

Diagnostic

Alors que le diagnostic des maladies professionnelles « classiques », comme les pneumoconioses, repose essentiellement sur l'histoire d'exposition et la présence d'anomalies radiologiques, le diagnostic de l'asthme professionnel se fait en deux temps : il faut diagnostiquer l'asthme, puis mettre en évidence une relation causale avec l'exposition (Maestrelli et coll., 1997).

Histoire et examen clinique

L'anamnèse est la première étape dans l'évaluation individuelle. L'histoire classique est celle d'un travailleur dont les symptômes apparaissent au travail et s'améliorent pendant les périodes de congé (week-ends, jours fériés). Néanmoins, ce profil n'est pas constant et les symptômes peuvent être présents en dehors du lieu de travail, déclenchés par l'exposition à des irritants comme l'air froid, les fumées et l'exercice. Dans beaucoup de cas, les symptômes peuvent être plus sévères à la maison, réveillant le sujet la nuit, et les week-ends peuvent ne pas être suffisamment longs pour permettre une récupération complète.

L'asthme associé à une rhino-conjonctivite et, occasionnellement, à un rash cutané (urticaire), chez un individu exposé à des substances chimiques de haut poids moléculaire est très vraisemblablement d'origine professionnelle. Les symptômes peuvent apparaître seulement quelques semaines ou quelques années après une exposition dont la durée tend à être plus courte en cas d'exposition à des substances chimiques de bas poids moléculaire.

L'interrogatoire est plus utile pour exclure que pour confirmer le diagnostic d'asthme professionnel. Chez des asthmatiques, la valeur prédictive d'une histoire négative était de 83 % et la valeur prédictive positive d'une histoire suggestive de seulement 63 % (Malo et coll., 1991). Le système des questionnaires fermés, administrés par des infirmières ou des techniciens pour des suivis épidémiologiques, n'est pas satisfaisant.

En dehors de la circonstance, peu probable, où un médecin ou un infirmier est présent au moment où le travailleur développe une crise d'asthme sur le lieu de travail, l'examen clinique n'est pas toujours utile pour le diagnostic. En effet, le plus souvent, il est normal au moment de la consultation.

Bilan immunologique

La présence d'une réactivité cutanée de type immédiat ou une augmentation des taux d'IgE ou IgG spécifiques est le reflet d'une exposition ou d'une sensibilisation, mais non pas synonyme d'asthme professionnel. Inversement, un test cutané négatif aux substances chimiques de haut poids moléculaire (céréales, psyllium) n'exclut pas entièrement le diagnostic d'AP, mais le rend peu probable. Par leur sûreté, spécificité et sensibilité – supérieures à celles des techniques sérologiques d'immunoabsorption – les tests cutanés par la technique du *prick test* (intradermoréaction) sont considérés comme la méthode idéale pour détecter la sensibilité à des substances de haut poids moléculaire (Burge, 1982).

L'évaluation des substances de bas poids moléculaire est plus délicate. Les tests cutanés sont presque toujours inutiles. Les dosages d'IgE et IgG spécifiques n'écartent ni ne confirment le diagnostic. Une étude suggère, néanmoins, que la présence d'IgE spécifiques contre les isocyanates est très spécifique, bien que peu sensible, pour le diagnostic de l'asthme aux isocyanates (Anonymous, 1988).

Spirométrie et monitoring du débit expiratoire de pointe

La majorité des travailleurs présente une spirométrie normale lors d'une consultation. Cependant, la mise en évidence d'un syndrome obstructif à caractère réversible est une étape importante dans la démarche visant à caractériser la présence d'asthme.

La mesure du volume expiratoire maximum seconde (VEMS) en début et fin de poste n'est pas suffisamment sensible ni spécifique (Tee et coll., 1998).

Burge et coll. (1979) ont proposé le monitoring du débit expiratoire de pointe (DEP) au travail et en dehors du travail pour évaluer l'AP : différents profils de réaction ont été décrits (Burge, 1982). Celui caractérisé par la décroissance progressive du DEP pendant le travail et son amélioration pendant les périodes de congé est très utile. La sensibilité et la spécificité de ce test ont été évaluées par différents auteurs : des valeurs comprises entre 81 % et 89 % pour la sensibilité, et entre 84 % et 89 % pour la spécificité ont été rapportées (Côté et coll., 1990 ; Perrin et coll., 1992).

Les études visant à déterminer le nombre minimum de mesures qui doivent être faites sans réduction de sensibilité et de spécificité montrent qu'une mesure 4 fois par jour est aussi bonne qu'une mesure toutes les deux heures (Malo et coll., 1993). La période minimale de monitoring est de 2 semaines au travail et d'au moins 1 semaine à 10 jours en dehors du travail. L'utilisation de médicaments n'est pas interdite, mais le sujet doit, autant que possible,

prendre les mêmes quantités pendant le monitoring. Les agents bêta-2 mimétiques doivent être utilisés à la demande, et toujours après la mesure du DEP. Les principales limitations de la mesure du DEP sont les suivantes :

- le DEP est dépendant de l'effort et demande donc la collaboration du sujet, ce qui n'est pas toujours aisé à obtenir ; l'utilisation de nouveaux appareils de mesure de DEP avec microprocesseurs incorporés permet d'assurer au mieux la fiabilité des résultats ;
- un tracé positif indique une relation entre asthme et travail, mais n'indique pas que l'agent au travail en est le responsable.

Hyperréactivité bronchique non-spécifique

Bien qu'elle soit typique de l'asthme, l'hyperréactivité bronchique (HRB) est présente dans d'autres conditions (rhinite, bronchopneumopathie chronique obstructive – BPCO) de telle sorte que sa présence n'est pas strictement synonyme d'AP. Cependant, son absence quelques minutes après la fin du poste chez un travailleur symptomatique élimine virtuellement le diagnostic. Il faut noter que même en présence d'AP, la réactivité bronchique peut être normale chez un individu éloigné du travail depuis plusieurs jours (des semaines ou des mois ; parfois un week-end suffit). Le retour au travail ou la réalisation d'un test d'inhalation spécifique peut suffire pour augmenter la réactivité à des niveaux asthmatiques.

Si l'intensité de l'HRB peut diminuer avec la cessation de l'exposition chez certains sujets, elle reste parfois inchangée, même plusieurs années après. Ceci suggère que l'inflammation n'est pas le seul facteur déterminant l'HRB. Le retour à la normale de la réactivité bronchique dépend de la durée de l'exposition, du niveau de l'obstruction et du degré d'HRB à l'époque du diagnostic d'asthme professionnel. Malo et coll. (1988) ont montré que le plateau d'amélioration de l'obstruction s'observe un an après la cessation de l'exposition, alors que celui de l'HRB est plus tardif.

Les mesures itératives de réactivité bronchique sont utiles pour déterminer la relation entre l'exposition et les symptômes d'asthme. En général, la réactivité augmente pendant l'exposition et diminue après qu'elle ait cessé. Cependant, pour démontrer ce dernier effet, il faut tester le sujet à un intervalle de temps suffisamment long (10-14 jours) après la cessation de l'exposition. Une étude danoise, réalisée chez des sujets dont le diagnostic d'AP avait été fait à l'aide de tests de réactivité spécifique, a montré que la mesure itérative d'HRB n'était pas sensible pour le diagnostic d'AP (Ulrik et coll., 1994). Toutefois, la proportion élevée de sujets avec HRB après exposition professionnelle suggère que les tests de réactivité non spécifique sont utiles pour identifier des malades dont les symptômes respiratoires ont une relation causale avec l'exposition professionnelle.

Le monitoring de la réactivité bronchique non-spécifique combiné à celui du DEP est souvent utilisé dans l'évaluation de l'AP. Néanmoins, cette combinaison n'améliore ni la sensibilité ni la spécificité du DEP. Lorsque les changements de réactivité sont parallèles à ceux du DEP, le diagnostic d'AP est très probable. S'il y a discordance, il est prudent de réaliser des tests de réactivité bronchique spécifique au laboratoire.

Une bonne corrélation existe entre le degré d'HRB et la symptomatologie clinique : un sujet avec HRB présente volontiers des symptômes lors d'une exposition à des substances irritantes en milieu professionnel. Enfin, la mesure de la réactivité bronchique est utile avant et après le test de réactivité bronchique spécifique.

Réactivité bronchique spécifique

La méthodologie et le rôle des tests de réactivité bronchique spécifique dans le diagnostic d'AP ont été revus en détail récemment (Vandenplas et Malo, 1997). Bien qu'ils soient toujours considérés comme « l'étalon or » pour le diagnostic d'AP, leur réalisation est limitée à des centres spécialisés : ils doivent toujours être conduits sous l'étroite surveillance d'un médecin spécialiste.

Une période dite de contrôle est nécessaire avec monitoring du volume expiratoire maximum seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF) pour s'assurer de la stabilité du calibre bronchique. Si l'asthme est sévère, la période d'observation doit se poursuivre pendant 8 heures le premier jour ; si l'asthme est moins sévère, on procède à l'exposition à un irritant dit de contrôle (poudre de lactose, diluant de peinture, résine). Le VEMS est mesuré en conditions basales, puis toutes les 10 mn pendant 1 heure, toutes les 30 mn pendant 1 heure et toutes les heures pendant 8 heures. Si la variabilité de ce paramètre est trop grande, l'examen est ajourné et le traitement intensifié. A la fin de la période de contrôle, un test de réactivité bronchique à la métacholine est pratiqué, qui aide à établir la dose initiale de l'agent à tester le lendemain : plus la PC20 (PC20 = dose de métacholine capable de provoquer une chute de 20 % du VEMS) est basse, plus la dose initiale sera basse, elle aussi.

En ce qui concerne une éventuelle suspension des traitements en cours, les bronchodilatateurs bêta-2 adrénergiques et le bromure d'ipratropium doivent être arrêtés 8 heures et la théophylline 48 ou 72 heures avant le test : ils peuvent cependant être poursuivis en cas de variabilité spirométrique trop importante. Les stéroïdes inhalés, le cromoglycate de sodium et le nédocromil sodium doivent être maintenus : ils seront pris seulement le soir de chaque jour de test, à la même dose totale, pour éviter une exacerbation de l'asthme dû à l'arrêt du traitement.

Le type de test de réactivité bronchique spécifique varie selon la nature du produit testé. Il peut s'agir d'une poudre (farine de blé – sujet exposé à une poussière fine) ou d'agents non-poudreux (aérosol de di-isocyanate). La spirométrie basale journalière doit être reproductible ($\pm 10\%$ du jour contrôle). La durée totale de l'exposition varie selon le type d'agent. Pour les substances chimiques de haut poids moléculaire, l'exposition est augmentée progressivement jusqu'à 2 heures (spirométrie immédiatement et 10 mn après chaque exposition). Pour les substances chimiques de bas poids moléculaire du type des isocyanates, en général associées à une réponse tardive isolée, l'exposition doit être plus graduelle et espacée sur plusieurs jours (15 s, 45 s et 2 mn le premier jour, 30 mn le deuxième jour, 2 heures le troisième jour).

Plusieurs types de réactions peuvent être observées au cours du test de réactivité bronchique spécifique :

- réaction immédiate : maximale 10 à 30 mn après l'exposition, récupération complète après 1 à 2 heures. Bien que généralement réversible après inhalation d'un bêta-2 agoniste, elle est la plus dangereuse, pouvant être sévère et imprévisible surtout lorsque la réactivité cutanée à l'agent testé n'est pas disponible ;
- réaction tardive : développement lent et progressif, soit 1 à 2 heures (« *early-late* ») ou 4 à 8 heures (« *late* ») après l'exposition. Elle peut s'accompagner de fièvre et d'un malaise général (considérer une alvéolite extrinsèque). Contrairement à la croyance générale, elle répond bien aux bêta-2-adrénergiques inhalés, malgré une réponse de plus courte durée chez certains sujets ;
- réaction double : combinaison des réactions immédiates et tardives ;
- réactions atypiques, le plus souvent associées aux substances chimiques de bas poids moléculaire :
 - a) type progressif : début quelques minutes après la fin de l'exposition et jusqu'à 7 à 8 heures ;
 - b) ondes carrées : pas de récupération entre les composantes immédiates et tardives de la réaction ;
 - c) réaction immédiate prolongée : récupération lente.

Un test négatif chez un travailleur éloigné du travail depuis plusieurs mois n'écarte pas le diagnostic d'asthme professionnel (« désensibilisation »). Le sujet doit retourner au travail avec un monitoring du DEP et de la réactivité bronchique non-spécifique pendant quelques semaines.

Les différentes étapes du diagnostic d'asthme professionnel sont schématisées dans la figure 1. D'abord, il faut obtenir une histoire clinique et professionnelle détaillée. Si nécessaire, il faut contacter l'employeur pour obtenir des documents concernant l'exposition à des substances susceptibles d'être impliquées. Ensuite, il faut suivre les procédures indiquées pour confirmer ou exclure la présence d'asthme. En cas d'obstruction bronchique marquée, la réalisation d'un test bronchodilatateur s'impose. En l'absence d'obstruction, il

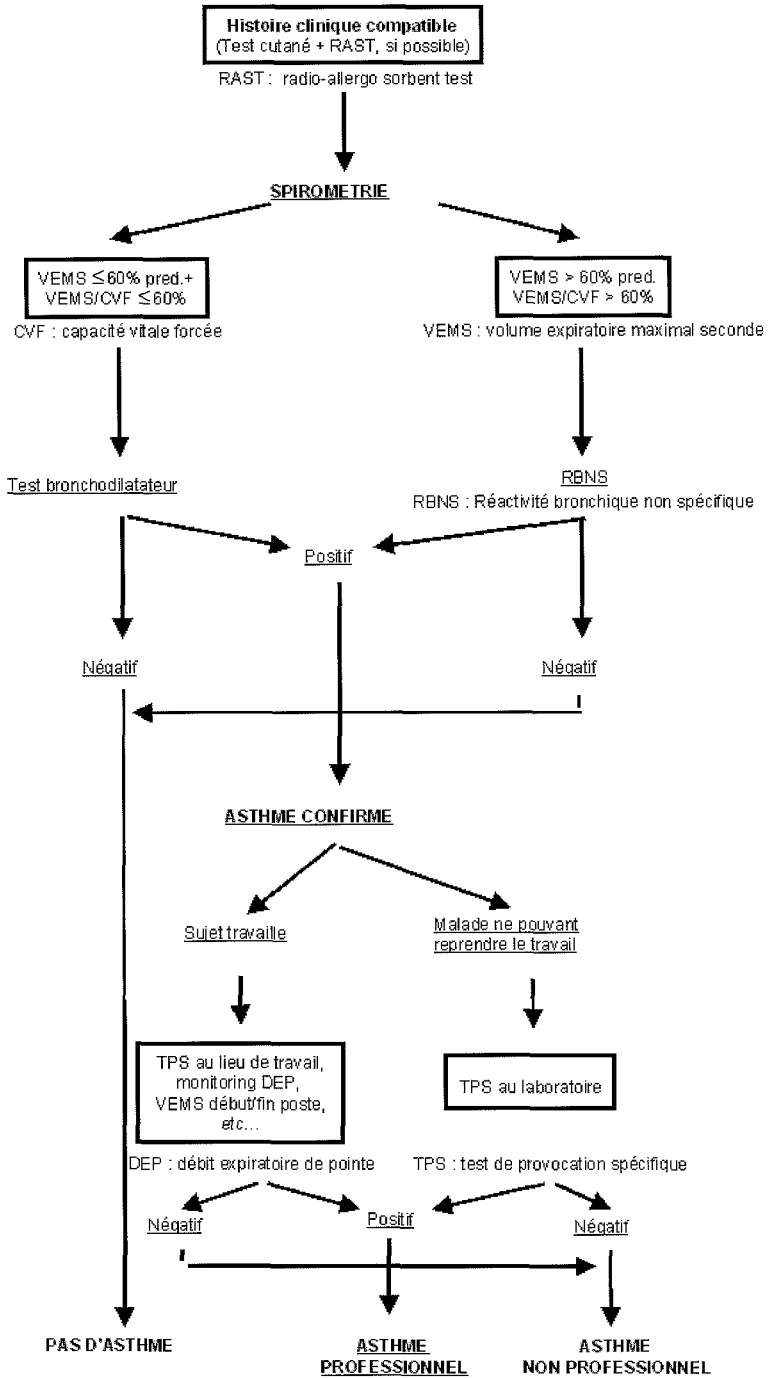


Figure 1 : Etapes du diagnostic d'asthme professionnel

faut programmer une mesure de réactivité bronchique à la métacholine. Si l'asthme est confirmé, l'investigation doit être poursuivie pour essayer de démontrer la relation causale avec l'exposition et identifier l'agent responsable en vue d'éliminer l'exposition.

BIBLIOGRAPHIE

ANONYMOUS. Proceedings of the task force on guidelines for standardizing old and new technologies used for the diagnosis and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1988, **82** : 488-499

BURGE PS, O'BRIEN IM, HARRIS MG. Peak flow rate records in the diagnosis of occupational asthma due to isocyanates. *Thorax* 1979, **34** : 317-323

BURGE PS. Single and serial measurements of lung function in the diagnosis of occupational asthma. *Eur J Respir Dis*, 1982, **63** : 47-59

CÔTÉ J, KENNEDY S, CHAN-YEUNG M. Sensitivity and specificity of PC20 and peak expiratory flow rate in cedar asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990, **85** : 592-698

MAESTRELLI P, SAETTA M, MAPP C, FABBRI L. Diagnostic basis of occupational asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1997, **7** : 316-317

MALO JL, CARTIER A, GHEZZO H, LAFRANCE M, MCCANTS M, LEHRER SB. Patterns of improvement in spirometry, bronchial hyper-responsiveness, 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

MALO JL, GHEZZO H, L'ARCHEVEQUE J, LAGIER F, PERRIN B, CARTIER A. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma ? *Am Rev Respir Dis* 1991, **143** : 528-532

MALO JL, CÔTÉ J, CARTIER A, BOULET LP, L'ARCHEVEQUE J, CHAN-YEUNG M. How many times per day should peak expiratory flow rates be assessed when investigating occupational asthma. *Thorax* 1993, **48** : 1211-1217

PERRIN B, LAGIER F, L'ARCHEVEQUE J, CARTIER A, BOULET LP et coll. Occupational asthma : validity of monitoring of peak expiratory flow rates and non-allergic bronchial responsiveness as compared to specific inhalation challenge. *Eur Respir J* 1992, **5** : 40-48

TEE R, CULLINAN P, WELCH J, SHERWOOD BURGE P, NEWMAN-TAYLOR AJ. Specific IgE to isocyanates : a useful diagnostic role in occupation asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998, **101** : 709-715

ULRIK CS, BACKER V, SKOV PG. Usefulness of repeated measurements of bronchial hyperresponsiveness for the diagnosis of occupational asthma. *J Asthma* 1994, **31** : 35-42

VANDENPLAS O, MALO JL. Inhalational challenges with agents causing occupational asthma. *Eur Respir J* 1997, **10** : 2612-2629