

3.º Congresso Mediterrânico de Patologia Torácica

3rd Mediterranean Congress of Thoracic Diseases

3ème Congrès Méditerranéen de Pathologie Thoracique

Centro de Congressos de Lisboa, 20 a 22 de Junho de 2002

Textos/Texts/Textes*

Asthme professionnel

MARIA JOÃO MARQUES GOMES**

L'asthme professionnel est actuellement la maladie respiratoire professionnelle la plus fréquente. Elle correspond à 2 à 15% des asthme de l'adulte et on doit y penser, en face d'un adulte souffrant d'un asthme d'installation récente, surtout de contrôle difficile. Jusqu'à ce moment il y a entre 250 - 300 produits reconnus comme capables de provoquer un asthme professionnel^{1,2,5,11,12,13,14,15,16,20}. On considère 2 types différents d'asthme professionnel: l'asthme professionnel, défini comme une limitation réversible des débits aériens associée ou non à une hyper-

reactivité bronchique, provoqué par des stimulus existant dans le milieu professionnel, plutôt qu'en dehors de celui-ci et l'asthme exacerbé par travail, un asthme pré-existant ou concurrente qui est aggravé par des agents physiques ou irritants sur le lieu de travail^{1,2,5,11,12,13,14,15,16,20}.

Dans le tableau I, bien que très résumé, nous pouvons apercevoir la grande diversité d'agents identifiés comme capables de provoquer un asthme professionnel. Beaucoup de secteurs d'activité professionnelle et de professions peuvent être atteints:

* Textos (ou os seus resumos) enviados até 30 de Setembro de 2002

** Professora Associada de Pneumologia, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, Directora do Departamento de Pneumologia do Hospital de Pulido Valente, Lisboa

TABLEAU I

Agents/substances	Travailleurs atteints
Poids moléculaire élevé	
Céréales	Boulangier, meunier, cuisinier, pâtissier, etc.
Enzymes	Blanchisseur, chirurgien, industries des cosmétiques, pharmaceutique, etc.
Latex	Professionnels de santé, fabrication de gants et jouets
Gommes végétales	Industries alimentaire, pharmaceutique, textile et cosmétique
Produits de mer	Cuisinier, écailleur, poissonnier, industrie alimentaire, etc.
Pollens et fleurs fraîches	Fleuriste, horticulteur, jardinier, etc.
Bas poids moléculaire	
Isocyanates	Carrossier, charpentier, peintre, industrie automobile
Amines	Électronique, industrie chimique organique, cosmétique
Chloramine T, Formaldéhyde, glutaraldéhyde	Industrie chimique, cosmétique, papier, personnel de santé
Persulfate	Coiffeur
Médicaments	Industrie pharmaceutique, personnel de santé, etc.
Colophane	Esthéticienne, soudeur, etc.

boulangers, meuniers, professionnels de santé, laveurs de fromages, blanchisseurs, coiffeurs, etc peuvent être sensibilisés par plusieurs produits dans leur milieu de travail et subir un asthme professionnel.

En ce qui concerne l'asthme professionnel, il y a aussi 2 types différents, selon l'existence ou pas d'une période de latence^{1,2,5,11,12,13,14,15,16,20}.

Le premier, le plus fréquent, est médié par des mécanismes immunologiques; il y a une période de latence nécessaire à l'acquisition d'une sensibilisation. Les agents provocateurs peuvent être des produits de haut poids moléculaire ou de faible poids moléculaire. Les premiers sont surtout des protéines, tels que la farine, les protéines animales et les enzymes biologiques. Ils agissent comme des antigènes complets, en général inducteurs de la formation d'anticorps anti-IgE spécifiques. Les produits de faible poids moléculaire, sont surtout des produits chimiques ou naturels comme l'acide plicatique du cèdre rouge et ils agissent essentiellement comme haptènes. Ils déclenchent des mécanismes non IgE médiés. Les agents à haut poids moléculaire agissent comme antigènes complets.

Le mécanisme de l'asthme professionnel sans

période de latence est induit par des agents irritants – syndrome d'irritation bronchique ou Reactive Airways Dysfunction Syndrome – est inconnu. Ce syndrome se caractérise par la présence d'hyper-réactivité, à la suite d'un accident inhalatoire intense, tel que l'inhalation de chlore, par exemple.

Il y a d'importantes différences entre les types d'asthme professionnel, soit du point de vue des facteurs de risque, soit de la présentation clinique, de l'épidémiologie, de l'évolution et même de l'histopathologie.

Le tableau II nous montre précisément ces différences, notamment de l'intervalle de temps entre le début de l'exposition et des symptômes, du type de réaction bronchique après provocation et la réversibilité. En ce qui concerne l'évolution les différences ne sont pas si évidentes.

L'histoire naturelle de l'asthme professionnel avec période de latence est considéré comme un bon modèle d'étude de l'asthme et est semblable à l'histoire naturelle dès le début de l'exposition de l'asthme non professionnel.

A une période d'exposition et selon les facteurs de risque existants, se suit la sensibilisation du sujet; celle-là dépend de l'agent et d'autres facteurs,

TABLEAU II

Caracteristiques	AO avec période de latence		AO sans période de latence
	IgE médié	Non IgE médié	
que			
Intervalle de temps entre le début de l'exposition et des symptômes	Plus long	Plus court	Quelques heures
Bronchoprovocation	Précoce, biphasique	Tardive, atypique	Non évalué
Réversibilité	++	++	+
Epidémiologie			
Prévalence chez des sujets exposés	< 5%	> 5%	Inconnue
Prognostique			
Persistance des symptômes respiratoires	Commune	Commune	Commune
Persistance de l'hyperréactivité	Commune	Commune	Commune
Réponse aux corticoïdes inhalés	Inconnue	Pas définie	Inconnue

Adapté de Chan-Yeung M et al⁵

notamment des infections virales et du tabagisme. L'inflammation des voies aériennes se suit, et des symptômes de rhino conjonctivite peuvent précéder ceux d'asthme; après l'inflammation, s'installe une hyperréactivité bronchique et l'asthme professionnel se déclenche; une fois l'exposition terminée, et selon l'intensité, la durée de l'exposition, et de la gravité de l'asthme, ainsi le sujet aura un asthme persistant ou pas. Les corticoïdes inhalatoires ont une influence très positive sur l'évolution de l'asthme^{1,2,5,11,12,13,14,15,16,20}.

Dernièrement plusieurs travaux apportent quelques explications concernant les mécanismes des asthmes professionnels.

Slater et col¹⁹ ont démontré que la capacité de sensibilisation de la souris à l'allergène Hev b5, par l'instillation intranasale est augmentée par l'instillation concurrente de lipopolissaccharide. La présence de hauts niveaux de lipopolissaccharides bactériens des endotoxines a été reporté. Ainsi, les lipopolissaccharides peuvent être des immunoadjuvant importants pour le développement de l'allergie au latex et peut-être pour d'autres aeroallergènes.

Un travail de Wisnewski et col²³ montre que l'hexaméthylène di-isocyanate peut s'unir aux protéines humaines des cellules épithéliales et activer spécifiquement les monocytes du sang périphérique d'asmathiques sensibilisés. Ces données ouvrent la

porte à la possibilité que ces conjugués tiennent un rôle sur la pathogénese de l'asthme aux isocyanates.

Scheerens et col¹⁸ ont obtenu chez le rat de différentes réponses bronchiques et immunologiques au toluène di-isocyanate selon la durée des périodes d'exposition cutanée. Une exposition courte de 2 jours, suivie une semaine après d'une provocation nasale, n'a pas conduit à une production d'anticorps spécifiques. Au contraire, une exposition de 6 semaines, suivie d'une provocation nasal au bout d'une semaine conduisit à la production de ces anticorps. Les auteurs concluent qu'une exposition courte cause une réaction d'hypersensibilité retardé et une exposition prolongée, à une réponse IgE médié.

Le risque d'un sujet exposé souffrir d'asthme professionnel dépend de facteurs dépendants du sujet mais aussi de la nature et de l'intensité de l'exposition. L'exposition est un des facteur plus important facteurs du déclenchement d'un asthme professionnel. Ainsi, 40% des sujets souffrant d'asthme professionnel déclenchent l'asthme les 2 premiers années d'expositions et 20% le font après 10 années d'expositions.

Chez un sujet souffrant d'un asthme professionnel avec période de latente, la prévalence augmente avec l'intensité de l'exposition.

L'atopie⁷ et le tabagisme sont des facteurs importants pour les expositions à des agents à poids moléculaire élevé (asthme IgE dépendant); les boulangers atopiques, par exemple, ont un risque 16 fois supérieur aux non-atopiques. Par contre les non atopiques et les non fumeurs ont un risque accru pour souffrir d'asthme provoqué par les agents à faible poids moléculaire.

Les dernières années un nombre croissant d'associations entre le système HLA et l'asthme professionnel ont été décrites^{3,8}. Dans le futur ses données peuvent devenir un important moyen de sélection de travailleurs.

Le diagnostic d'asthme professionnel se pose en face d'un asthme et d'une histoire d'exposition en milieu professionnel et de l'évidence d'une relation entre le déclenchement des symptômes et l'exposition professionnelle et son amélioration avec le retrait.

L'investigation clinique est semblable à celle d'un asthme non professionnel. L'histoire clinique est un élément essentiel surtout en ce qui concerne l'histoire professionnelle: caractérisation du milieu de travail, des agents présents, de l'intensité et durée de l'exposition, de la période entre le début de l'exposition et des symptômes, etc. et surtout de l'existence ou non d'une relation entre les symptômes et de l'exposition et l'amélioration avec le retrait de l'exposition. La présence ou l'absence de facteurs de risque, tels que l'atopie et le tabagisme doit aussi être investiguée.

Il est important de démontrer la présence d'une obstruction bronchique réversible et/ou l'existence d'une hyperreactivité bronchique non spécifique. Une épreuve de provocation à l'histamine ou méthacholine positive traduit une évidence indirecte d'inflammation bronchique qui est considérée comme sensible et précoce pour le diagnostic d'un asthme professionnel²². Mais c'est l'épreuve de provocation spécifique qui est le vrai «gold standard» du diagnostic de l'asthme professionnel. Les risques de son exécution sont souvent la raison de son utilisation limitée. Un ans après le

retrait il y a une amélioration de la spirométrie et après 2 ans de l'hyperreactivité, ce qui fait que le diagnostic fonctionnel deux après la fin de l'exposition devient impossible.

L'évaluation allergologique a un rôle important en ce qui concerne les agents de haut poids moléculaire. Les mesures sériées du débit de pointe sont d'une grande utilité, pour démontrer l'existence d'une obstruction bronchique et sa relation avec l'exposition

Des travaux très récents ont évalué l'importance de quelques marqueurs de l'inflammation dans le diagnostic de l'asthme professionnel. Obata et al¹⁶ n'ont pas trouvé utile l'évaluation des éosinophiles des crachats et de l'oxide nitric exhalé chez des malades souffrant d'asthme provoqué par des substances de bas poids moléculaire. Par contre, Lemièrre et al⁹ ont trouvé une proportion très élevée d'éosinophiles et de protéine cationique éosinophilique chez des malades porteurs d'asthme professionnel.

Une fois le diagnostic d'asthme professionnel établi il est important de réduire le niveau de l'exposition soit en modifiant le milieu, soit en retirant le travailleur le plus tôt possible de son milieu de travail.

Le traitement pharmacologique est identique aux autres asthmes^{1,2,5,11,12,13,14,15,16,20}

Le pronostic de l'asthme professionnel dépend de la nature de l'agent, de la durée de l'exposition et des symptômes et de la gravité de l'asthme.

La plupart des asthme avec période de latence ne s'améliorent pas complètement même après plusieurs années du retrait de l'exposition. Il peut avoir un certain degré d'incapacité. L'hyperreactivité bronchique aussi peut se maintenir due à l'inflammation bronchique.

Si le sujet se maintient dans son lieu de travail, en contact avec le produit agressif, l'asthme va s'aggraver inévitablement et progressivement. Cinquante à 75% des travailleurs qui cessent l'exposition continuent à être symptomatiques et à avoir

une hyperréactivité bronchique, bien que pour la plupart se soit un asthme léger ou modéré.

Le retrait précoce augmente la probabilité de régression ainsi que la persistance aggrave l'asthme.

L'importance de la prévention est évidente. La prévention primaire a pour but réduire l'exposition professionnelle: l'élimination de l'agent, la modification des méthodes de procédure, éventuellement la substitution par des produits moins agressifs, etc. Elle doit être faite par une équipe de médecins, hygiénistes, ingénieurs, chimistes, etc. Des modifications des procès de fabrication de certains produits a permis de réduire leur agressivité et par conséquent l'occurrence d'asthme^{10,21}. La sélection des individus avant le début de l'activité professionnelle serait désirable, mais n'est pas possible. Même l'atopie ne doit pas servir comme méthode de sélection de travailleurs.

La prévention secondaire vise le diagnostic précoce; les travailleurs exposés doivent être surveillés régulièrement. Les travailleurs exposés à des agents à haut poids moléculaire ou doit régulièrement faire un dépistage de sensibilisation aux produits auxquels ils sont exposés et surveiller les travailleurs sensibilisés; si l'agent est de bas poids moléculaire, ils doivent régulièrement subir des questionnaires et des épreuves d'hyperréactivité bronchique.

La prévention tertiaire vise les travailleurs déjà atteint d'asthme professionnel. Ces travailleurs doivent être retirés et remplacés.

Nous avons vu à propos du diagnostic, que l'amélioration fonctionnelle se fait dans les deux années qui suivent la fin de l'exposition. On doit donc attendre 2 ans avant d'établir une compensation¹².

Notre groupe⁶ a fait une évaluation des procès cliniques des malades suivit en consultation de maladies respiratoires professionnels; nous avons trouvé 59 (19%) de sujets souffrant d'un asthme professionnel. Ils étaient majoritairement des males et fumeurs. Les bois, les isocyanates et d'autres produits chimiques furent les agents les plus fréquents.

En ce qui concerne les conditions d'exposition, 49 des patients avaient une exposition supérieur a 10 années, 42 n'utilisaient pas de masque de protection pendant le travail et 57 avaient une relation entre l'exposition professionnel et les symptômes.

La plupart des porteurs d'asthme professionnel n'étaient pas atopiques, avaient un syndrome obstructive ventilatoire et une hyperreactivité bronchique non-spécifique. Plus de 80% avaient réalisé des mesurments sériés du débit de pointe.

76,3% des travailleurs ou été retirés du milieu de travail; parmi ces travailleurs, 93,3% se sont améliorés mais 82,2% avaient encore besoin de médicaments pour leur asthme. 35,6% ont été reclassés et 37% ont été considérés comme porteurs d'une incapacité.

Nous avons actuellement en cours une étude prospective concernant l'hypersensibilité au latex chez les travailleurs de notre hôpital⁴.

Jusqu'à ce moment 147 travailleurs ont subit un interrogatoire et des testes de sensibilité cutanée. 37% des travailleurs essaient atopiques et 4% avaient une réaction cutanée positive au latex.

Parmi la population évaluée, on a diagnostiquer un asthme professionnel provoqué par l'utilisation de gants de latex.

Comme commentaires finales nous renforçons l'importance social et économique des maladies respiratoires professionnelles et particulier de l'asthme professionnel. Il faut absolument améliorer les bases de données nationales sur ces maladies, les méthodes de sélection des travailleurs, ainsi que les méthodes de diagnostic de ces asthmes, et de surveillance de ces travailleurs et des milieu de travail. La recherche concernant la compréhension des mécanismes des asthmes professionnels doit être une préoccupation.

BIBLIOGRAPHIE

1. BECKETT WS. Occupational respiratory diseases. N Eng J Med 2000; 342: 406-412.

2. BERNSTEIN IL et al. Asthma in the working place. New York: Marcel Dekker, 1993.
3. BIGNON JS, ARON Y, LY JU, KOPFERSCHMIT MC, GARNIER R, MAPP C et al. HLA class II alleles in isocyanate-induced asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 149: 71-75.
4. CARVALHO F, TRINDADE M, CONDE T, FERNANDES M, GOMES MJM. *Allergy* 2000; 55(suppl. 63): 162.
5. CHAN-YEUNG M, MALO J-L. *N Eng J Med* 1995; 333: 107-112.
6. COUTINHO A, FELICIANO A, FERNANDES M, DIAS F, GOMES MJM. *Jornal de Pneumologia* 2000; 26: (supl.3).
7. HEEDERIK D, VENABLES KM, MALMBERG P, HOLLANDER A, KARLSSON A-S, RENSTROM A, DOEKES G, NIEUWENHIJSEN M, GORDON S. Exposure-response relationships for work-related sensitization in workers exposed to rat urinay allergens: results from a pooled study. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 678-684.
8. HORNE C, QUINTANA P.J.E, KEOWN P.A, DIMICHAWARD H, CHAN-YEUNG. Distribution of DRB1 and DQB1 HLA class II alleles in occupational asthma due to western red cedar. *Eur Respir J* 2000; 911-914.
9. LEMIERE C, PIZZICHINI MMM, BALBIKSSOON R, CLELLAND L, EFTHIMIADIS A, O'SHAUGHNESSY D, DOLOVICH J, HARGREAVE FE. Diagnosing occupational asthma: use of induced sputum. *Eur Respir J* 1999; 13: 482-488.
10. LISS GM, KOMINSKY JR, GALLAGHER JS, MELIUS J, BROOKS SM, BERNSTEIN IL. Failure of enzyme encapsulation to prevent sensitization of workers in the dry bleach industry. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 348-355.
11. LOMBARDO LJ, BALMES JR. Occupational asthma: a review. *Environmental J Health Perspectives* 2000; 108 (Suppl 4): 697-703.
12. MALO JL, GAUTRIN D, LEMIERE C, CARTIER A. Asthme professionnel avec et sans période de latence. *Encycl Méd Chir Pneumologie* 2000; 6-039-V-10: 7p.
13. MALO J-L, CHAN-YEUNG M. Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 317.
14. MAPP CE, SAETTE M, MAESTRELL P, FABBRI L. Occupational asthma. *Eur Resp Mon* 1999; 11: 255.
15. NEWMAN LS. Occupational Asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 16 (4): 621.
16. OBATA H, DITTRIKC H, 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.
17. RABATIN JT, COWL CT. A guide to the diagnosis and treatment of occupational asthma *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 633-640.
18. SCHEERENS H, BUCKLEY TL, MUIS TL, GARSSEN J, DORMANS I, NIUKAMP FP, LOVEREN HV. Long-term topical exposure to toluene diisocyanate in mice leads to antibody production and in vivo airway hyperresponsiveness three hours after intranasal challenge. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 159: 1074-1080.
19. SLATER JE, PAUPOR EJ, ELWELL MR, TRUSCOTT W. Lipopolysaccharide augments IgG and IgE responses of mice to the latex allergen HEV b5. *J Allergy Clin Immunol* 199; 102: 977-983.
20. TARLO SM. Recent advances in occupational asthma. *Current Op in Pulm Med* 2000; 145: 2000.
21. TARLO SM, SUSSMAN G, CONTALA A, SWANSON M. Control of airborne latex by the use of powder-free latex gloves. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 985-989.
22. VANDERPLASM O, DELWICHE JP, JAMART J, VAN DE MEYERD. Increase in non-specific bronchial hyperresponsiveness as an early marker of bronchial response to occupational agents during specific inhalation challenges. *Thorax* 1996; 5: 472-478.
23. WISNEWSKI AV, LEMUS R, KAROL MH, REDLICH CA. Isocyanate-conjugated human lung epithelial cell proteins: a link between exposure and asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 341-347.