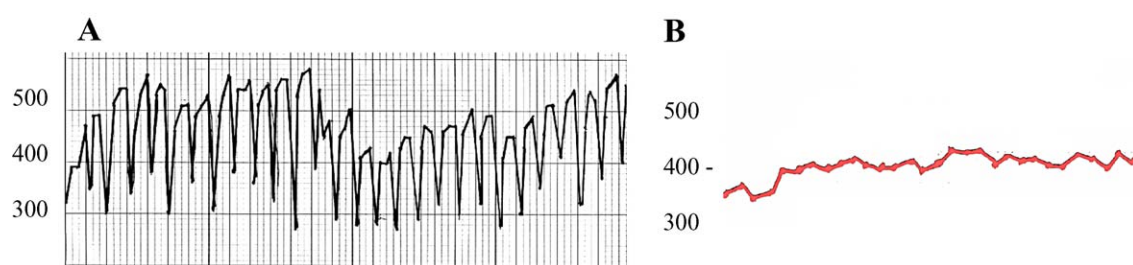


Fig. 1. Mesure du débit expiratoire en période de travail (A) et en période d'arrêt de travail (B).

Le nickel est un métal blanc dont les sels solubles (contrairement aux dérivés insolubles comme le monoxyde de nickel) sont aisément absorbés par voies respiratoires et digestives, et plus faiblement par voie transcutanée. Il ne s'agit pas d'un toxique cumulatif, et la majorité de la quantité absorbée est rapidement excrétée par voie urinaire (demi-vie de 17 à 39 heures). On peut donc utiliser les dosages plasmatiques et urinaires du nickel en biométrie humaine.

Le nickel est un composé très présent dans notre environnement, aussi bien au niveau personnel que professionnel. Les sources d'exposition sont variées : production du nickel, fabrication et polissage d'alliages avec le cuivre, le fer et l'aluminium, préparation d'aciers spéciaux résistant à la chaleur et à la corrosion (acier inoxydable), nickelage par électrolyse, réacteurs chimiques (rôle de catalyseur), fabrication de batterie nickel-cadmium, fabrication de pièces de monnaie, fabrication d'ustensiles de cuisine, réalisation de bains de nickelage, métallisation du nickel, etc.

Le nickel est surtout connu pour l'eczéma de contact allergique qu'il provoque, tant au niveau professionnel que dans la population générale. La sensibilisation de la population à ce composé pourrait atteindre en effet plus de 20 % des individus selon les populations étudiées. Les directives actuelles visant à réduire l'exposition au nickel à travers les bijoux commencent vraisemblablement à porter leurs fruits avec une diminution de la sensibilisation au nickel observée au Danemark notamment [4,5].

L'asthme au nickel est en revanche très rare.

Le premier cas décrit a été publié en 1956 dans les archives de *Médecine du travail* chez un ouvrier effectuant des bains de nickelage depuis moins d'un an dans une usine d'accessoires de cycles [6].

Depuis une dizaine de cas seulement ont été décrits dans la littérature. Cette pathologie est indemnisée au titre du tableau n° 37bis du régime général depuis 1982.

L'association possible entre un asthme et un eczéma due au même agent est problématique d'un point de vue de la compréhension des mécanismes mis en jeu. Selon la classification de Gell et Coombs en effet, l'asthme est décrit comme une hypersensibilité immédiate de type I, tandis que l'eczéma correspond à une hypersensibilité retardée de type IV.

L'asthme au nickel est une pathologie rare, pour laquelle nous avons retrouvé neuf cas décrits dans la littérature. Nous avons synthétisé les différentes explorations réalisées dans ces articles, afin de rechercher une corrélation entre la pathologie dermatologique et l'asthme, et peut-être d'éclaircir les mécanismes immunologiques impliqués (Tableau 1).

Sur les neuf cas publiés, cinq présentaient une pathologie dermatologique a priori liée au nickel. Il ne s'agissait cependant pas à chaque fois d'eczéma. On retrouve en effet deux cas d'eczéma en plus de notre patient, deux cas d'urticaire dont une de contact, et un cas d'œdème cutanéomuqueux sans plus de précision.

Tableau 1

Synthèse regroupant des explorations réalisées dans les neuf cas répertoriés

	Références	Prick-test	Patch-test	Test de provocation	IgE totales	Lésions cutanées
Sans atteinte dermatologique	[7]	–	NR	Immédiat	Normales	Aucune
	[8]	–	NR	Récurrence 3–4 heures	Élevées	Aucune
	[9]	NR	Ni+++ Co+	Semi-tardif 3 heures 24 heures	Normales	Aucune
Avec atteinte dermatologique	[10]	+	+	Immédiat prolongé	NR	Eczéma
	[11]	NR	+	Immédiat (application cutanée)	NR	Œdème de la face et des lèvres
	[12]	+	–	Immédiat	NR	Eczéma
	[13]	+	NR	Immédiat	Élevées	Urticaire
	[14]	+	+	Retardé	NR	Eczéma et urticaire
	Notre cas	NR	+	NR	Élevées	Eczéma

Tableau 2

L'asthme au nickel est-il un mécanisme IgE médié ?

	L'asthme au nickel = mécanisme IgE dépendant ?	
	Pour	Contre
Nature du nickel	Cas discuté des sels de platine	Bas poids moléculaire
Pathologie dermatologique associée	Urticatoire, œdème de Quincke	Eczéma de contact
Prick-tests	Prick-tests positifs	Prick-tests négatifs
Patch-tests		Positifs sans atteinte cutanée
IgE spécifiques	Parfois retrouvées	IgE spécifiques non retrouvées dans d'autres cas
Tests de provocation	Réponse immédiate	Réaction tardive

Les quatre autres cas ne rapportent aucune manifestation cutanée, les deux pathologies ne semblant donc pas systématiquement liées.

Sauf dans un cas, on remarque que les premiers symptômes cutanés ou respiratoires liés à l'exposition au nickel sont apparus moins d'un an après le début de l'exposition. Cette exposition correspond toujours à un nouvel emploi, à un changement de poste ou bien à l'introduction dans l'entreprise de nouveaux procédés industriels. Quand il existe une atteinte cutanée, celle-ci semble précéder l'asthme de quelques jours à plusieurs années, sans forcément susciter de consultation médicale. Ces patients continuent donc à travailler et restent exposés à l'allergène. L'atteinte respiratoire, quant à elle, amène probablement les patients à consulter plus tôt. Les travailleurs seraient donc dans ce cas plus rapidement soustraits à leur environnement, limitant ainsi peut-être le développement d'autres pathologies notamment cutanées.

Malgré les apparences, il semble difficile de dire que les hommes sont préférentiellement atteints, puisqu'il existe un biais de recrutement par rapport à ce critère, les professions exposant au nickel étant préférentiellement masculines.

L'atopie ne semble pas être un facteur de risque puisque aucun de ces patients ne rapporte d'antécédent allergique personnel ou familial autre qu'au nickel. Les tests aux pneumallergènes n'ont cependant pas été réalisés de façon systématique. La présence d'IgE totales élevées est bien connue dans l'asthme non atopique. Aucun de ces patients enfin n'était asthmatique auparavant, ceci allant contre l'hypothèse de l'exacerbation d'un asthme préexistant par le nickel.

L'absence d'effet du nickel sur un patient asthmatique non exposé a montré ainsi que la réponse au nickel était immunologiquement spécifique [13].

Les réponses semi-retardées et retardées retrouvées dans certains cas (Tableau 1) sont atypiques et font partie des éléments remettant en cause le caractère IgE dépendant pur de l'asthme au nickel (Tableau 2). Il faut néanmoins remarquer l'hétérogénéité des différents tests réalistes, notamment en ce qui concerne les concentrations en NiSO₄ utilisées, les durées d'exposition à l'allergène et les modalités de surveillance.

D'autres mécanismes immunologiques peuvent donc être évoqués : hypersensibilité à médiation cellulaire, activation du complément, histaminolibération non spécifique, possibilité d'intrication asthme-alvéolite. Il est aussi possible que

les mécanismes en jeu ne soient pas les mêmes chez tous les patients.

Le dernier cas publié date de 2002 [9]. Dans cet article, les auteurs ont objectivé une réaction nasale et bronchique semi-tardive à éosinophiles (LBA), créée par l'exposition réaliste. Ceci, en plus de la positivité des tests épicutanés et de l'activation lymphocytaire, suggère selon eux un mécanisme d'HS retardé.

Le nickel est un composé très présent dans notre environnement, aussi bien au niveau personnel que professionnel. Les sources de sensibilisation restent nombreuses et parfois difficiles à identifier.

L'asthme au nickel est une pathologie rare dont la physiopathologie reste floue. Les éléments que nous apportent les quelques cas publiés dans la littérature sont très hétérogènes, les connaissances et les techniques ayant bien évolué depuis 1956.

L'asthme au nickel est une pathologie rare mais qui doit être connue. En induisant à la fois un asthme avec éosinophilie et un eczéma de contact, il montre que l'allergie professionnelle peut mettre en jeu des mécanismes immunologiques distincts chez un même patient.

Références

- [1] Pauli G, Bessot JC, Vervloet D, Ameille J. Investigations diagnostiques de l'asthme professionnel : nécessité et limites. *Rev Mal Respi* 2002;19:289–91.
- [2] Boulay MH, Delepine A. Le médecin du travail face à la maladie professionnelle. *Dmt, notes de congrès. INRS* 1998;74:179–82.
- [3] Ameille J. Asthme professionnel : une maladie méconnue. *Le bulletin de l'ordre des médecins* janvier 2004;1.
- [4] Veien NK, Hattel T, Laurberg G. Reduced nickel sensitivity in young Danish women following regulation of nickel exposure. *Contact Dermatitis* 2001;45:104–6.
- [5] Pujade-Lauraine MD, Leynadier F, Di Palma M, Dry J. Sensibilité au nickel : influence du mode de recrutement des patients. *Rev Fr Allergol* 1982;22:106–7.
- [6] Tolot F, Broudeur P, Neulai G. Troubles pulmonaires asthmatiformes chez des ouvriers exposés à l'inhalation de chrome, nickel et aniline. *Arch Mal Prof* 1956;20:291–2 Lyon.
- [7] Harold S, Novey MD, Mickael H, Ian D. Wells. Asthma and IgE antibodies induced by chromium and nickel salts. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:407–12.

- [8] Malo JL, Cartier A, Gagnon G, Evans S, Dolovich J. Isolated late asthmatic reaction due to nickel sulphate without antibodies to nickel. *Clin Allergy* 1985;15:95–9.
- [9] De Hauteclouque C, Morisset M, Kanny G, Kohler C, Mouget B, Moneret-Vautrin DA. Asthme professionnel par hypersensibilité aux métaux durs. *Rev Mal Respir* 2002;19:363–5.
- [10] Mc Connell LH, Fink JN, Schlueter DP, Schmidt MG. Asthma caused by Nickel sensitivity. *Ann Intern Med* 1973;78:888–90.
- [11] Fisher JR, Rosenblum GA, Thomson BD. Asthma induced by nickel. *JAMA* 1982;248:1065–6.
- [12] Block GT, Yeung M. Asthma induced by Nickel. *JAMA* 1982;247:1600–2.
- [13] Malo JL, Cartier A, Doepner M, Nieboer E, Evans S, Dolovich J. Occupational asthma induced by Nickel. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:55–9.
- [14] Estlander T, Kanerva L, Tupalea O, Keskinen H, Jolanki R. Immediate and delayed allergy to nickel with contact urticaria, rhinitis, asthma and contact dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1993;23:306–10.