

Substances chimiques et agents biologiques

Études et recherches

RAPPORT R-545



**Un nouveau test d'aide au diagnostic
et à l'évaluation de l'asthme professionnel
L'expectoration induite**

*Catherine Lemière
Karim Maghni*



Solidement implanté au Québec depuis 1980, l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) est un organisme de recherche scientifique reconnu internationalement pour la qualité de ses travaux.

NOS RECHERCHES

Mission *travaillent pour vous !*

Contribuer, par la recherche, à la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles ainsi qu'à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes.

Offrir les services de laboratoires et l'expertise nécessaires à l'action du réseau public de prévention en santé et en sécurité du travail.

Assurer la diffusion des connaissances, jouer un rôle de référence scientifique et d'expert.

Doté d'un conseil d'administration paritaire où siègent en nombre égal des représentants des employeurs et des travailleurs, l'IRSST est financé par la Commission de la santé et de la sécurité du travail.

Pour en savoir plus

Visitez notre site Web ! Vous y trouverez une information complète et à jour.

De plus, toutes les publications éditées par l'IRSST peuvent être téléchargées gratuitement. www.irsst.qc.ca

Pour connaître l'actualité de la recherche menée ou financée par l'IRSST, abonnez-vous gratuitement au magazine Prévention au travail, publié conjointement par l'Institut et la CSST.
Abonnement : 1-877-221-7046

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales
2008

ISBN : 978-2-89631-227-6 (version imprimée)

ISBN : 978-2-89631-228-3 (PDF)

ISSN : 0820-8395

IRSST - Direction des communications
505, boul. De Maisonneuve Ouest
Montréal (Québec)
H3A 3C2
Téléphone : 514 288-1551
Télécopieur : 514 288-7636
publications@irsst.qc.ca
www.irsst.qc.ca
Institut de recherche Robert-Sauvé
en santé et en sécurité du travail,
février 2008



Substances chimiques et agents biologiques

Études et recherches

■ RAPPORT R-545

Un nouveau test d'aide au diagnostic et à l'évaluation de l'asthme professionnel L'expectoration induite

Avis de non-responsabilité

L'IRSST ne donne aucune garantie relative à l'exactitude, la fiabilité ou le caractère exhaustif de l'information contenue dans ce document. En aucun cas l'IRSST ne saurait être tenu responsable pour tout dommage corporel, moral ou matériel résultant de l'utilisation de cette information.

Notez que les contenus des documents sont protégés par les législations canadiennes applicables en matière de propriété intellectuelle.

*Catherine Lemière et Karim Maghni,
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal*



Cette publication est disponible
en version PDF
sur le site Web de l'IRSST.

CONFORMÉMENT AUX POLITIQUES DE L'IRSS

Les résultats des travaux de recherche publiés dans ce document
ont fait l'objet d'une évaluation par des pairs.

Sommaire

L'asthme professionnel est un asthme causé par l'exposition à des agents professionnels présents sur le lieu de travail. L'asthme professionnel représente environ 10% des cas d'asthme. Le seul traitement efficace de l'asthme professionnel est le retrait de l'exposition à l'agent en cause. Cependant, malgré le retrait de l'exposition, l'asthme persiste chez la grande majorité des patients. Il est donc important de déterminer l'évolution de cette maladie et d'essayer d'identifier des facteurs pouvant prédire son évolution.

Une des caractéristiques principales de l'asthme et de l'asthme professionnel est la présence d'inflammation au niveau des bronches. Un des types cellulaires principaux que l'on rencontre dans l'asthme est l'éosinophile. La présence de cette cellule peut s'identifier facilement par la méthode de l'expectoration induite. Cette méthode consiste à recueillir et à analyser des crachats qui contiennent ces cellules. C'est une méthode fiable pour évaluer l'inflammation bronchique. Certaines études ont démontré que l'asthme des patients avec asthme professionnel qui présentaient une éosinophilie bronchique était plus sévère que l'asthme de ceux qui n'en présentaient pas.

But : Le but général de cette étude était de déterminer si l'étude de l'inflammation bronchique de l'expectoration induite devrait être réalisée en routine dans le suivi des travailleurs pour fixer leur déficit anatomophysiologique (DAP).

Les objectifs spécifiques étaient

1 : évaluer si l'intensité et le type d'inflammation bronchique retrouvés dans l'expectoration induite au moment du diagnostic pouvait prédire l'évolution d'un asthme professionnel.

2 : étudier l'évolution dans le temps de l'inflammation bronchique après retrait de l'exposition chez des patients atteints d'asthme professionnel et les corrélés avec l'évolution clinique des sujets.

Méthodes : Nous avons enrôlé des sujets porteurs d'un AP diagnostiqué dans notre centre par tests de provocation bronchique positifs durant une période de deux ans (2001-2003) pour une durée totale de quatre ans. Ces sujets ont été évalués au moment du diagnostic (au moment des tests de provocation spécifiques), deux semaines après les tests, 6 mois et un an après les tests puis annuellement jusqu'à 4 ans après retrait de l'exposition.

Chaque année un questionnaire de qualité de vie a été administré à chacun des sujets. Leur fonction respiratoire a été évaluée et leur inflammation bronchique a été évaluée par la méthode de l'expectoration induite.

Résultats : Nous avons recruté 24 travailleurs. Dix neuf d'entre eux ont complété le suivi sur une période de quatre ans. L'ensemble des paramètres cliniques : score de symptômes, qualité de vie, utilisation de béta-2 agonistes à courte durée d'action est restée stable durant les quatre ans de suivi. Bien que tous les patients aient été retirés de leur milieu de travail, globalement nous n'avons pas constaté d'amélioration importante des paramètres cliniques ou fonctionnels. La réactivité bronchique non spécifique s'améliorait discrètement 6 mois après le retrait de l'exposition. L'inflammation bronchique disparaissait très rapidement dans les deux semaines suivant le retrait de l'exposition chez la majorité des travailleurs.

Deux sous groupes de sujets ont été identifiés en fonction de leur pourcentage d'éosinophiles dans l'expectoration au moment du diagnostic. Les sujets qui avaient un taux faible d'éosinophiles ont présenté une détérioration de leur fonction respiratoire 3 et 4 ans après retrait de l'exposition ce qui n'était pas les cas des sujets avec éosinophilie. Par ailleurs, les sujets qui avaient une éosinophilie au moment du diagnostic ont substantiellement pu diminuer leur traitement anti-asthmatique. Il y avait une tendance à l'amélioration de la réactivité bronchique non spécifique chez les sujets qui présentaient une éosinophilie au moment du diagnostic. Par ailleurs, les 4 sujets qui avaient normalisé leur réactivité bronchique non spécifique avaient tous une éosinophilie augmentée au moment du diagnostic.

Conclusions : L'amélioration des paramètres fonctionnels et inflammatoires des sujets atteints d'asthme professionnel s'améliore principalement dans les 6 mois suivants le retrait de l'exposition. L'amélioration ultérieure de ces paramètres est minime. Les sujets qui présentent une inflammation de nature éosinophilique au moment du diagnostic semblent avoir un meilleur pronostic que ceux qui n'en présentent pas. Les sujets qui ne présentent pas d'éosinophilie lors de l'exposition à l'agent incriminé présentent une détérioration de leur fonction respiratoire trois ans après retrait de l'exposition. Actuellement, ces sujets ont une évaluation pour évaluation finale de leur déficit anatomophysiologique par la CSST 2 ans après le diagnostic. Une évaluation plus tardive pourrait être considérée pour s'assurer de ne pas pénaliser certains travailleurs. Par ailleurs, la pratique de l'expectoration induite pourrait aider à identifier les sujets à risque d'avoir un moins bon pronostic de leur asthme.

Table des matières :

1. Rappel de la problématique et de l'état des connaissances.....	1
2. Objectifs.....	2
3. Méthodes.....	2
4. Résultats.....	4
5. Discussion.....	6
6. Conclusion.....	8
7. Applicabilité des résultats.....	8
8. Listes des articles scientifiques.....	8
9. Tableaux.....	9
10. Références.....	13

1. Rappel de la problématique et de l'état des connaissances

1.1 Facteurs pronostiques de l'asthme professionnel

L'évolution de l'asthme professionnel (AP) est variable selon les sujets. Moins de 50% des sujets normalisent leur réactivité bronchique non spécifique et deviennent asymptomatiques après le retrait de l'exposition alors que les autres sujets présentent des symptômes d'asthme persistants(1-3). Les facteurs pronostiques principaux identifiés jusqu'à ce jour sont la durée d'exposition avant et après l'apparition des symptômes, la sévérité de l'asthme au moment du diagnostic et le type de réaction asthmatique après tests de provocation bronchique spécifiques. La présence d'inflammation bronchique au moment du diagnostic pourrait également être un facteur pronostique. L'inflammation bronchique persiste chez les sujets atteints d'asthme professionnel même si les lésions observées peuvent s'améliorer au cours du temps. Au bout de 6 mois sans exposition, des sujets avec un AP aux isocyanates avaient une diminution de l'épaississement de leur membrane basale mais l'infiltrat inflammatoire composé d'éosinophiles, de cellules mononuclées et de mastocytes persistait (4). Le type et le degré d'inflammation bronchique pourraient également jouer un rôle dans l'évolution clinique ultérieure des travailleurs atteints d'AP. Paggiaro et collaborateurs ont montré que le nombre d'éosinophiles retrouvé dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire était plus élevé chez les sujets porteurs d'un AP qui avaient une persistance de leur hyperréactivité bronchique non spécifique(5). Cependant, cette étude était faite chez un nombre limité de patients exposés à un seul type d'agent professionnel (isocyanates) et le moment d'évaluation des sujets après exposition était très variable (3 à 39 mois) après le diagnostic(6).

L'exposition à des agents professionnels induit la plupart du temps une augmentation du nombre d'éosinophiles(7;8) mais une augmentation du nombre de neutrophiles a également été décrite en particulier avec des agents de bas poids moléculaire comme les isocyanates(9;10). Chez les asthmatiques sévères qui nécessitent de fortes doses de stéroïdes inhalés, on retrouve des taux de neutrophiles deux fois plus élevés que chez les asthmatiques légers ou les sujets sains contrôles(11). Il se pourrait donc que les asthmatiques porteurs d'un AP qui présentent une inflammation bronchique neutrophilique aient de la même façon un moins bon pronostic que les sujets ne présentant pas d'inflammation bronchique ou présentant une inflammation bronchique éosinophilique.

1.2 L'expectoration induite, une méthode efficace pour évaluer l'inflammation bronchique de l'asthme professionnel

L'expectoration induite est une méthode simple, qui permet d'évaluer la cellularité bronchique de façon non invasive. Cette méthode peut être répétée à plusieurs reprises dans le temps contrairement au lavage broncho-alvéolaire ou aux biopsies bronchiques qui nécessitent la pratique d'une bronchoscopie qui est un examen plus invasif. Nous avons démontré dans le passé que la méthode de l'expectoration induite appliquée à l'AP était fiable et permettait d'évaluer le degré d'inflammation bronchique chez les travailleurs atteints d'AP(12-14). Les travailleurs porteurs d'un AP ont une augmentation importante de l'éosinophilie de l'expectoration lors des périodes au travail qui diminue après 3 semaines hors travail. Cette variation de l'éosinophilie de l'expectoration n'existe pas chez les travailleurs asthmatiques sans AP qui sont exposés à des agents sensibilisants (8). L'exposition à des agents professionnels en laboratoire entraîne de façon prédominante une éosinophilie chez les sujets atteints d'AP mais une neutrophilie peut également exister (15). Nous avons précédemment démontré que l'utilisation de l'expectoration induite conjointement à la mesure sériée des débits de pointe améliore la spécificité de ce dernier test par rapport aux tests de provocation bronchique spécifiques. Par ailleurs, les sujets qui ont de l'asthme professionnel présentent une éosinophilie bronchique lorsqu'ils sont dans leur milieu de travail contrairement aux sujets avec asthme exacerbé au travail sans asthme professionnel qui ont une neutrophilie lorsqu'ils sont au travail (15). Cependant, nous n'avons pas étudié jusqu'ici la cinétique d'évolution de l'inflammation bronchique après retrait de l'exposition ni corrélé celle-ci avec l'évaluation des paramètres cliniques.

2. Objectifs

Objectif général: déterminer si l'étude de l'inflammation bronchique de l'expectoration induite devrait être réalisée en routine dans le suivi des travailleurs pour fixer leur déficit anatomo-physiologique (DAP).

Objectif spécifique 1: évaluer si l'intensité et le type d'inflammation bronchique retrouvée dans l'expectoration induite au moment du diagnostic peut prédire l'évolution d'un asthme professionnel.

Objectif spécifique 2 : étudier l'évolution dans le temps de l'inflammation bronchique après retrait de l'exposition chez des patients atteints d'asthme professionnel et les corrélés avec l'évolution clinique des sujets.

3. Méthodes :

Les sujets porteurs d'un AP diagnostiqué dans notre centre par tests de provocation bronchique positifs durant une période de deux ans (2001-2003) ont été enrôlés dans notre étude pour une durée totale de quatre ans. Ces sujets ont été évalués au moment du diagnostic (au moment des tests de provocation spécifiques), deux semaines après les tests, 6 mois et un an après les tests puis annuellement jusqu'à 4 ans après retrait de l'exposition.

La première année, deux visites ont été effectuées car les changements les plus importants au niveau du VEMS et de la CP₂₀ se font habituellement au cours de la première année après retrait de l'exposition. Le choix de la longueur du suivi est en rapport avec une étude antérieure menée par notre groupe où les changements observés au niveau de l'hyperréactivité bronchique non spécifique étaient les plus significatifs dans les quatre premières années (16). De plus, un suivi plus long est difficile, en raison de la perte de vue d'un certain nombre de sujets qui ne se présentent plus aux visites de suivi. Chaque année, un questionnaire de qualité de vie a été administré à chacun des sujets. Une spirométrie, un test à la méthacholine, une induction d'expectoration, des tests cutanés aux pneumallergènes et une prise de sang pour mesurer les taux des cytokines IL-5 et IFN- γ ont été effectués.

Critères d'inclusion

Tous les sujets ayant un diagnostic d'asthme professionnel prouvé par test de provocation bronchique spécifique en laboratoire ou sur leur lieu de travail et qui ont accepté de participer à l'étude ont été enrôlés.

Critères d'exclusion

- Infection des voies aériennes dans le mois précédant la pratique des tests de fonction respiratoires et d'induction d'expectoration
- Sujets présentant un asthme extrinsèque clairement influencé par l'exposition à des allergènes de l'environnement.
- Grossesse en cours
- Patient ne pouvant être suivi pendant toute la durée de l'étude
- Incapacité à signer un consentement éclairé

3.1 Méthodes

3.1.1 Questionnaires

Un questionnaire évaluant les symptômes respiratoires des sujets côtés sur une échelle de 10 points de Borg, un questionnaire recherchant la survenue de symptômes évocateurs d'IVRS ainsi qu'un questionnaire de qualité de vie spécifique de l'asthme (17) ont été posés aux sujets à chaque visite.

3.1.2 Spirométrie et test à la méthacholine

Une spirométrie évaluant le volume expiratoire maximal seconde (VEMS) et la capacité vitale forcée (CVF) a été effectuée à l'aide d'un spiromètre Collins (Collins Inc. USA). Un test à la méthacholine a été effectué afin d'évaluer la concentration provoquant une chute de 20% du VEMS (CP_{20}) selon une méthodologie standardisée et précédemment décrite(18). Ce test a été effectué avec un nébuliseur de Wright (débit de 0.14 ml/mn) avec une respiration à volume courant durant 2 minutes. Les concentrations de méthacholine administrées ont été doublées de 0.03 à 16 mg/ml ou jusqu'à ce qu'une chute de 20% du VEMS se produise. Si, à la dernière dose, le VEMS n'avait pas chuté de plus de 20%, le test était complété en administrant 3 doses supplémentaires de méthacholine, 32, 64 et 128 mg/ml. Une CP_{20} 16mg/ml était considérée comme le témoin d'une hyperréactivité bronchique non spécifique significative (19).

3.1.3 Tests cutanés aux pneumallergènes Les tests cutanés aux pneumallergènes ont été pratiqués pour déterminer le statut atopique des sujets et ont été répétés à chaque visite afin de voir si les sujets se sensibilisent à de nouveaux allergènes au cours du temps. Ces tests ont été pratiqués par la méthode à la piqûre consistant à mettre une goutte d'allergène sur la face interne de l'avant bras et de faire pénétrer celle-ci dans l'épiderme à l'aide d'une aiguille. Le diamètre de la papule sera mesuré, en présence d'un témoin positif à l'histamine et d'un témoin au diluant négatif, et comparés à ceux faits antérieurement, en utilisant la même concentration, en mg/ml, du produit. On considère qu'un test cutané est positif si la papule est d'au moins 3 mm en présence d'un témoin positif et d'un témoin négatif (20).

3.1.4 Induction d'expectoration et traitement de l'échantillon

L'induction d'expectoration a été pratiquée au décours d'un test à la méthacholine. Elle a été effectuée selon la technique précédemment décrite par Pin et collaborateurs(21). L'échantillon a été traité selon une méthodologie standardisée précédemment décrite par Pizzichini et collaborateurs(22).

3.1.5. Mesure de l'expression des cytokines IL-5 et IFN- γ par les leucocytes sanguins

Un échantillon de sang a été prélevé chez chacun des sujets de l'étude lors de chaque visite. Les leucocytes sanguins ont été isolés par centrifugation après avoir mélangé l'échantillon de sang avec une solution de dextran. Les leucocytes sanguins (1.5×10^6 leucocytes/ml) ont été stimulés ou non (niveau de base) avec deux inducteurs de la synthèse des cytokines, le calcium ionophore ($1 \mu\text{M}$) et le phorbol myristate acétate (PMA; 25 ng/ml). L'expression des gènes des cytokines de type Th1 et Th2 a été déterminée après l'extraction de l'ARN (acide ribonucléique) total des leucocytes sanguins. Les gènes d'intérêt ont été amplifiés par la technique de transcription inverse et de PCR (polymerase chain reaction) (RT-PCR) tel que décrit préalablement (23). Brièvement, les ARN messagers (mARN) contenus dans l'ARN total extrait ont été transcrits en ADN complémentaire (cADN) par l'action d'une reverse transcriptase. Les niveaux d'expression des cytokines ont été déterminés de manière quantitative par PCR en temps réel en utilisant le système LightCycler (Roche). Brièvement, le produit de PCR (amplicon) pour chacun des gènes d'intérêt a été purifié pour créer une courbe standard. Afin de normaliser la quantification des gènes IL-5 et IFN- γ dans chacun des échantillons, le gène

conservé ribosome S9 (housekeeping gene) a été aussi amplifié pour créer une courbe standard. Le kit SYRB green a été utilisé pour quantifier par fluorescence la quantité d'amplicons formée lors de l'amplification des gènes IL-5 et IFN- γ ou S9. Les données ont été exprimées sous la forme du ratio (gène d'intérêt/gène S9)*1000.

3.2 Analyse des résultats

Les résultats ont été exprimés sous forme de moyenne et déviation standard pour les données normalement distribuées et de médiane et rang interquartile pour les variables non normalement distribuées (compte cellulaires totaux et différentiels). Les changements intra sujets ont été analysés à l'aide d'une ANOVA pour mesures répétées. Les changements entre sous groupes ont été analysés à l'aide d'un test de t de Student. Les corrélations entre les différentes variables ont été analysées en utilisant un test de Pearson ou de Spearman si les données n'étaient pas normalement distribuées. Le niveau de significativité a été fixé à 95%. L'analyse des données a été faite à l'aide du logiciel SPSS 12.0 (Chicago IL).

4. Résultats

Vingt quatre sujets porteurs d'un AP diagnostiqué dans notre centre par tests de provocation bronchique positifs ont été enrôlés dans notre étude pour une durée totale de quatre ans; le recrutement des travailleurs s'est déroulé sur une période de deux ans. Lors de la période de suivi cinq sujets n'ont pas complété la période de suivi. Dix neuf sujets ont complété l'étude.

Caractéristiques des sujets au moment du diagnostic

Vingt quatre sujets, 5 femmes, 19 hommes ont été enrôlés. Seulement deux d'entre eux étaient non atopiques.

Treize sujets avaient un diagnostic d'asthme professionnel à des agents de haut poids moléculaire : farine (6), grain (1), réglisse (1), poulet (1) caséine (1), chat (1), porc (1) et latex (1), 11 à des agents de bas poids moléculaires (isocyanates (7), polyéthylène (1), cèdre rouge(1), persulfate(1) non identifié(1).

Les caractéristiques démographiques de ces sujets figurent dans le tableau I

Évolution globale des sujets après retrait de l'exposition

Cinq sujets ont abandonné l'étude au cours du suivi. Dix neuf sujets ont complété le suivi 4 ans après le diagnostic.

L'ensemble des paramètres cliniques : score de symptômes, qualité de vie, utilisation de béta-2 agonistes à courte durée d'action est restée stable durant les quatre ans de suivi. Bien que tous les patients aient été retirés de leur milieu de travail, globalement nous n'avons pas constaté d'amélioration nette des paramètres cliniques ou fonctionnels.

La majorité des sujets ont cessé leur traitement par corticostéroïdes inhalés. En effet, seuls 8 sujets prenaient encore un traitement par corticostéroïdes inhalés contre 17 au moment du diagnostic. La dose moyenne de corticostéroïdes inhalés prise par les sujets a également diminuée.

Quatre ans après le retrait de l'exposition sept sujets ont présenté une amélioration de leur réactivité bronchique non spécifique d'au moins deux dilutions alors que dix sujets n'en ont pas présenté. Les sujets qui n'ont pas présenté d'amélioration de leur CP₂₀ ne présentaient pas davantage d'éosinophiles dans l'expectoration (0.25(2.63)%) que les sujets dont la CP₂₀ s'était améliorée (1.8(2.8)% p = 0.08). Quatre sujets ne présentaient plus d'hyperréactivité bronchique 4 ans après le diagnostic. Le profil d'amélioration de la CP₂₀ chez les sujets qui ont eu une mesure de CP₂₀ à toutes les visites (n=14) est rapporté dans la figure 1.

L'inflammation éosinophilique a diminué très rapidement chez la grande majorité des patients. En effet, seuls neuf sujets avaient une éosinophilie supérieure à 2% dès deux semaines après le diagnostic comparé à 15 au moment de l'exposition à leur agent sensibilisant. Seuls 4 sujets présentaient une inflammation bronchique significative 4 ans après retrait de l'exposition. Le profil d'évolution de l'éosinophilie de l'expectoration chez les sujets qui ont eu une induction d'expectoration analysable à toutes les visites (n = 13) est rapporté dans la figure 2.

L'évolution des paramètres cliniques fonctionnels et inflammatoires durant les quatre ans de suivi est résumée dans les tableaux II et III

On note une tendance à la diminution du niveau d'expression d'IL-5 au niveau des lymphocytes sanguins 6 mois et un an après le diagnostic comparé à deux semaines après exposition à l'agent incriminé. En revanche, les niveaux d'expression d'IFN- γ tendent à diminuer plus tardivement au bout d'un an après le diagnostic.

Évolution des sujets selon leur taux d'éosinophiles au moment du diagnostic

Deux sous groupes de sujets ont été identifiés en fonction de leur pourcentage d'éosinophiles dans l'expectoration au moment du diagnostic : <2% : Eos- ; \geq 2% : Eos+.

Lors de l'exposition aux agents professionnels, 7 sujets présentaient un taux d'éosinophiles dans l'expectoration inférieur à 2% (médiane 0.8(0.8)) alors que 15 sujets présentaient un taux d'éosinophiles supérieur ou égal à 2% (médiane 17.3 (49.3)%).

Les sujets qui avaient un taux faible d'éosinophiles ont présenté une détérioration de leur VEMS 3 et 4 ans après retrait de l'exposition ce qui n'était pas les cas des sujets avec éosinophilie.

Par ailleurs, les sujets qui avaient une éosinophilie au moment du diagnostic ont substantiellement diminué leur dose de corticostéroïdes inhalés en maintenant leur consommation de beta₂ à courte durée d'action similaire. Il y avait une tendance à l'amélioration de la CP₂₀ chez les sujets qui présentaient une éosinophilie au moment du diagnostic. Par ailleurs, les 4 sujets qui avaient normalisé leur CP₂₀ avaient tous une éosinophilie augmentée au moment du diagnostic.

Les sujets avec un taux bas d'éosinophiles avaient également un taux plus bas d'éosinophiles deux semaines après le retrait de l'exposition (0.0 (0.3) vs 2.5 (3.8) p =0.01) mais il n'y avait pas de différence dans l'éosinophilie bronchique de ces sujets par la suite. En revanche, on notait un taux de neutrophiles significativement plus élevé chez les sujets sans éosinophiles 4 ans après le retrait de l'exposition. Ces résultats sont présentés dans le tableau IV.

Nous n'avons pu démontrer de corrélation entre la persistance d'inflammation bronchique et la présence d'obstruction bronchique ou d'hyperréactivité bronchique.

5. Discussion

À notre connaissance, il s'agit de la première étude qui a étudié de façon longitudinale l'évolution des paramètres cliniques fonctionnels et inflammatoires des sujets atteints d'asthme professionnel depuis le retrait de l'exposition jusqu'à 4 ans après exposition. La majorité des études qui ont étudié le devenir des sujets avec asthme professionnel l'ont fait de façon transversale sans avoir un suivi continu à partir du moment de retrait de l'exposition.(24) Notre étude montre que l'amélioration des paramètres fonctionnels et cellulaires s'effectue de façon maximale durant les premiers 6 mois suivant le retrait du lieu de travail. Nous n'avons pas noté d'amélioration supplémentaire significative chez l'ensemble des sujets dans les 3 ans qui ont suivi. Cependant, malgré le retrait de l'exposition, l'amélioration des différents paramètres reste modeste. Une étude rétrospective a également démontré une amélioration de la CP₂₀ qui atteignait un plateau 2 ans après le diagnostic initial (25). Cependant cette étude était rétrospective et ne comprenait que 3 évaluations dont la première était à 12.8 ± 5.4 mois. Après une amélioration initiale les sujets semblaient se stabiliser ou pour certains se détérioraient quelque peu. Il est donc possible que l'amélioration initiale de la CP₂₀ s'effectue dans les 6 mois suivants le retrait de l'exposition et plafonne par la suite.

L'éosinophilie bronchique diminue très rapidement après retrait de l'exposition. En effet, dès 15 jours après le retrait de l'exposition 15/24 sujets n'avaient plus d'inflammation bronchique par comparaison à uniquement 6 au moment du diagnostic. Quatre ans après le retrait de l'exposition seuls 4/19 sujets présentaient encore de l'inflammation bronchique. Bien que nous n'ayons qu'un petit nombre de sujets, ceci est en accord avec les résultats d'une étude antérieure où seuls 17.8 % des sujets présentaient une inflammation bronchique 10 ans après retrait de l'exposition(26). Cependant dans cette étude, le niveau d'éosinophiles au moment du diagnostic n'avait pas été étudié.

Paggiaro et coll. ont examiné le devenir de 10 sujets avec asthme professionnel aux isocyanates 3 à 39 mois après retrait de l'exposition. Ces sujets avaient eu un lavage bronchoalvéolaire 3 à 39 mois après retrait de l'exposition. La réactivité bronchique a été mesurée à deux reprises : au moment du diagnostic et au moment où le lavage bronchoalvéolaire a été effectué. Cinq sujets sur 10 présentaient une éosinophilie bronchique et 8/10 avaient une augmentation des neutrophiles. Il n'y avait pas de corrélation entre l'éosinophilie bronchique et le degré d'hyperréactivité bronchique au moment du diagnostic. Cependant, les sujets qui avaient une amélioration de leur réactivité bronchique ne démontraient pas d'éosinophilie bronchique contrairement à la majorité des sujets chez qui l'hyperréactivité bronchique persistait qui eux présentaient une éosinophilie bronchique. Nous n'avons pas mis en évidence d'éosinophilie plus marquée chez les sujets qui n'avaient pas amélioré leur réactivité bronchique. Cette différence entre nos deux études n'est pas très surprenante. La corrélation entre inflammation bronchique et réactivité bronchique non spécifique est le plus souvent faible ou absente (27). En conséquence, il n'est pas surprenant que l'on obtienne des résultats variables selon les études en particulier avec celles qui ont de faibles tailles d'échantillon.

Il semble que le fait de présenter une éosinophilie dans l'expectoration au moment du diagnostic soit un facteur de bon pronostic. En effet, le groupe Eos + a démontré une stabilité du VEMS au cours du suivi, une tendance à l'amélioration de la réactivité bronchique, une diminution des doses de corticostéroïdes inhalés 4 ans après le retrait de l'exposition contrairement au groupe Eos-. Plusieurs études ont démontré que les sujets qui présentent une éosinophilie dans l'expectoration répondent mieux au traitement par corticostéroïdes inhalés que les sujets qui ne présentent pas d'éosinophiles (28;29). Il est donc possible que la prise en charge des sujets avec éosinophilie s'avère plus efficace que celle des sujets n'ayant pas d'éosinophilie au moment du diagnostic. Nous n'avons pas observé de différence dans le type

d'agent professionnel où le type de réaction asthmatique chez les sujets qui avaient eu ou non une éosinophilie bronchique.

Anees (30) et coll. ont identifié des sujets avec asthme professionnel encore exposés dans leur milieu de travail avec et sans éosinophilie dans l'expectoration. Les sujets qui présentaient une éosinophilie dans l'expectoration présentaient davantage d'obstruction bronchique que les sujets qui n'avaient pas d'éosinophilie. Dans notre étude, 2 semaines après retrait de l'exposition les sujets avec et sans éosinophilie avaient les mêmes caractéristiques cliniques et fonctionnelles mais leur évolution différait par la suite, les sujets sans éosinophilie au moment du diagnostic ayant une évolution plus défavorable que celle des sujets avec éosinophilie lors de l'exposition à l'agent professionnel. Il est possible que la population que nous avons étudiée ici diffère de la population étudiée par Anees et al. En effet, le diagnostic d'asthme professionnel était basé uniquement sur la positivité des tests de provocation bronchique spécifiques dans notre étude alors qu'une minorité de patients (31.5%) avaient bénéficié de ce test diagnostique dans l'étude d'Anees. Par ailleurs, 12 sujets sur 38 avaient une réactivité bronchique normale alors que ceux-ci étaient encore exposés à un agent professionnel dans leur milieu de travail. Seuls deux de nos sujets avaient une réactivité bronchique normale au moment du diagnostic. De plus, notre étude s'est concentrée essentiellement sur le suivi des travailleurs après retrait de l'exposition ce qui n'était pas le cas dans l'étude d'Anees et coll.

Les travailleurs reconnus comme porteurs d'un asthme professionnel sont habituellement réévalués par la commission de santé et sécurité au travail (CSST) deux ans après le diagnostic initial d'asthme professionnel pour fixer leur déficit anatomo-physiologique (DAP). On peut se demander si une évaluation unique dans le temps est suffisante. En l'absence d'amélioration majeure des paramètres cliniques, inflammatoires et fonctionnels dans les deux premières années après le suivi, la probabilité d'une amélioration ultérieure notable semble faible. Cependant, nous avons observé une détérioration de la fonction respiratoire de certains travailleurs dans le sous groupe de sujets qui ne présentaient pas d'inflammation bronchique au moment du diagnostic. Il serait peut-être souhaitable que l'évaluation se fasse plus tardivement ou qu'une seconde évaluation soit faite au bout de quatre ans après retrait de l'exposition dans certains sous groupes de travailleurs. L'analyse de l'expectoration induite pourrait être un outil précieux pour permettre d'identifier un sous groupe de sujets à risque d'avoir un moins bon pronostic de leur asthme même après retrait de l'exposition.

La limite essentielle de notre étude est la petite taille d'échantillon qui nous empêche de faire des analyses statistiques multivariées pour prendre en compte les facteurs confondants. Il est malheureusement peu probable que ce type d'étude puisse se faire avec une large taille d'échantillon étant donné la population limitée des sujets avec asthme professionnel investigués annuellement par tests de provocation bronchique spécifiques. Nous avons prévu de faire des analyses d'IgE spécifiques aux agents professionnels mais compte tenu du faible nombre de patients ayant été exposé au même agent professionnel, aucune analyse statistique n'aurait pu être faite. Nous avons donc décidé de ne pas procéder à ces analyses.

6. Conclusion :

L'amélioration des paramètres fonctionnels et inflammatoires des sujets atteints d'asthme professionnel s'améliore principalement dans les 6 mois suivants le retrait de l'exposition. L'amélioration ultérieure des paramètres est minime. Les sujets qui présentent une inflammation de nature éosinophilique au moment du diagnostic semblent avoir un meilleur pronostic que ceux qui n'en présentent pas. Ces résultats devront être confirmés par une étude ayant une plus grande taille d'échantillon. L'analyse de l'expectoration induite pourrait être un outil précieux pour permettre d'identifier un sous groupe de sujets à risque d'avoir un moins bon pronostic de leur asthme même après retrait de l'exposition.

7. Applicabilité des résultats

La mesure du DAP deux ans après le diagnostic d'asthme professionnel capture l'amélioration potentielle de fonction respiratoire après retrait de l'exposition. Cependant, il semble que certains patients – ceux ne présentant pas d'inflammation bronchique au moment du diagnostic – présentent une détérioration ultérieure de leur fonction respiratoire soit 3 ans après retrait de l'exposition. Une visite plus tardive serait peut-être importante à considérer chez ces travailleurs. Les sujets sans éosinophiles au moment de l'investigation semblent avoir un moins bon pronostic que les autres. Dans ces conditions il serait souhaitable de faire une prise en charge plus étroite de ces sujets afin d'améliorer leur pronostic. Par ailleurs, certains types de traitement comme les antagonistes des récepteurs des leucotriènes ou les beta2 agonistes à longue durée d'action seraient peut-être des avenues thérapeutiques à privilégier dans cette population.

8. Liste des articles scientifiques :

Ce travail a fait l'objet de trois communications dans des congrès nationaux (association des pneumologues de la province de Québec) et internationaux (European Respiratory Society et American Thoracic Society). Aucun article n'a encore été publié puisque nous attendons la complétion de l'étude mais un article est en préparation et devrait être soumis au Journal of Allergy and Clinical Immunology.

Yacoub MR, Chaboillez S, Téolis L, Lemièrre C. Devenir des sujets atteints d'asthme professionnel après retrait de l'exposition professionnelle. *Can Respir J* 2005;12:10.

Lemièrre C, Arseneault MF, Téolis L, Chaboillez S. Outcome of workers with occupational asthma after removal from exposure. *Eur Respir J* 2004;24:8s.

Lemièrre C, Le I, Chaboillez S. Sputum eosinophil counts as a prognosis factor for occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175: A804.

9. Tableaux

Tableau I Caractéristiques démographiques des sujets enrôlés

n	24
Age, ans	37.6 ± 11.3
Sexe, H/F ¹	19. 5
Atopie	22
Tabagisme, exF/nF/F	8/10 /6
Durée d'exposition, ans	13.2 ± 11.0
Durée d'exposition après apparition des symptômes, ans	4.4 ± 5,8
Agents BPM/HPM	11/13
Type de réaction	
immédiate	20
Retardée	3
Double	1

Légende H: Homme F: Femme exF: ex-fumeur NF: non-fumeur F: fumeur actuel BPM: bas poids moléculaire HPM: haut poids moléculaire

Tableau 2 – Symptômes et traitements des sujets durant l'étude.

	2 semaines n = 24	6 mois n=23	1 an n = 24	2 ans n = 21	3 ans n =20	4 ans n=19
Score de symptômes	3.0 ± 4.1	4.2 ± 4.5	5.4 ± 7.2	3.9 ± 5.4	5.4 ± 1.2	5.4±1.2
Qualité de vie	5.4 ± 1.2	5.3 ± 1.1	5.2 ± 1,4	5.4 ± 1.3	5.4 ± 1,5	5.5±1.2
BACA dose/j	0.3 ± 0.7	0.5 ± 1.0	0.5 ± 1.0	0.2 ± 0.5	0.7 ± 1.7	0.5±1.5
Dose moy ICS, µg	791.7± 588.2	717.4± 809.4	656.3± 846.4	654.8± 995.2	612.5± 796.7	294.7 ±529.8
Sujets sous ICS, n	17	12	13	11	10	8
Dose par sujet sous CSI,µg	1117.6 ± 332.1	1375.0 ± 569.1	1211.5 ± 802.6	1250.0 ± 1078.2	1225.0 ± 711.5	700.0± 630.6

BACA : beta2 agonistes à courte durée d'action, CSI : Corticostéroïdes inhalés

Tableau 3 – Évolution des paramètres fonctionnels et cellulaires durant l'étude.

	TPS	2 sem n=24	6 mois n=23	1 an n = 24	2 ans n = 21	3 ans n =20	4 ans n=19
VEMS% pred	85,42 ± 17,86	90,61 ± 17,06	90,31 ± 15,43	89,00 ± 16,49	87,07 ± 16,97	85,8 ± 17,8	85.5± 19.0
CP ₂₀ , mg/ml	1.2(128)	2.8(77.9)	6.5(127.8)	5.2(127.8)	3.9(127.8)	4.6(127.9)	4.4(127.6)
CP ₂₀ >16, n	2	2	5	7	6	5	4
Eos,%	5,75 (28,40)	0,80 (3,23)	0,35 (1,55)	0,50 (3,55)	0,50 (2,90)	1.4 (4.0)	0.5 (2.2)
Eos < 2%, n	6	15	18	15	14	11	14
Neutro	39,40 (38,48)	32,15 (28,83)	32,75 (36,88)	33,30 (24,05)	40,00 (32,40)	41,7 (28,7)	37,8 (30,8)
IL-5		1.2 (6.0)	0.0(19.5)	0.0(5.6)			
IFN-γ		137.0 (615.5)	268.0 (498.0)	77.1 (401.5)			

Eos : éosinophiles, neutro : neutrophiles. Les données d'IL-5 et IFN-γ ont été exprimées sous la forme du ratio (gène d'intérêt/gène S9)*1000.

Tableau 4 Évolution des paramètres cliniques et fonctionnels en fonction du taux d'éosinophiles de l'expectoration au moment de l'exposition aux agents professionnels.

	Éosinophiles <2%			Éosinophiles supérieurs ou égal à 2%		
	2 semaines n =7	3 ans n =6	4 ans n=5	2 semaines n= 15	3 ans n = 13	4 ans n =12
Symptômes	5.1±1.3	5.1±1.7	5.2±1.5	5.4±1.3	5.6±1.6	5.7±1.1
QOL	5.1±1.07	5.1±1.8	5.4±1.4	5.5±1.3	5.6±1.5	5.7±1.0
Dose de β ₂ agonistes	0.5± ±0.7	0.5±0.8	0.07±0.07	0.3±0.8	0.8±2.0	0.7±1.9
Dose de CSI	857.1±378.0	1250.0±880. 3	416.6±801.1	800.0±676.1	288.5±593.8	175.0±314.2*
Sujets sous CSI	6	5	2	10	4	5
Dose de CSI*, µg	1000.0± 0	1500.0± 707.1	1250.0± 1060.6	1200.0± 421.6	937.5± 773.9	420.0± 378.1
VEMS, % pred	89.5±19.7	80.5±19.4	81.3±20.3*	91.9±16.8	89.9±16.7	89.2±18.6
CP ₂₀ , mg/ml	1.3(15.8)	1.2(5.3)	1.5(7.6)	4.1(77.9)	9.9(127.9)	9.0(127.6)
CP ₂₀ >16, n	0	0	0	2	5	4
Eos, %	0.0(0.3)	4.2(10.5)	0.5(4.0)	2.5(3.8)	1.2(3.0)	0.5(1.8)
Neu,%	30.3(30.2)	53.3(22.3)	48.7(23.3)	34.0(26.4)	37.5(27.7)	29.6(28.5)

QOL : Qualité de vie, Dose de CSI : dose quotidienne de corticostéroïdes inhalés (CSI) chez les sujets qui prenaient des CSI.* p ≤0.05

Figure 1 : Profil d'évolution de la réactivité bronchique non spécifique après retrait de l'exposition aux agents professionnels

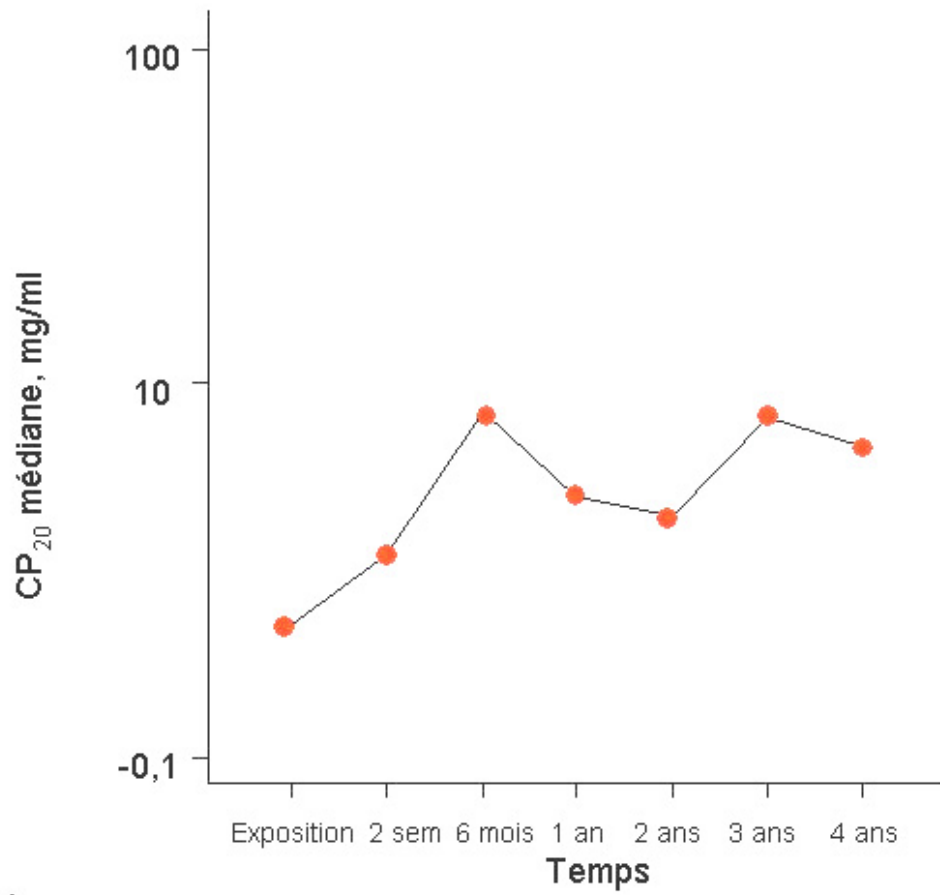


Figure 1

Figure 2 : Profil d'évolution de l'éosinophilie de l'expectorât après retrait de l'exposition aux agents professionnels

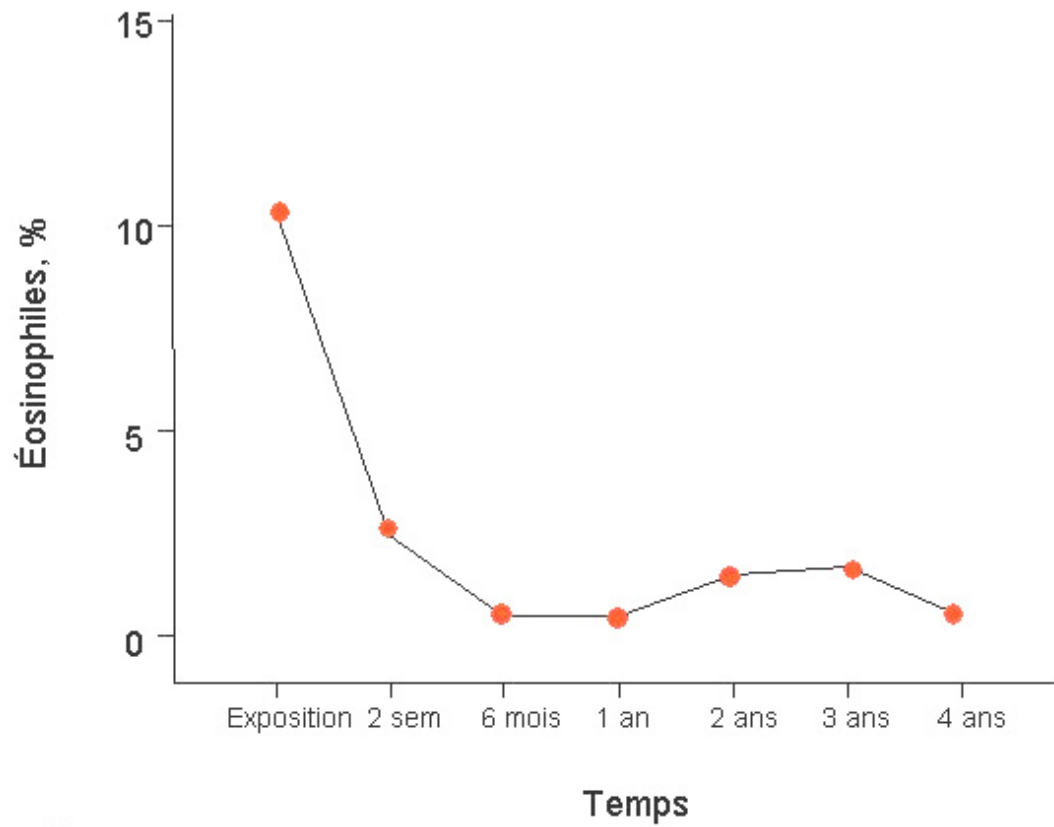


Figure 2

10. References

- (1) Chan-Yeung M, MacLean L, Paggiaro P. Follow-up study of 232 patients with occupational asthma caused by western red cedar (*Thuja plicata*). *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:792-796.
- (2) Park HS, Nahm DH. Prognostic factors for toluene diisocyanate-induced occupational asthma after removal from exposure. *Clin Exp Allergy* 1997; 27(10):1145-1150.
- (3) Park HS, Nahm DH. Prognostic factors for toluene diisocyanate-induced occupational asthma after removal from exposure. *Clin Exp Allergy* 1997; 27(10):1145-1150.
- (4) Saetta M, Maestrelli P, DiStefano A, DeMarzo N, Milani G, Pivrotto F et al. Effect of cessation of exposure to toluene diisocyanate (TDI) on bronchial mucosa of subjects with TDI-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:169-174.
- (5) Paggiaro P, Bacci E, Dente F, Marchetti G, Talini D, Menconi G et al. Bronchoalveolar lavage and morphology of the airways after cessation of exposure in asthmatic subjects sensitized to toluene diisocyanate. *Chest* 1990; 98:536-542.
- (6) Saetta M, Stefano AD, Maestrelli P. Airway mucosal inflammation in occupational asthma induced by toluene diisocyanate sensitized subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991; in press.
- (7) Obata H, Dittrick M, Chan H, Chan-Yeung M. Sputum eosinophils and exhaled nitric oxide during late asthmatic reaction in patients with western red cedar asthma. *Eur Respir J* 1999; 13:489-495.
- (8) Lemiere C, Pizzichini MM, Balkissoon R, Clelland L, Efthimiadis A, O'Shaughnessy D et al. Diagnosing occupational asthma: use of induced sputum [see comments]. *Eur Respir J* 1999; 13(3):482-488.
- (9) Fabbri L, Boschetto P, Zocca E, Milani G, Pivrotto F, Plebani M et al. Bronchoalveolar neutrophilia during late asthmatic reactions induced by toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:36-42.
- (10) Park H, Jung K, Kim H, Nahm D, Kang K. Neutrophil activation following TDI bronchial challenges to the airway secretion from subjects with TDI-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(10):1395-1401.
- (11) Wenzel SE, Szeffler SJ, Leung DY, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:737-743.

- (12) Lemiere C, Weytjens K, Cartier A, Malo JL. Late asthmatic reaction with airway inflammation but without airway hyperresponsiveness. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(3):415-417.
- (13) Lemiere C, Chaboilliez S, Trudeau C, Taha R, Maghni K, Martin JG et al. Characterization of airway inflammation after repeated exposures to occupational agents. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(6):1163-1170.
- (14) Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemiere C, Pizzichini E et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J* 2006; 27(3):483-494.
- (15) Girard F, Chaboillez S, Cartier A, Cote J, Hargreave FE, Labrecque M et al. An Effective Strategy for Diagnosing Occupational Asthma: Use of Induced Sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2004.
- (16) Malo J, Cartier A, Ghezze H, Lafrance M, McCants M, Lehrer S. Patterns of improvement on spirometry, bronchial hyperresponsiveness, and specific IgE antibody levels after cessation of exposure in occupational asthma caused by snow-crab processing. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:807-812.
- (17) Malo J, Boulet J, Dewitte J, Cartier A, L'Archevêque J, Côté J et al. Quality of life of subjects with occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91:1121-1127.
- (18) Cockcroft D, Killian D, Mellon J, Hargreave F. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clinical Allergy* 1977; 7:235-243.
- (19) Dehaut P, Rachiele A, Martin R, Malo J. Histamine dose-response curves in asthma: reproducibility and sensitivity of different indices to assess response. *Thorax* 1983; 38:516-522.
- (20) Aucun_auteur. 2. Methods for skin testing. *Allergy* 1989; 44, suppl. 10:22-30.
- (21) Pin I, Gibson P, Kolendowicz F, Girgis-Gabardo A, Denburg J, Hargreave F et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992; 47:25-29.
- (22) Pizzichini E, Pizzichini M, Efthimiadis A, Evans S, Morris M, Squillace D et al. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:308-317.
- (23) Maghni K, Taha R, Afif W, Hamid Q, Martin JG. Dichotomy between neurokinin receptor actions in modulating allergic airway responses in an animal model of helper T cell type 2 cytokine-associated inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(3 Pt 1):1068-1074.

- (24) Perfetti L, Cartier A, Ghezze H, Gautrin D, Malo JL. Follow-up of occupational asthma after removal from or diminution of exposure to the responsible agent: relevance of the length of the interval from cessation of exposure. *Chest* 1998; 114(2):398-403.
- (25) Malo J-L, Cartier A, Ghezze H, Lafrance M, McCants M, Lehrer S. Patterns of improvement of spirometry, bronchial hyperresponsiveness, and specific IgE antibody levels after cessation of exposure in occupational asthma caused by snow-crab processing. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:807-812.
- (26) Maghni K, Lemiere C, Ghezze H, Yuquan W, Malo JL. Airway inflammation after cessation of exposure to agents causing occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(3):367-372.
- (27) Crimi E, Spanevello A, Neri M, Ind P, Rossi G, Brusasco V. Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:4-9.
- (28) Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma [letter]. *Lancet* 1999; 353(9171):2213-2214.
- (29) Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9347):1715-1721.
- (30) Anees W, Huggins V, Pavord ID, Robertson AS, Burge PS. Occupational asthma due to low molecular weight agents: eosinophilic and non-eosinophilic variants. *Thorax* 2002; 57(3):231-236.