



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2010) xxx-xxx

Fait clinique

Pneumopathie d'hypersensibilité aux enzymes protéolytiques du *Bacillus subtilis* dans l'industrie de délavage des Jean. Présentation d'un cas

Hypersensitivity pneumonitis due to proteolytic enzymes of Bacillus subtilis : A case report

A. Benzarti Mezni *, N. Mhiri, M. Beji, A. Ben Jemaa

Service de médecine du travail et des maladies professionnelles, CHU Rabta, Tunis, Tunisie

Reçu le 20 décembre 2009 ; accepté le 8 janvier 2010

Résumé

Introduction. – Les pneumopathies d'hypersensibilité dues aux enzymes protéolytiques sont rares mais prouvées. Parmi les étiologies, les enzymes protéolytiques du *Bacillus subtilis* sont antigéniques et peuvent être responsables de maladies observées dans l'industrie de détergents. Elles sont appelées les fameux enzymes « gloutons ». Les auteurs rapportent une observation chez un ouvrier spécialisé dans le délavage des tissus en Jean avec exposition aux enzymes protéolytiques des détergents.

Cas clinique. – Le diagnostic de pneumopathie d'hypersensibilité s'est basé sur la présentation clinique (dyspnée, fièvre, râles crépitants) et les examens complémentaires (infiltrat réticunodulaire des deux bases à la radiographie thoracique, image en verre dépoli à la tomographie thoracique, une hypercellularité au lavage broncho-alvéolaire avec inversion du rapport CD4/CD8 et syndrome restrictif sur le plan fonctionnel). En ce qui concerne la responsabilité des enzymes protéolytiques, c'est Flindt et Pepys qui ont présenté pour la première fois la description de pneumopathies allergiques dues à l'inhalation d'enzymes protéolytiques dérivés de *B. subtilis*. Il s'agissait essentiellement d'ouvriers employés dans l'industrie des détergents, donc en contact quotidien avec la poudre en question.

Conclusion. – Les pneumopathies d'hypersensibilité (PHS) dues aux enzymes protéolytiques du *B. subtilis* sont des pathologies peu connues et rares mais peuvent être observées dans certains secteurs d'activités notamment l'industrie des détergents mais ne sont pas actuellement reconnues comme maladie professionnelle en Tunisie. Il apparaît donc souhaitable, de faire réviser le tableau 49 concernant les affections dues aux enzymes en y ajoutant les PHS de façon à permettre leur réparation au même titre que les asthmes.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Pneumopathie d'hypersensibilité ; Maladie professionnelle ; Enzymes protéolytiques ; *Bacillus subtilis*

Abstract

Hypersensitivity pneumonitis to proteolytic enzymes, although relatively rare, is nevertheless a well-known clinical entity. Flindt and Pepys were the first to describe this condition, which they called extrinsic allergic alveolitis, due to inhalation of proteolytic enzymes of *Bacillus subtilis* occurring in workers in the detergent industry with daily exposure to these substances. Here, the authors report the case of a worker who was exposed to these enzymes while soaking tissue in Jean. The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in this case was based on the clinical presentation (dyspnoea, fever, crepitant rales) and the results of complimentary investigations (reticulo-nodular infiltrates in the lower pulmonary lobes on chest X-ray, a ground-glass appearance on a thoracic CT scan, hypercellularity in broncho-alveolar lavage fluid with an inverse CD4/CD8 ratio, and airflow restriction on functional assessment). Hypersensitivity pneumonitis due to proteolytic enzymes of *B. subtilis* is rare and not recognized as an occupational disease in Tunisia. Thus, there is now good reason to revise table 49, which deals with diseases caused by enzymes, and add this patient's disease to the list of compensable occupational allergies.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Hypersensitivity pneumonitis; Occupational allergy; Proteolytic enzyme; *Bacillus subtilis*

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : benzarti.aida@planet.tn (A. Benzarti Mezni).

1. Introduction

Les pneumopathies d'hypersensibilité (PHS) sont des granulomatoses pulmonaires de mécanisme immuno-allergique à médiation humorale et surtout cellulaire dues à l'inhalation chroniques d'antigènes souvent organiques mais aussi chimiques, auxquels le sujet a été préalablement sensibilisé. Les antigènes le plus souvent impliqués dans les PHS sont des microorganismes bactériens et fongiques, mais des substances protéiques animales, des agents chimiques ou des métaux peuvent également être en cause [1–3].

Il existe de nouveaux antigènes et de nouveaux modes de contamination. Parmi les étiologies, les enzymes protéolytiques du *Bacillus subtilis* sont également antigéniques et peuvent être responsables de maladies observées dans l'industrie de détergents. Elles sont appelées les fameux enzymes « gloutons » [3,4].

Ces pathologies d'hypersensibilité ont été rapportées pour la première fois par Flindt et Pepys en 1969 [5–8].

Nous rapportons dans notre travail un cas de PHS survenu chez un ouvrier qualifié et spécialisé dans une entreprise de délavage des Jean avec exposition aux détergents.

L'objectif de ce travail est de sensibiliser la communauté médicale quant à l'existence de ce cette forme rare de PHS aux enzymes protéolytiques des détergents connues principalement pourvoyeuses d'asthme.

2. Observation

Il s'agit d'un patient âgé de 51 ans, tabagique connu à 50 paquets par année, ayant ouvrier spécialisé dans le délavage de Jean depuis 22 ans, conducteur de machine exposé depuis

plusieurs années aux enzymes protéolytiques des détergents sans port de moyen de protection individuelle respiratoire avec défaillance de la prévention technique.

Histoire de la maladie : le début de la symptomatologie remonte au mois de septembre 2007 marqué par l'installation brutale d'une fièvre à 39–40 °C avec sueurs profuses, une dyspnée et pour lesquelles le patient a été pris en charge en urgence.

L'examen clinique a révélé la présence de râles crépitants aux deux champs pulmonaires. Les examens complémentaires ont révélé les résultats suivants. La radiographie thoracique (Fig. 1) a objectivé des opacités réticulonodulaires au niveau des deux bases pulmonaires faisant suspecter une pneumopathie interstitielle diffuse et qui a été confirmée par la tomodensitométrie thoracique.

En effet, le scanner thoracique (Fig. 2) a montré des plages d'hyperdensité « en verre dépoli » bilatérales prédominant au niveau des bases, quelques bronchectasies par tractions et de multiples foyers de dystrophie kystique et un emphysème paraseptal. Cet aspect était en faveur d'une pneumopathie interstitielle avec fibrose débutante.

Le liquide du lavage broncho-alvéolaire était trouble avec particules blanchâtres et renfermait 100–500 par millilitre avec 83,3 % de macrophage, 13 % de lymphocytes, 1,3 % de polynucléaires neutrophiles et 2,4 % de polynucléaires éosinophiles (PNE). La coloration de Perls ne mettait pas en évidence de sidérophages. Le phénotypage lymphocytaire avec analyse par cytométrie de flux a révélé un rapport CD4/CD8 = 0,7.

La spirométrie a révélé un syndrome restrictif (Tableau 1). La gazométrie artérielle a montré une alcalose respiratoire (Tableau 2).

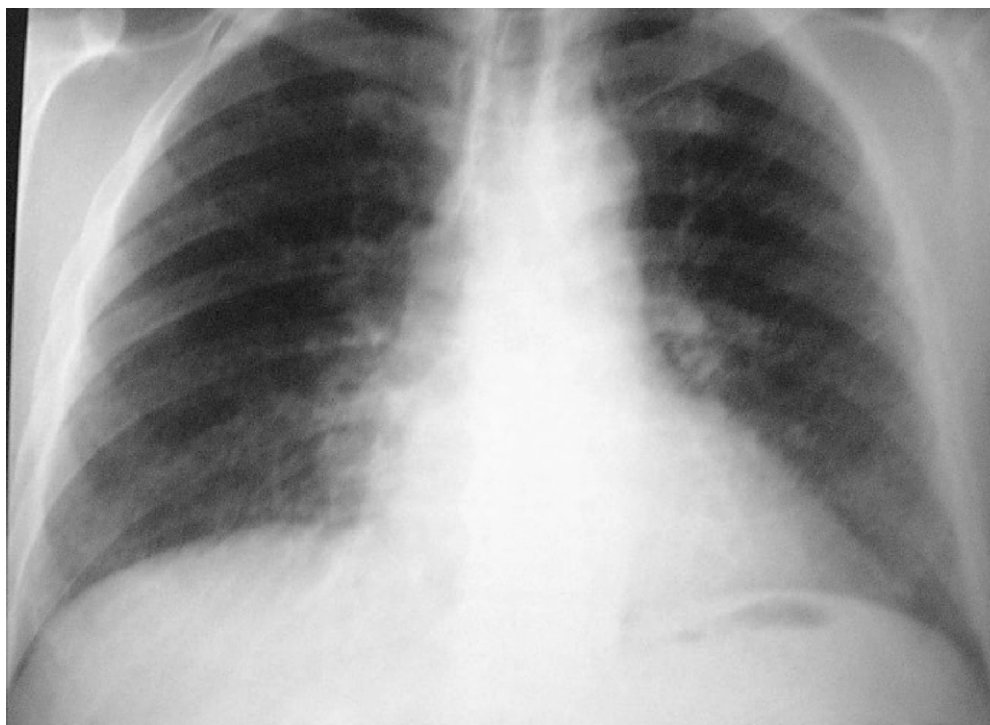


Fig. 1. Opacités réticulonodulaires au niveau des deux bases pulmonaires à la radiographie thoracique.

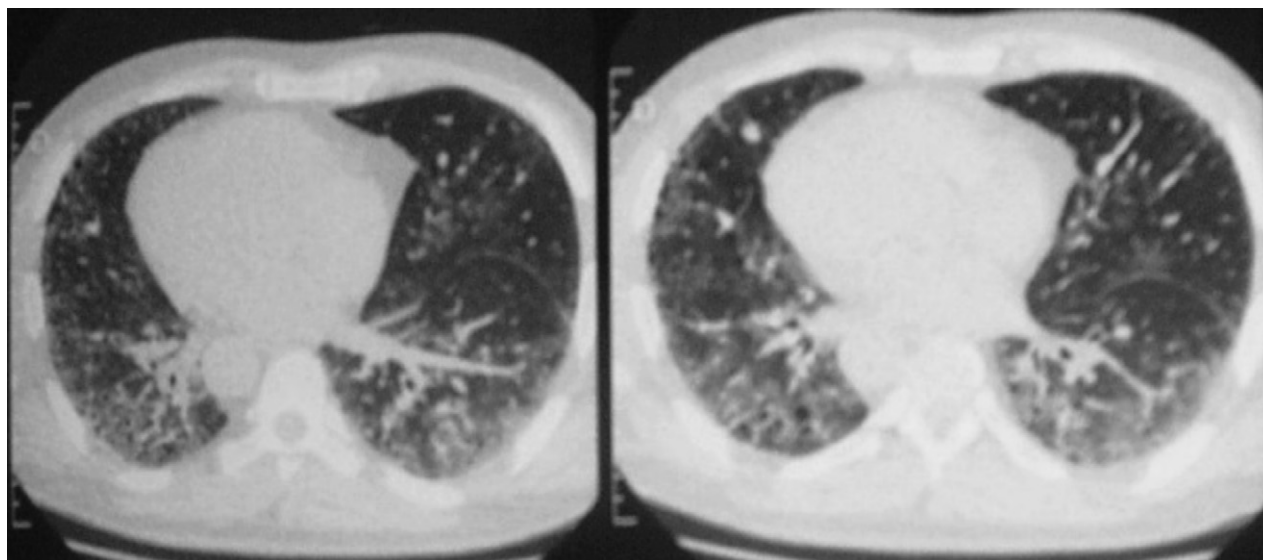


Fig. 2. Plages d'hyperdensité en verre dépoli bilatérales prédominant au niveau des deux bases pulmonaires à la tomodensitométrie thoracique.

Tableau 1
Données spirométriques.

	Mesurée	Théorique
CV	2,84 l (66 %)	4,28 l
VEMS	2,66 l (71 %)	3,48 l
CT	87 %	
DEP	4,76 l/s (56 %)	8,45 l/s

CT : coefficient de tiffeneau ; VEMS : volume expiratoire maximum seconde ;
CV : capacité vitale ; DEP : débit expiratoire de pointe.

Tableau 2
Résultats des gaz du sang.

PH	7,429
PCO ₂	36,8 mmHg
PaO ₂	83,7 mmHg
SaO ₂	100 %
HCO ₃ ⁻	24,6 mmol/l

Sur le plan biologique, il existe un syndrome inflammatoire avec une VS à 65 mm à la première heure.

Une étiologie professionnelle était suspectée. Il s'agit d'une PHS vraisemblablement en rapport avec l'exposition professionnelle aux enzymes protéolytiques des détergents manipulés. Le patient a alors bénéficié d'un reclassement professionnel.

Sur le plan médico-légal, le tableau n° 49 de la liste tunisienne des tableaux des maladies professionnelles qui répare les affections allergiques en rapport avec l'exposition aux enzymes protéolytiques ne prévoit pas de telles affections.

À cet effet, cette pathologie a été déclarée comme une maladie à caractère professionnel.

3. Discussion

Le *B. subtilis* à l'origine des enzymes protéolytiques est une bactérie catalase positive appartenant au genre *Bacillus* que

l'on trouve habituellement dans le sol. Il s'agit d'une souche aérobique très répandue dans la nature et à laquelle l'industrie s'est intéressée. En effet, cette bactérie est source d'enzymes industrielles telles les protéases et les cellulases, utilisées notamment dans l'industrie des détergents. En effet, chaque gramme d'enzymes protéolytiques contient plusieurs millions de spores de *B. subtilis* [9].

Le *B. subtilis* est toutefois très peu pathogène et c'est l'extraction et la purification d'enzymes protéolytiques qui a permis de focaliser certaines pathologies professionnelles allergiques.

3.1. Diagnostic positif

Le diagnostic positif d'une PHS repose sur la conjonction d'arguments cliniques et paracliniques dont aucun isolement n'est spécifique et parmi lesquels la tomodensitométrie thoracique et le lavage broncho-alvéolaire [2].

Dans notre cas, le diagnostic de PHS s'est basé sur les critères diagnostiques de la littérature. En effet, notre cas a présenté un épisode aigu avec dyspnée fièvre et des frissons à 39–40 °C. La présence de râles crépitants a plaidé en faveur de cette PHS. La TDM thoracique et le lavage broncho-alvéolaire (LBA) sont les meilleurs critères de diagnostic. Pour le scanner l'aspect était typique. Au niveau du LBA on a noté une augmentation de la cellularité totale avec des excès de lymphocytes T (rapport CD4/CD8 abaissé). Cette lymphocytose qui est normalement supérieure ou égale à 30 % chez les non fumeurs et supérieure ou égale à 20 % chez les fumeurs peut être considérée limite dans notre cas et peut s'expliquer notamment par le tabagisme. Il semble que le tabagisme joue un rôle dans la réduction de cette hyperlymphocytose [4].

Pour certains auteurs, les fumeurs sont moins à risque de développer la maladie [2]. Sur le plan fonctionnel, le tableau typique est celui d'un syndrome restrictif ce qui concorde avec notre cas.

3.2. Diagnostic étiologique

L'introduction d'enzymes s'est faite dans le monde à la fin des années 1960, en vue d'améliorer la performance des produits fournis aux ménagères. La méconnaissance des effets néfastes de ces substances a fait qu'aucune précaution particulière n'a accompagné cette évolution technologique.

En Tunisie, l'utilisation des enzymes dans le secteur des détergents est relativement récente. Elle a commencé au milieu des années 1990. Actuellement, on dénombre quelques grandes entreprises fabricant ou utilisant des détergents. C'est le cas des entreprises spécialisées dans le délavage des tissus en Jean. Notre patient travaille dans ce secteur depuis une vingtaine d'années.

Les enzymes protéolytiques composées de 76 amino-acides [4] représentent une étiologie rare des PHS mais prouvée. La première publication date de 1969, date à laquelle Flindt et Pepys ont présenté pour la première fois la description de pneumopathies allergiques dues à l'inhalation d'enzymes protéolytiques dérivés de *B. subtilis*. Il s'agissait essentiellement d'ouvriers employés dans l'industrie des détergents, donc en contact quotidien avec la poudre en question [5–8]. Dès ces publications, plusieurs études ont été publiées concernant soit des sujets exposés professionnellement ou des utilisateurs de détergents [10–12].

L'étude menée par Flindt et al., chez des travailleurs d'une usine de fabrication de détergents utilisant de la poudre contenant des enzymes protéolytiques dérivant du *B. subtilis* a révélé en plus des cas d'asthme, la présence d'autres manifestations respiratoires touchant le poumon profond. Ainsi, ils ont objectivé chez certains sujets des épisodes fébriles, la présence de précipitines chez trois sujets et des prick-tests avec extrait antigénique de *B. subtilis* positifs (réaction de type III Arthus). En effet, ces enzymes de *B. Subtilis* peuvent être responsables d'hypersensibilité de deux types (immédiate) mais également semi-retardées [5,7].

Lech B. et al. ont rapporté le cas d'une PHS aux enzymes de *B. subtilis* chez une patiente âgée de 61 ans, ménagère utilisant les détergents et qui a présenté pendant deux années successives sept épisodes d'infiltrat pulmonaires survenant le vendredi après une journée de lessive. L'investigation immunologique et les tests de provocation ont pu confirmer l'origine de cette forme particulière de pneumopathie allergique [10].

Neil S., dans une étude à propos de 19 ouvriers de sexe masculin exposés aux enzymes du *B. subtilis* lors de la fabrication des détergents a montré une insuffisance respiratoire chez 17 ouvriers avec baisse de la capacité de diffusion du CO [13].

Par ailleurs, les données de la littérature indiquent que les travailleurs des usines où sont fabriquées les détergents présentent un risque important de développement d'une hypersensibilité aux enzymes de *B. subtilis*. Ce risque semble toutefois étroitement lié aussi bien à l'intensité qu'à la durée de l'exposition. Parmi les patients à risque particulièrement élevé, ce sont les sujets atopiques et particulièrement ceux qui présentent déjà des manifestations allergiques respiratoires.

Actuellement et malgré un usage très large des détergents dans plusieurs secteurs d'activité notamment la fabrication de détergents mais également l'utilisation de détergents comme dans les entreprises de délavage des Jean, les études épidémiologiques manquent en Tunisie. C'est la raison pour laquelle il nous a paru utile de rapporter ce cas de PHS chez un ouvrier spécialisé dans le délavage des Jean. Seule une étude a été menée en Tunisie en 2004 dans une entreprise de fabrication de détergent et a permis d'identifier quatre cas d'asthme. Aucun cas de PHS n'a pu être identifié.

Aspect médico-légal : le système tunisien de réparation des maladies professionnelles repose sur la présomption légale d'origine pour toutes les maladies professionnelles figurant sur la liste des tableaux des maladies professionnelles.

Le cas relaté ne pouvait pas être réparé au titre du tableau 49 de la liste tunisienne des tableaux des maladies professionnelles.

En absence de système complémentaire permettant de reconnaître le caractère professionnel d'affections hors du tableau, notre cas a été déclaré en tant que maladie à caractère professionnel.

Il apparaît donc souhaitable, de faire réviser le tableau 49 concernant les affections dues aux enzymes en y ajoutant les PHS.

4. Conclusion

Les PHS dues aux enzymes protéolytiques du *B. subtilis* sont des pathologies peu connues et rares mais peuvent être observées dans certains secteurs d'activités notamment l'industrie des détergents mais ne sont pas actuellement reconnues comme maladie professionnelle en Tunisie.

Il s'agit d'affections potentiellement graves. Leur traitement repose sur l'éviction antigénique, sur la réduction de l'exposition et la corticothérapie. Le reclassement professionnel constitue la solution idéale. En absence de possibilités de mutation au sein de l'entreprise, la poursuite des activités professionnelles est possible sous réserve d'un réaménagement du poste de travail avec port de masque adéquat.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Thaon I, Reboux G, Moulouguet S, Dalphin JC. Les pneumopathies d'hypersensibilité en milieu professionnel. *Rev Mal Respir* 2006;23: 705–25.
- [2] Thaon I, Reboux G, Moulouguet S, Dalphin JC. Les pneumopathies d'hypersensibilité en milieu professionnel. *Arch Mal Prof Env* 2007;68: 518–40.
- [3] Lacasse Y, Israel Assayag E, Laviolette M, Cormier Y. Aspects cliniques et immunopathologiques des pneumopathies d'hypersensibilité. *Rev Mal Respir* 2004;21:769–81.
- [4] Molina. CL. Caillot D. Affections respiratoires professionnelles allergiques. *Encyclopédie Médico-chirurgicale* 16535 G¹⁰.
- [5] Flindt MLH. Pulmonary disease due to inhalation of derivatives of *Bacillus subtilis* containing proteolytic enzyme. *Lancet* 1969;i:1177–81.

- [6] Pepys J, Longbottom JL, Hargreave FE, Longbottom JL, Faux J. Allergic reactions of the lungs to enzymes of *Bacillus subtilis*. *Lancet* 1969;i:1181–4.
- [7] Flindt MLH (1969). Pulmonary disease due to inhalation of derivatives of *Bacillus subtilis* containing proteolytic enzyme. *Occup Med* 2002;52:58–63. [imprimé à partir de l'article original 5].
- [8] Hendrik DJ. Papers that have changed the practice of occupational medicine. *Occup Med* 2002;52:56–7.
- [9] Kunst F, Ogasawara N, Moszer I, Albertini AM, Alloni G, Azevedo V, et al. The complete genome sequence of the Gram-positive bacterium *Bacillus subtilis*. *Nature* 1997;390:249–56.
- [10] Lech B, Terki N, Allaz AF, Girard JP. Réaction d'hypersensibilité aux enzymes protéolytiques de *Bacillus subtilis*. *Revue du problème et présentation d'un cas*.
- [11] Newhouse ML, Tagg B, Pockok SJ, Mc Evans AL. An epidemiological study of workers producing enzyme washing powder. *Lancet* 1970;1:487.
- [12] Berstein IL. Enzyme allergy in population exposed to long term, low level concentrations of house hold laundry products. *J Allergy Clin Immunol* 1972;49:219.
- [13] Shore Neil S, Greene Reginald, Kazemi Homayoun. Lung dysfunction in workers exposed to *Bacillus subtilis* enzyme. *Environ Res* 1971;4:512–9.