

La publication de cet éditorial est associée à la mise en ligne complémentaire, dans la section du site internet de la Société de Pneumologie de Langue Française (www.splf.org) consacrée à la *Revue des Maladies Respiratoires*, du questionnaire de déclaration des asthmes professionnels établi par l'Observatoire National des Asthmes Professionnels.

Pour accéder au dépôt électronique de données complémentaires de la *Revue* :

<http://www.splf.org/bbo/revues-articles/RMR/depotElectronique/depot.htm>

Pour accéder au complément spécifique de cet article :

http://www.splf.org/bbo/revues-articles/RMR/depotElectronique/2002-053_Pauli/Pauli2002.htm

Investigations diagnostiques de l'asthme professionnel : nécessité et limites

The need for and limits of diagnostic tests for professional asthma

G. PAULI (1), J.-C. BESSOT (1), D. VERVLOET (2), J. AMEILLE (3)

(1) Service de Pneumologie, Hôpital Lyautey, Strasbourg

(2) Service de Pneumo-Allergologie, Hôpital Sainte-Marguerite, Marseille

(3) Service de Pathologie Professionnelle, Hôpital Raymond-Poincaré, Garches.

L'asthme professionnel est devenu la plus fréquente des maladies respiratoires professionnelles dans les pays industrialisés ; l'estimation précise du nombre d'asthmatiques ayant un asthme d'origine professionnelle est cependant difficile. Dans l'étude de Blanc *et coll.* [1] reposant sur une analyse exhaustive de la littérature pour la période 1966-1999, la médiane du risque attribuable à des facteurs professionnels dans l'asthme de l'adulte est de 9 %. Une étude finlandaise récente a même évalué la fraction d'asthme attribuable au travail à 29 % chez l'homme et 17 % chez la femme [2]. De toute évidence les statistiques publiées en France par la Sécurité sociale concernant les asthmes professionnels indemnisés — 200 à 250 cas par an — donnent un reflet très infidèle de l'importance de cette maladie [3]. Il en est de même, mais à un degré moindre, pour l'Observatoire National des Asthmes Professionnels (ONAP) puisque celui-ci repose sur le signalement volontaire donc non obligatoire des cas incidents par un réseau de médecins (formulaire accessible par internet sur le site de la Société de Pneumologie de Langue Française, <http://www.splf.org/bbo/>

[revues-articles/RMR/depotElectronique/2002-053_Pauli/Pauli2002.htm](http://www.splf.org/bbo/revues-articles/RMR/depotElectronique/2002-053_Pauli/Pauli2002.htm)). En 1997, 559 cas ont été néanmoins signalés à l'ONAP, soit une incidence de 25 par million de travailleurs [4]. Il existe une réelle difficulté à différencier les nouveaux cas d'asthme professionnel et les exacerbations d'asthme pré-existant. Le bilan étiologique s'avère indispensable et la multiplicité des étiologies possibles doit faire adapter à chaque cas les différents moyens diagnostiques. Une étude critique des avantages et des limites de ces investigations diagnostiques, telle qu'elle est effectuée par Vandenplas *et coll.* dans ce numéro de la *Revue des Maladies Respiratoires* [5], est particulièrement utile pour les pneumologues prenant en charge le diagnostic, la reconnaissance et les conséquences socio-professionnelles de l'asthme professionnel.

La majorité des asthmes professionnels relèvent de mécanismes immunologiques (IgE médiés ou non). Une minorité est la conséquence de l'inhalation d'agents irritants et l'appellation de syndrome d'irritation bronchique a été proposée pour les décrire [6]. Dans cette entité sont désormais inclus les asthmes sans période de latence survenant après exposition à des gaz, des vapeurs ou des fumées à haute concentration (Reactive Airways Dysfunction Syndrome ou RADS), mais aussi les asthmes consécutifs à des inhalations répétées de faibles concentrations d'agents irritants. Du point de vue clinique, l'asthme professionnel et le syndrome d'irritation des bronches peuvent se confondre, les résultats des explorations fonctionnelles peuvent aussi ne pas les différen-

Tirés à part : G. PAULI, Service de Pneumologie, Hôpital Lyautey, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, BP 426, 67091 Strasbourg Cedex.

e-mail : Gabrielle.Pauli@chru-strasbourg.fr

Réception version princeps à la Revue : 02.04.2002.
Acceptation définitive : 9.04.2002.

cier, et l'hyperréactivité bronchique non spécifique est présente dans l'asthme professionnel aussi bien que dans le syndrome d'irritation bronchique. La pertinence diagnostique des épreuves fonctionnelles et des tests pharmacodynamiques n'a été que rarement étudiée en dehors de l'étude de Gautrin *et coll.* [7] qui a montré que la réversibilité après inhalation de β 2-mimétiques était moins importante dans le syndrome d'irritation bronchique que dans l'asthme professionnel.

Quels que soient les mécanismes qui sous tendent l'asthme professionnel, l'interrogatoire reste la première et indispensable étape de l'arbre décisionnel permettant de programmer les investigations complémentaires. L'interrogatoire a cependant des limites, sa sensibilité est en général acceptable, mais sa spécificité est faible [8] et l'on ne dispose pas de questionnaire spécifique validé [9].

Les limites de l'interrogatoire sont liées à différents facteurs : absence d'appréciation objective des symptômes, le malade pouvant minimiser ou au contraire exagérer ses plaintes, atypie de la symptomatologie (toux précédant l'asthme non prise en compte), chronologie atypique, difficultés à relier les symptômes à un agent étiologique précis en cas d'exposition intermittente. Il faut souligner que la rentabilité du diagnostic est améliorée lorsque la prise en charge du patient suspect d'asthme professionnel est effectuée par un clinicien spécialisé dans le domaine de l'asthme professionnel, entraîné à l'interrogatoire de ce type de patients ainsi qu'aux prises de contact avec les différents intervenants de l'asthme professionnel (médecins du travail en particulier).

Il était intéressant comme l'ont fait Vandenplas *et coll.* [10] pour la première fois, de déterminer des valeurs prédictives positives et négatives de l'interrogatoire dans l'asthme professionnel au latex. Cependant, le choix de prendre en compte exclusivement la positivité du test de provocation bronchique spécifique comme preuve du diagnostic d'asthme professionnel, peut exposer à des erreurs. Un test de provocation bronchique spécifique peut être faussement négatif pour différentes raisons : l'agent testé n'est pas celui qui est réellement impliqué ou encore l'agent responsable est bien utilisé pour le test, mais sa concentration et/ou la durée d'exposition sont insuffisantes. De plus, l'absence de chute des débits expiratoires après un test de provocation bronchique spécifique ne permet pas de conclure à la négativité du test s'il existe par ailleurs une augmentation significative de la réactivité bronchique non spécifique [11].

Les investigations diagnostiques complémentaires sont nombreuses et font l'objet d'un consensus de fait rapporté dans différents ouvrages ou revues générales spécialisées [5, 9, 12, 13]. Cependant, l'enquête ONAP en France [4] comme l'enquête SHIELD [14] en Angleterre ont montré que le recours à certains examens complémentaires reconnus comme indispensables, en particulier la mesure séquentielle du débit expiratoire de pointe en période de travail et de congés, n'était effectuée respectivement que dans 46 % et 50 % des cas lorsque la prise en charge était faite par des pneumologues. Ces deux enquêtes ont aussi montré que le recours au test de provocation bronchique spécifique était

encore plus rare (dans 11 % des cas dans l'étude française et dans 10 à 12 % des cas dans l'étude anglaise). Ces taux faibles en France peuvent s'expliquer par le système législatif de notre pays qui contrairement au système canadien [13] ne nécessite pas l'apport de la preuve étiologique notamment par le test de provocation bronchique spécifique. Dans l'étude ONAP [4], certains tests ont été effectués avec une plus grande fréquence : la mesure de l'hyperréactivité bronchique non spécifique dans 53 % des cas et le bilan immunologique par tests cutanés ou dosages des IgE sériques spécifiques dans 45 % des cas. Il était également intéressant de noter que ces tests, lorsqu'ils étaient réalisés, étaient positifs dans les 2/3 des cas.

Compte tenu de leur apport éventuel au diagnostic d'un asthme professionnel, il paraît indispensable de connaître les limites de ces différentes investigations. Vandenplas *et coll.* [5] en font une étude critique et le travail rapporté par de Hauteclouque *et coll.* [15] concernant l'asthme professionnel aux métaux durs montre l'intérêt du test de provocation bronchique avec surveillance immédiate et retardée. Ce travail montre également l'importance des tests de provocation bronchique lorsque les mécanismes IgE ne sont pas en cause ou lorsque les méthodes de dosage *in vitro* des IgE ne sont pas disponibles. Il faut aussi souligner que les tests de provocation réalistes ne permettent pas toujours d'identifier l'agent réellement responsable, ainsi dans l'article de Hauteclouque *et coll.* [14], il n'a pas été possible de distinguer la responsabilité du nickel, du chrome ou du cobalt, ces métaux faisant partie de la poudre manipulée au cours du test de provocation bronchique réaliste. Dans le cas de cet asthme aux métaux durs, le lavage bronchoalvéolaire et les patch-tests ne font pas partie des investigations habituelles de l'asthme professionnel. Ils pourraient n'être pour l'un que le témoin d'une exposition et pour l'autre que le stigmate d'une réaction immunologique à médiation cellulaire.

Dans la démarche diagnostique classique, la première étape est souvent constituée par des mesures du DEP portant à la fois sur les périodes d'activité et de congés. Vandenplas *et coll.* [5] en soulignent les inconvénients multiples : biais dus à l'enregistrement par le patient lui-même, non identification de l'agent responsable, difficultés de faire effectuer une mesure de l'obstruction bronchique par des professionnels de santé sur les lieux du travail (DEP et spirométrie). Cependant, l'équipe de Burge [16] a prôné récemment un système assisté par ordinateur et estime que des mesures répétées du débit expiratoire de pointe peuvent souvent aider le clinicien à prendre une décision.

Les investigations immunologiques ont également leurs limites ; elles ne peuvent être mises en œuvre que pour des protéines ou des glycoprotéines d'origine animale ou végétale en dehors de rares exceptions concernant des substances chimiques de faible poids moléculaire comme la chloramine T par exemple. La positivité des tests cutanés et/ou des IgE spécifiques signifie qu'il y a une sensibilisation mais ne donne pas la preuve que les symptômes respiratoires observés sont liés à cette sensibilisation. Ceci est encore plus vrai pour les patch-tests ; les sensibilisations détectées par ce type de tests

méritent comme dans d'autres pathologies telles que les allergies alimentaires, d'être confrontées à d'autres tests qui affirment le diagnostic positif. Vandenplas [5] accorde une valeur prédictive négative proche de 100 % aux tests immunologiques IgE médiés, ce qui paraît proche de la réalité à condition qu'il s'agisse d'une substance de haut poids moléculaire et qu'elle ait été correctement identifiée parmi les substances présentes dans l'environnement professionnel.

L'étalon-or du diagnostic étiologique de l'asthme professionnel est pour la plupart des auteurs le test de provocation spécifique en connaissant les difficultés de sa réalisation pratique, la possibilité de faux positifs et de faux négatifs, l'absence de standardisation pour la plupart des substances potentiellement responsables d'asthme professionnel. Il faut en outre souligner la difficulté à obtenir de véritables courbes dose-réponse en utilisant l'agent sous sa forme réellement inhalée. En dehors des substances gazeuses telles que le formaldéhyde et les isocyanates [17], des quantifications de farines inhalées ont été réalisées dans l'asthme du boulanger [18]. Ces méthodes quantifiées permettraient d'apprécier le spectre des réactivités bronchiques à l'agent professionnel incriminé dans une population atteinte de ce type d'asthme.

En conclusion, les limites des différents moyens utilisables pour le diagnostic de l'asthme professionnel soulignent la difficulté d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic avec un seul test ; il est en effet nécessaire de rassembler un nombre suffisant d'arguments concordants en procédant par étapes successives.

Références

- BLANC PD, TOREN K : How much adult asthma can be attributed to occupational factors. *Am J Med* 1999;107:580-7.
- KARJALAINEN A, KURPPA K, MARTIKAINEN K, KARJALAINEN J : Works is related to a substantial portion of adult-onset asthma incidence in the Finnish population. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:565-8.
- AMEILLE J : Les asthmes professionnels : données épidémiologiques et résultats de l'enquête nationale. *Arch Mal Prof* 1996; 57:75-7.
- KOPFERSCHMITT-KUBLER MC, AMEILLE J, POPIN E, CALASTRENG-CRINQUAND A, VERVLOET D, BAYEUX-DUNGLAS MC, PAULI G and members of Observatoire National de Asthmes Professionnels Group : Occupational asthma in France : a 1-yr report of the Observatoire National de Asthmes Professionnels project. *Eur Respir J* 2002;19:84-9.
- VANDENPLAS O, LARBANOIS A, DELWICHE JP : Approches diagnostiques de l'asthme professionnel. *Rev Mal Respir* 2002 ; 19:334-40.
- LEMIERE C, KOPFERSCHMITT-KUBLER MC : Syndrome d'irritation bronchique. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001;41:294-300.
- GAUTRIN D, BOULET L-P, BOUTET M, DUGAS M, BHERER L, L'ARCHEVEQUE J, LAVIOLETTE M, COTE J, MALO JL : Is reactive airways dysfunction syndrome (RADS) a variant of occupational asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:12-22.
- 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: 528-32.
- BERNSTEIN DI : Clinical assessment and management of occupational asthma. In: Bernstein IL, Chan Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, Ed. *Asthma in the workplace*, 1999, Marcel Dekker, New York, Basel, pp 145-57.
- VANDENPLAS O, BINARD-VAN CANGH F, BRUMAGNE A, CARROYER JM, THIMPONT J, SOHY C, LARBANOIS A, JAMART J : Occupational asthma in symptomatic workers exposed to natural rubber latex: evaluation of diagnostic procedures. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:542-7.
- KOPFERSCHMITT-KUBLER MC, FROSSARD N, ROHDE G, PAULI G : Increase in non specific bronchial hyperresponsiveness without specific response to isocyanate in isocyanate-induced asthma: a pilot study. *Respir Med* 1998;92:1093-8.
- PAULI G, BESSOT JC, KOPFERSCHMITT-KUBLER MC, POPIN E : Démarches diagnostiques. In JC Bessot, G. Pauli. *L'asthme professionnel* 1999, Margaux Orange Ed. Paris, pp 127-43.
- MALO JL, CHAN YEUNG M : Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:317-28.
- GANNON PFG, BURGE PS : The SHIELD scheme in the West Midlands Region United Kingdom. *Br J Ind Med* 1993;50: 791-6.
- DE HAUTECLOCQUE C, MORISSET M, KANNY G, KOHLER C, MOUGET B, MONERET-VAUTRIN DA : Asthme professionnel par hypersensibilité aux métaux durs. *Rev Mal Respir* 2002;19: 363-5.
- GANNON PFG, NEWTON DT, BELCHER J, PANTIN CFA, BURGE PS : Development of OASYS-2, a system for the analysis of serial measurement of peak expiratory flow in workers with suspected occupational asthma. *Thorax* 1996;51:484-9.
- KOPFERSCHMITT-KUBLER MC, PAULI G : Tests de provocation bronchiques spécifiques in J.C. Bessot, G. Pauli. *L'asthme professionnel*, 1999, Margaux Orange Ed. Paris, pp 91-105.
- CHOUDAT D, FABRIES JF, MARTIN JC, VILLETTE C, TABKA F, DESSANGES JF, DALL AVA J, CONSO F : Quantification of the dose of inhaled flour: relation with nonspecific bronchial and immunological reactivities. *Eur Respir J* 1999;14:328-34.