

Université de Montréal

Évaluation multidimensionnelle des séquelles dues à l'asthme professionnel

par

Mona-Rita YACOUB

Unité académique: Département de Médecine

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise  
en Sciences Biomédicales,  
option Recherche Clinique

Août 2006

© Mona-Rita Yacoub, 2006





## AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

## NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Évaluation multidimensionnelle des séquelles dues à l'asthme professionnel

présentée par :  
Mona-Rita YACOUB

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes:

Robert Amyot, président-rapporteur  
Jean-Luc Malo, directeur de recherche  
Catherine Lemièrre, co-directeur  
Marc Desmeules, membre du jury

## RÉSUMÉ

Les sujets atteints d'asthme professionnel (AP) présentent souvent des séquelles permanentes même après la fin de l'exposition à l'agent causal. La détermination de la déficience et de l'incapacité chez ces individus devrait être multifactorielle et inclure différents paramètres. But : considérer si : 1) la détermination de l'inflammation dans l'expectoration induite se rapporte au degré de déficience; 2) l'utilisation de questionnaires concernant la qualité de vie et les aspects psychologiques enrichit l'évaluation de l'incapacité. Sujets et méthodes : 40 sujets ayant reçu un diagnostic d'AP ont été évalués prospectivement au moins deux ans après la fin de l'exposition à l'agent causal afin de déterminer leur déficience/incapacité permanentes. La déficience a été déterminée selon les paramètres suivants : 1) le besoin de médicaments pour obtenir la maîtrise de l'asthme; 2) la sévérité de l'asthme; 3) le calibre bronchique et la réactivité bronchique non- spécifique; 4) le degré d'inflammation bronchique dans l'expectoration induite. L'incapacité a été déterminée selon : 1) le score de qualité de vie et 2) le niveau de détresse psychologique rapportée par le patient. Résultats : la réactivité et l'inflammation bronchiques se sont améliorées de façon significative entre le moment du diagnostic et la présente évaluation. Un pourcentage d'éosinophiles  $\geq 2$  et de neutrophiles  $\geq 60$  sont présents chez 8 (20%) et 12 (30%) des sujets respectivement, et représentent l'unique paramètre altéré chez 10% des sujets évalués. La qualité de vie des sujets est modérément affectée et un impact psychologique significatif est également documenté. Conclusions : dans le contexte de l'évaluation des sujets atteints d'AP après le retrait de l'exposition, la prise en considération des séquelles inflammatoires et psychologiques est pertinente pour la détermination intégrale de la déficience et de l'incapacité résiduelles.

Mots clé : asthme professionnel ; déficience/incapacité ; inflammation ; qualité de vie ; stress psychologique.

## ABSTRACT

Subjects with occupational asthma (OA) are often left with permanent sequel after removal from exposure to the causal agent. Assessing impairment/disability in these subjects should be multifactorial and utilize a diversity of tools. Aims: To examine whether: 1) the assessment of inflammation in induced sputum is relevant to the degree of impairment; and 2) the use of questionnaires on quality of life and psychological factors can bring useful information to the evaluation of disability. Subjects and methods: 40 subjects were prospectively assessed for permanent impairment/disability due to OA two years after cessation of exposure. Impairment was assessed according to the following: 1) need for medication to control asthma; 2) the degree of asthma severity; 3) airway caliber and responsiveness; and 4) the degree of inflammation in induced sputum. Disability was assessed according to quality of life scores and levels of self-reported psychological distress. Results: There was a significant improvement in airway responsiveness and inflammation from the time of diagnosis to the present assessment. Sputum eosinophils  $\geq 2\%$  and neutrophils  $> 60\%$  were present in 8 (20%) and 12 (30%) of subjects, one or the other feature being the only abnormalities in 10% of subjects. Quality of life was moderately affected and a moderate psychological impact was also documented. Conclusion: In the assessment of subjects with OA after removal from exposure, information on persistent airway inflammation and psychological impacts are relevant to the assessment of impairment/disability.

Key-words: occupational asthma; impairment/disability; inflammation; quality of life; psychological stress.

## TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	p1
I- L'asthme et le travail: généralités.....	p2
1- Définitions.....	p2
a- L'asthme.....	p2
b- L'asthme et le travail et l'asthme professionnel.....	p3
2- Diagnostic.....	p8
a- Anamnèse.....	p8
b- Tests immunologiques.....	p9
c- Tests de fonction respiratoire.....	p11
d- Mesure de l'inflammation bronchique.....	p15
3- Ampleur du problème et population cible.....	p22
a- Études de population générale.....	p23
b- Projets sentinelles de surveillance.....	p24
c- Études transversales dans des populations à risque.....	p27
d- Statistiques médico-légales.....	p28
e- Fréquence dans des populations asthmatiques qui consultent en cliniques externes.....	p29
4- Aspects médico-légaux.....	p30

II- Les séquelles.....	p34
1- Séquelles : quelques définitions : séquelles, déficience et incapacité.....	p34
2- Gestion des accidents et des maladies professionnels au Québec.....	p36
III- Le devenir fonctionnel, inflammatoire, clinique et psycho-socio-économique des personnes atteintes d'AP.....	p39
1- Aspect fonctionnel.....	p39
2- Aspect inflammatoire.....	p41
3- Aspect clinique.....	p45
4- État socio-économique.....	p48
5- Impact psychologique.....	p51
6- Impact sur la qualité de vie .....	p52
IV- Les barèmes.....	p55



1- Définitions.....	p55
2- La conception d'un barème .....	p55
a- Le «Pourquoi».....	p55
b- Le «Quoi».....	p56
c- Le «Combien».....	p56
d- Le «Quand».....	p.57
e- Le «Comment».....	p57
3- L'appareil respiratoire, en particulier l'asthme professionnel.....	p58
a- Sévérité de l'asthme et des séquelles de l'AP.....	p58
b- Les différents barèmes.....	p64
VI- Article.....	p70
VII- Discussion.....	p96
VIII- Sources documentaires.....	I.
IX- Annexes.....	XVI
1- Questionnaire sur l'asthme et la qualité de vie	
2- Questionnaire de bien-être personnel	
3- Questionnaire psychologique de Millon	

## LISTE DES TABLEAUX

- I - Liste des agents causant de l'asthme professionnel.
- II – Classification de la réponse au test à la méthacholine selon l'ATS.
- III - Principaux agents responsables (%) dans les programmes de surveillance de l'asthme professionnel dans six pays (d'après Meredith et Ameille).
- IV - Cas de maladies professionnelles pulmonaires reconnues par la CSST entre 1988 et 2003 au Québec.
- V - Liste des agents responsables de l'asthme professionnel entre 1988 et 2003.
- VI- Définitions et interprétations de la déficience et de l'incapacité.
- VII - Pourcentage de sujets chez lesquels persiste l'HRB selon l'agent causal après la fin de l'exposition.
- VIII - Pourcentage de sujets qui continuent à présenter des symptômes d'asthme après l'interruption de l'exposition professionnelle.
- IX - Classification de la sévérité de l'asthme (national asthma education and prevention program 1997).
- X - Classification de la sévérité de l'asthme (National Asthma Campaign).
- XI - American Thoracic Society scale.
- XII- Impairment Classification for Asthma Severity.
- XIII - Impairment Rating for Asthma.

## LISTE DES FIGURES

- 1- Représentation d'une ramification bronchiolaire chez un individu normal et chez un asthmatique en phase bronchospastique.
- 2- L'asthme relié au travail et ses variantes.
- 3- Tests cutanés d'allergie positifs.
- 4- NIOX MINO™.
- 5- Aperçu du guide officiel concernant la prise en charge des victimes d'accidents du travail et des maladies professionnelles par la Commission de la Santé et de la Sécurité du Travail (C.S.S.T.) (Régime québécois de sécurité sociale, 2004).
- 6- Paramètres pris en considération dans le barème québécois.
- 7- Barème pour la détermination des séquelles dues à l'asthme professionnel.

## **LISTE DES SIGLES ET DES ABBRÉVIATIONS**

AMA = American Medical Association

AP = Asthme professionnel

BDT = Bronchodilatateur

Br Eos = Bronchite éosinophilique

BTS = British Thoracic Society

Celule Th= Cellule T helper

CP<sub>20</sub> = Concentration de provocation de methacholine causant la chute de 20% du volume expiratoire maximum en une seconde (VEMS)

CSI = corticostéroïde inhalé

CSST = Commission de la santé et de la sécurité du travail

CVF = Capacité vitale forcée

DAP = Déficit anatomo-physiologique

DEP = Débit expiratoire de pointe

EI= Expectoration induite

eNO = Fraction d'oxyde nitrique dans l'air expiré

IB= Inflammation bronchique

IgE= Immunoglobulines E

IRR = Indemnité de remplacement du revenu

OB = Obstruction bronchique

HRB = Hyperréactivité bronchique

IC = Intervalle de confiance

INAIL: Istituto nazionale per l'assicurazione contro gli infortuni sul lavoro (organisme qui s'occupe de la gestion des maladies professionnelles EN Italie)

IT = Indice de Tiffeneau

NO = oxyde nitrique

OASYS-2 = Occupation Asthma System

ONAP = Observatoire national des asthmes professionnels

PRIOR = Programma per la sorveglianza dei rischi occupazionali nella Regione  
(Programme piémontais de surveillance des risques professionnels)

RADS = Reactive airways dysfunction syndrome

RAST = Radioallergosorbent test

SENSOR = Sentinel Event Notification Systems for Occupational Risks

SHE(O) = Sentinel Health Events (Occupational)

SIB= Syndrome d'irritation des bronches

SWORD = Surveillance of work-related and occupational respiratory disease

TPBS= Test de provocation bronchique spécifique

UI/l= Unité internationale par litre

VEMS = Volume expiratoire maximum en une seconde

*À mon cher papa*

## REMERCIEMENTS

Je voudrais tout d'abord remercier Dr Jean-Luc Malo, qui m'a suivie de très près et a illuminé tout mon parcours académique et professionnel. Son approche à la fois critique et encourageante m'a permis de m'épanouir autant du point de vue de mes connaissances scientifiques que de celui de la méthode qui permet de rejoindre un objectif scientifique important. J'ai eu la chance de pouvoir avoir une supervision constante, à la fois méticuleuse et délicate, par un Maître dans la matière, et j'en suis donc profondément reconnaissante.

Je tenais également à remercier Dr Catherine Lemièrre, qui grâce à son expertise a stimulé mon cheminement et mon intérêt dans le champs de l'inflammation bronchique.

Je remercie également tous les autres membres qui ont participé de façon active à l'étude: Dr Gaston Ostiguy, Dr Kim Lavoie, Dr Heberto Ghezzi, Mme Sylvie Daigle, M. Guillaume Lacoste, Mme Jocelyne L'Archevêque, M. Leo Cicora et Mme Marie-Josée Provencher. L'aspect multidisciplinaire de cette équipe fort dynamique en fait le point fort: l'union de la force de chacun a porté à la richesse de l'étude et surtout m'a appris combien il est important de profiter de l'expertise de chacun pour enrichir son propre bagage scientifique et humain jour après jour. La Force du groupe est inestimable et sans égal.

D'autres membres de l'équipe de l'Hôpital du Sacré-Coeur ont marqué mon parcours. J'ai eu la chance de pouvoir rencontrer et discuter avec des personnes qui m'ont touchée à travers leur gentillesse, leur disponibilité, leurs conseils et leur expertise. Je voudrais donc exprimer ma sincère gratitude au Dr Maghni et à Dr Gautrin.

Cette expérience a été une parenthèse durant ma résidence en Allergologie et Immunologie Clinique que j'effectue à Pavia en Italie. Je ne peux omettre de remercier Dr Gianna

Moscato, sans laquelle cette magnifique expérience n'aurait pu avoir lieu. En plus d'avoir stimulé mon intérêt dans le domaine de l'asthme professionnel et de la recherche clinique, elle a cru en mes capacités et elle a su apprécier mon enthousiasme envers la connaissance et le progrès. Je la remercie donc infiniment pour tout ce qu'elle m'a appris et pour la confiance qu'elle me témoigne jour après jour.

Je terminerai ces remerciements en citant les personnes qui m'ont soutenue chaque jour de cette expérience grâce à leur profonde affection. Ces remerciements s'adressent aux êtres chers à mon coeur: à ma famille, en particulier à mon père, ma mère et ma soeur, à Pierluigi, et à des amis très spéciaux que j'ai eu la chance de rencontrer durant mon passage au Québec: Sylvie, Bruno, Sherley, Yann, Marie-Eve, Patricia, François et Marie-Hélène.

Deux années inoubliables...



## INTRODUCTION

Une fois le diagnostic d'asthme professionnel (AP) posé, l'attitude idéale consiste à éloigner le travailleur de l'agent qui a causé la maladie. Cette personne devrait être considérée non admissible pour ce travail ou pour tout autre travail qui implique l'exposition à l'agent causal de l'AP de façon permanente. Cette attitude empêche la détérioration respiratoire du travailleur qui survient s'il continue à être exposé<sup>1, 2</sup>. Une indemnisation à court terme et un programme de réadaptation devraient être proposés au travailleur atteint d'AP afin de lui permettre de trouver un nouveau travail ou d'apprendre une nouvelle profession. L'AP peut laisser des séquelles permanentes<sup>3, 4</sup> même après la fin de l'exposition à l'agent causal. La majorité des sujets atteints d'AP continue à présenter des symptômes d'asthme même plusieurs années après l'éloignement de l'agent causal et continuent à avoir besoin de médicaments anti-asthmiques. Plusieurs études de suivi ont démontré que l'obstruction bronchique (OB) et l'hyperréactivité bronchique (HRB) persistent chez les travailleurs atteints d'AP même après la fin de l'exposition. L'HRB s'améliore principalement durant les deux premières années après la fin de l'exposition<sup>5</sup>, bien que l'amélioration persiste ultérieurement mais plus lentement<sup>6</sup>.

Des échelles permettant de déterminer le degré d'incapacité respiratoire ont été proposées. La détermination doit être effectuée quand l'asthme est relativement stable. Des critères ont été proposés: 1) cliniques: type et dose de médicaments utilisés (bronchodilatateur, corticostéroïdes inhalés); 2) fonctionnels: degré d'OB et d'HRB. Ces échelles ne prennent pas en considération l'inflammation bronchique (IB) résiduelle. La détermination de l'IB à travers l'analyse de l'expectoration induite<sup>7</sup> (EI) ou de l'air expiré<sup>8</sup> a été proposée dans l'investigation de l'AP. De plus, plusieurs cas de bronchites éosinophiliques professionnelles ont été décrits utilisant la méthode de l'EI. L'IB est fréquemment présente même après l'arrêt de l'exposition à l'agent causal et a été récemment documentée chez 18 % des sujets atteints d'AP recrutés neuf ans environ après le diagnostic<sup>9</sup>. Des études démontrent que l'IB peut être présente chez des sujets qui ont un calibre bronchique normal et sans HRB<sup>10</sup>.

## I- L'asthme et le travail : généralités

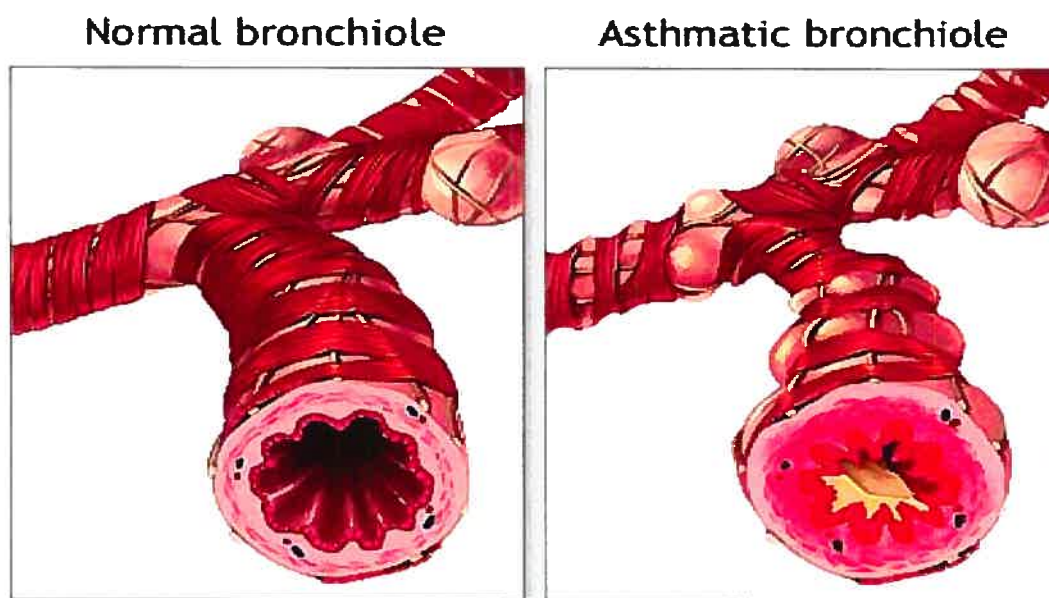
### 1- Définitions

#### a- L'asthme

L'asthme représente une affection chronique des bronches atteintes d'inflammation et de changements structuraux appelés « remodelage »<sup>11</sup>. Chez les individus susceptibles, cette atteinte cause la récurrence d'épisodes de sifflements, d'essoufflement, d'oppression thoracique et de toux surtout durant la nuit et/ou tôt le matin lorsque l'asthme est instable. Ces symptômes sont généralement associés à une limitation variable du débit aérien qui est au moins partiellement réversible spontanément ou avec un traitement. L'atteinte bronchique cause également une augmentation de la réactivité bronchique à une variété de stimulus.

Du point de vue anatomo-pathologique, l'asthme est caractérisé par :

- Un spasme du muscle lisse bronchique.
- Une inflammation, caractérisée par une infiltration cellulaire, où dominent les polynucléaires éosinophiles aux côtés desquels on trouve des polynucléaires neutrophiles, des lymphocytes et des monocytes.
- Une hypersécrétion de mucus et une hypertrophie des glandes à mucus. Cette hypersécrétion participe à la formation des bouchons muqueux obstruant les bronches.
- Des lésions de l'épithélium bronchique conduisant à une mise à nu de la membrane basale et des terminaisons nerveuses sensibles à l'irritation et à une facilitation de la pénétration des allergènes et des agents irritants nocifs.
- Un passage à la chronicité lorsque les crises se succèdent : les modifications au sein de l'épithélium bronchique deviennent alors irréversibles et l'on parle de remodelage de la paroi bronchique.



ADAM

**Figure 1 : Représentation d'une ramification bronchique chez un individu normal et chez un asthmatique en phase bronchospastique**

#### b- L'asthme et le travail, et l'asthme professionnel

Selon la classification standard du SENSOR (Sentinel Event Notification Systems for Occupational Risks), si une personne présente de l'asthme et si ses symptômes présentent une temporalité avec le travail, alors cette personne présente de l'asthme relié au travail. L'asthme relié au travail peut être subdivisé en asthme causé par le travail ou asthme professionnel (AP) et en asthme aggravé par le travail; les sujets asthmatiques peuvent en effet présenter une aggravation d'un asthme préexistant ou concomitant comme résultat de l'exposition à des facteurs non spécifiques comme les excès de température, l'effort ou l'exposition à des irritants générés à des concentrations apparemment acceptables. Dans ce cas, à la différence de l'AP, aucune nouvelle sensibilisation n'a lieu. Cette condition est souvent retrouvée chez des sujets chez lesquels on a exclu l'AP par des tests objectifs.

Toutes les définitions de l'AP présentent un point en commun : elles précisent qu'il doit exister une relation CAUSALE entre l'exposition spécifique dans le lieu de travail et l'asthme et/ou que l'agent doit être spécifique au lieu de travail. La définition retenue par un groupe d'auteurs d'un manuel se lit comme suit : « L'asthme professionnel est une maladie caractérisée par une limitation variable du débit aérien et/ou une hyperexcitabilité bronchique et/ou une inflammation bronchique due à des causes et des conditions attribuables à un environnement de travail particulier et non à des stimulus rencontrés hors du travail». <sup>12</sup>

Cette définition représente bien « l'asthme causé par le travail » ou asthme professionnel.

On distingue traditionnellement deux types d'AP :

- Le premier est dit « sans période de latence » et se manifeste au cours des heures qui suivent une inhalation de vapeur, d'aérosol ou de particules irritants à des concentrations considérées comme élevées. Le syndrome d'irritation des bronches (SIB) est donc un asthme induit par des irritants.
- Le second type est dit avec période de latence, c'est-à-dire qu'il peut s'écouler quelques semaines à quelques années entre le début de l'exposition professionnelle et l'apparition de la symptomatologie respiratoire. Dans ce type d'asthme, des mécanismes immunologiques en lien avec l'exposition à des substances de haut ou de faible poids moléculaire sont en cause. Dans le tableau ci-dessous figure la liste des agents sensibilisants responsables d'AP.

### Agents de haut poids moléculaire

<u>Antigènes dérivés des animaux</u>	<u>Crustacés, fruits de mer, poissons</u>
<u>Arthropodes</u>	<u>Moisissures</u>
<u>Levure</u>	<u>Algues</u>
<u>Plantes</u>	<u>Enzymes biologiques</u>
<u>Gommes végétales</u>	

### Agents de faible poids moléculaire

<u>Diisocyanates</u>	<u>Combinaison de diisocyanates</u>
<u>Autres durcisseurs</u>	<u>Anhydrides</u>
<u>Amines aliphatiques (éthylèneamines)</u>	<u>Amines aliphatiques (éthanolamines)</u>
<u>Amines aliphatiques (autres)</u>	<u>Amines hétérocycliques</u>
<u>Amines aromatiques</u>	<u>Amines quaternaires</u>
<u>Mélanges d'amines</u>	<u>Fondants</u>
<u>Bois et écorces</u>	<u>Métaux</u>
<u>Médicaments</u>	<u>Teintures réactives</u>
<u>Biocides</u>	<u>Fongicides</u>
<u>Produits chimiques</u>	<u>Produits utilisés dans le domaine de la santé</u>
<u>Matériels synthétiques</u>	<u>Non identifiés</u>

**Tableau I - Liste des agents causant de l'asthme professionnel**

A côté de l'asthme relié au travail, il est intéressant de mentionner des variantes d'asthme au travail :

- La **bronchite éosinophilique** (Br Eos) : caractérisée par la présence d'une inflammation éosinophilique des bronches en l'absence d'autres anomalies

fonctionnelles et radiologiques<sup>13 14</sup>. Elle se manifeste cliniquement par une toux sèche. Les cas décrits jusqu'à présent impliquent les agents suivants : le latex<sup>15</sup>, les spores fongiques<sup>16</sup> les acrylates, le durcisseur époxyde<sup>17</sup> la fumée de soudure et la formaldéhyde<sup>18</sup>, la farine et les isocyanates<sup>19</sup>. Cette variante d'asthme au travail souligne la pertinence de l'utilisation de l'expectoration induite dans l'investigation de l'AP.

- **L'asthme des salles de cuves** est une autre variante d'asthme au travail qui fut initialement décrite au début des années 80 par des chercheurs norvégiens. Cette variante représente des symptômes d'asthme qui se manifestent chez les travailleurs employés dans la production d'aluminium et exposés à de l'oxyde d'aluminium dans des cuves électrolytiques<sup>20</sup>. Le mécanisme étiologique n'a pas été identifié jusqu'à présent; un effet irritant dérivant de l'exposition à certains agents polluants (fluorure d'hydrogène, dioxyde sulfurique) a souvent été mis en cause bien que certaines caractéristiques de cette variante suggèrent une sensibilisation et donc un mécanisme immunologique (faible prévalence, période de latence, apparition des symptômes plusieurs heures après le début de la journée de travail, persistance des symptômes même après la fin de l'exposition).

Des variations de débit de pointe en relation avec le travail ont déjà été décrites chez des travailleurs symptomatiques qui ne présentaient en revanche aucune hyperréactivité bronchique non-spécifique. Seuls Desjardins et coll.<sup>21</sup> ont décrit le développement d'une réaction asthmatique biphasique accompagnée par une chute significative de la CP<sub>20</sub> liées à l'exposition d'un travailleur dans une salle de cuve. Trois récentes études norvégiennes ont souligné l'existence d'inflammation bronchique dans l'asthme des salles de cuves par l'examen du taux de NO expiré<sup>22</sup>, la biopsie bronchique<sup>23</sup> et le lavage broncho-alvéolaire<sup>24</sup>.

Voici ci-dessous un schéma récapitulatif des différentes entités d'asthme relié au travail.

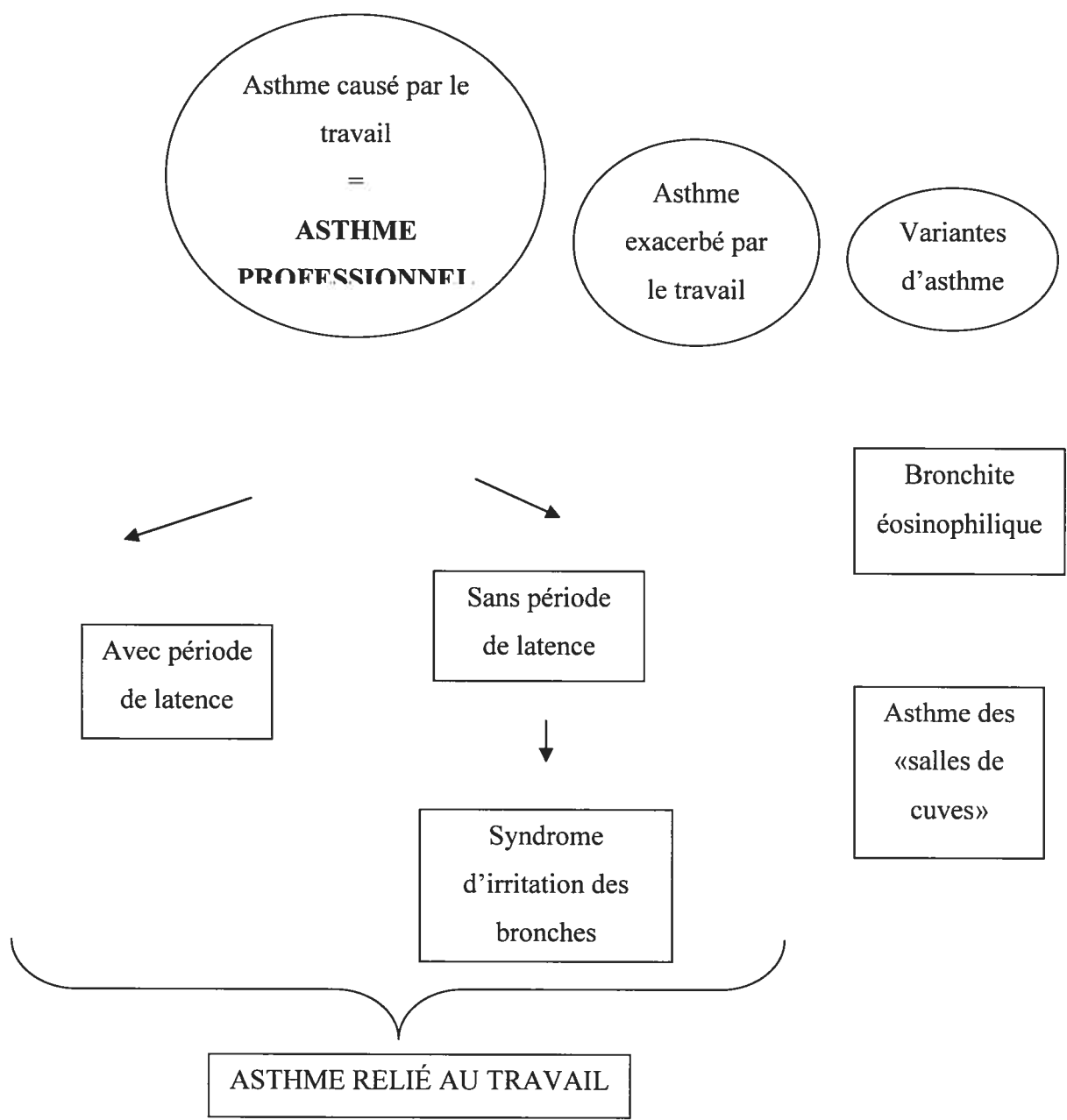


Figure 2 : L'asthme relié au travail et ses variantes

## 2- Diagnostic

### a- Anamnèse

Dans plusieurs pays, le diagnostic d'AP est effectué sur la base d'une histoire clinique suggestive chez un travailleur exposé à un agent sensibilisant connu. Bien que l'approche basée uniquement sur les données dérivant d'un questionnaire libre soit insuffisante pour confirmer un diagnostic d'AP<sup>25</sup>, voici quelques points sur lesquels l'anamnèse doit être ciblée:

- La présence d'*antécédents atopiques* (eczéma de l'enfant, rhinoconjonctivite allergique, urticaire, migraine)
- La présence des *symptômes d'asthme* (dyspnée, sifflements, toux, oppression thoracique) exacerbés durant la nuit ou après l'exposition à des facteurs irritants (exercice, humidité, froid, fumée de cigarettes, parfums, rire). Une étude multicentrique internationale menée chez 212 sujets investigués pour AP nous indique l'importance de certaines questions dans le questionnaire préliminaire administré au patient<sup>26</sup>. Ainsi, la présence de sifflements au travail, la rhinoconjonctivite et l'absence de dysphonie sont des éléments fortement prédictifs d'AP causé par un agent de haut poids moléculaire (diagnostic effectué par la suite sur la base de tests de provocation bronchique spécifique (voir ci-après).
- La corrélation temporelle entre symptômes et lieu de travail. Plusieurs éléments peuvent porter le clinicien à formuler l'hypothèse d'un AP :

- *La profession du patient* : certaines professions sont plus touchées car il existe des agents présentant des propriétés physico-chimiques sensibilisantes. Ceci est le cas du personnel sanitaire, des peintres d'automobiles, des boulangers, des coiffeurs...

- *Le lien temporel entre exposition et symptômes*: l'exposition doit précéder l'apparition des symptômes. Le risque de développer de l'AP est le plus important tôt après le début de l'exposition, puisque une majorité de sujets qui développent de l'AP commence à rapporter des symptômes d'asthme dès les deux premières années d'exposition.



Cependant, la latence peut varier de quelques semaines à plusieurs années et est plus courte, en général, pour les agents de faible poids moléculaire.

Le risque de se sensibiliser et de développer des symptômes d'asthme varie donc selon la nature de l'agent<sup>27</sup> et selon la durée de l'exposition. Par exemple, les travailleurs exposés aux protéines des animaux de laboratoire développent leur sensibilisation généralement durant les deux premières années après le début de l'exposition alors que les boulangers exposés à la farine mettent plus de temps à rapporter des symptômes, ce qui suggère que les allergènes des animaux de laboratoire ont un pouvoir sensibilisant plus marqué que la farine<sup>28</sup>

- *Le lien temporel entre travail et symptômes*: cette association peut être suggérée par une amélioration des symptômes durant la fin de semaine et durant les jours de congé, mais, avec la chronicité de la maladie, s'installe également une difficulté à reconnaître une amélioration des symptômes respiratoires, excepté pour des périodes prolongées de vacances.

## b- Tests immunologiques

### - Tests cutanés

Les tests cutanés d'allergie permettent de diagnostiquer les réactions immunologiques d'hypersensibilité immédiate (médiées par des immunoglobulines E ou IgE) ou de type I de Gell et Coombs. Ces tests présentent généralement une sensibilité élevée<sup>29</sup>.



**Figure 3 : Tests cutanés d'allergie positifs**

Dans le cadre de l'investigation de l'AP, les tests cutanés d'allergie permettent tout d'abord de définir l'état atopique du sujet: un sujet est défini comme atopique s'il présente au moins une réaction cutanée immédiate à un pneumo-allergène ubiquitaire. Définir l'état atopique est important car il représente un facteur de risque pour l'AP dû à des agents de haut poids moléculaire<sup>30 31</sup>. Leur utilité plus spécifique consiste à tester la possibilité d'une sensibilisation à un agent présent sur le lieu de travail. Pour les agents de haut poids moléculaire, il existe des extraits allergéniques mais ils ne sont pas standardisés. Une étude de Sander et coll.<sup>32</sup> nous indique qu'en ce qui concerne la farine, les tests cutanés d'allergie ont une sensibilité comprise entre 40 et 67%, une spécificité comprise entre 86 et 100%, une valeur prédictive positive comprise entre 81 et 100% et une valeur prédictive négative comprise entre 44 et 70% respectivement, en comparaison avec les tests d'exposition spécifique. Les auteurs soulignent ainsi la nécessité de standardiser les extraits allergéniques. Leur fiabilité est donc discutable. Ces tests peuvent cependant se révéler utiles pour la première étape du diagnostic. Pour les agents de bas poids moléculaire, les tests cutanés ne sont pas utilisés sauf dans certains cas (sels de métaux par exemple) ; les extraits qui ont le plus souvent des propriétés irritantes pour la peau ont rarement été standardisés parce qu'ils requièrent souvent une liaison de l'allergène à une haptène protéique et, également, parce que le mécanisme immunologique de sensibilisation est le plus souvent inconnu pour ce type d'agent<sup>33</sup>. Enfin, ces tests permettent de déterminer la dose à laquelle exposer les patients durant les tests d'exposition spécifique en laboratoire<sup>34</sup>.

En effet, comme nous le disent Cockcroft et coll.<sup>35</sup>, la réaction asthmatique immédiate en réponse à l'exposition spécifique dépend du degré d'hyperréactivité bronchique et de la dimension des tests cutanés d'allergie.

Les test cutanés d'allergie ont cependant certaines faiblesses : dans certains cas, la positivité peut être un signe d'exposition et non de sensibilisation. De plus, ils ne prédisent pas l'organe cible de la sensibilisation.

#### - Dosages sériques d'anticorps spécifiques

Les immunoglobulines E ou (IgE) sont des protéines normalement présentes à des taux variables chez tous les individus. Normalement, la concentration en IgE est inférieure à 150 UI/l, (Unité internationale par litre). Le RAST ("radioallergosorbent test") dose quantitativement les anticorps type IgE responsables des manifestations allergiques. Toutefois, la présence d'IgE spécifiques n'est pas forcément synonyme d'allergie et l'absence d'IgE spécifiques dans le sang n'exclut pas forcément une allergie à l'antigène étudié. Récemment, ce test de l'anticorps IgE spécifique a été amélioré et est disponible sous le nom de CAP System (Pharmacia-Upjohn). La sensibilité de ce dernier est supérieure à 95%.

#### c- Tests de fonction respiratoire

##### - Spirométrie

Cet examen de facile exécution est très utile pour faire un diagnostic d'asthme car il documente la présence ou non d'obstruction bronchique, son grade et sa réversibilité après l'inhalation d'un bronchodilatateur. Le meilleur indice de l'obstruction bronchique est la diminution de l'indice de Tiffeneau (IT), correspondant au rapport entre le Volume

Expiratoire Maximal en une seconde (VEMS) et la capacité vitale forcée,  $IT = \text{VEMS} / \text{CV}$  forcée.

Si l'histoire clinique d'un patient est suggestive d'AP, la spirométrie peut être utile si l'obstruction apparaît ou empire quand le sujet est au travail et disparaît ou s'améliore lorsqu'il s'en abstient. La spirométrie est également très utile pour faire un diagnostic différentiel. Elle peut ainsi orienter vers une pathologie restrictive ou encore vers une pathologie obstructive non réversible comme la bronchite chronique ou l'emphysème. Cet examen n'est cependant pas suffisant pour démontrer un lien de causalité entre exposition et maladie.

#### - Test à la méthacholine

Ce test permet de mesurer l'excitabilité bronchique non spécifique grâce à la mesure de la fonction respiratoire après l'inhalation d'un agent cholinergique bronchoconstricteur, la méthacholine. La positivité de ce test est habituelle en cas d'AP si le travailleur est symptomatique et au travail. Néanmoins, le niveau d'excitabilité bronchique peut être normal si le test est effectué à distance de l'exposition au risque. Ce test peut d'autre part être positif chez des patients atteints de rhinite allergique, de reflux gastro-oesophagien<sup>36</sup> ou chez ceux qui ont eu un épisode infectieux récent des voies respiratoires. Par contre, l'absence d'hyperexcitabilité bronchique au décours d'une période d'exposition permet pratiquement de récuser le diagnostic. Dans le tableau ci-dessous figure l'interprétation du résultat de ce test, qui est exprimé en « concentration de provocation » ou  $CP_{20}$ , qui représente la concentration de méthacholine causant la chute de 20% du volume expiratoire maximum en une seconde (VEMS).

<b>CP20 VEMS (mg/ml): concentration de provocation</b>
Normale > 16 mg/ml
<b>Cas-limite:</b> 4-16 mg/ml
Légère (test positif): 1-4 mg/ml
Modéré/grave: < 1 mg/ml

**Tableau II : Classification de la réponse au test à la méthacholine selon l'ATS<sup>37</sup>**

Il est d'importance fondamentale d'interpréter le résultat de ce test en relation avec **les symptômes respiratoires** rapportés par le patient, ce qui permet d'optimiser la sensibilité et la spécificité du test, et ainsi confirmer ou non les « **cas- limite** » (CP20 4-16 mg/ml ). Ainsi, le choix de certains cliniciens d'opter pour la limite à 16 mg/ml plutôt qu'à 8 mg/ml permet d'optimiser la sensibilité du test, sans en altérer la spécificité.

- Mesure du débit de pointe

En 1976, Basile Martin Wright<sup>38</sup> a inventé le "Peak-Flow Miniwright®" pour mesurer le débit expiratoire maximal lors d'une expiration forcée maximale. Cet appareil mécanique, communément appelé débit-mètre de Wright ("Peak Flow Meter"), petit, peu coûteux, robuste et fiable peut être utile pour le diagnostic et le suivi des asthmatiques<sup>39</sup>. Le débit expiratoire de pointe (DEP) est la mesure du débit expiratoire maximum obtenu lors d'une expiration forcée. Mesuré à partir d'une courbe débit-volume, le DEP correspond au plus grand débit expiratoire enregistré. A titre de comparaison, le volume expiratoire maximum en une seconde (VEMS) est mesuré sur une seconde, alors que le DEP est

mesuré sur 20 milli-secondes. Le DEP représente donc une mesure objective du degré d'obstruction bronchique, mais il représente principalement l'état fonctionnel des gros troncs bronchiques. La surveillance des DEP quatre fois par jour<sup>40</sup>, en période de travail et pendant les congés (en général sur trois à quatre semaines avec au moins une semaine de repos), semble satisfaisante pour objectiver des variations intra et inter-journalières des débits expiratoires rythmées par le travail. Les principaux problèmes de ce test sont qu'il est dépendant de l'effort, que la régularité et la justesse des mesures reposent sur la bonne volonté et l'honnêteté du patient<sup>41</sup>, sans supervision directe par un membre du personnel médical et que l'interprétation des séries de résultats n'est pas standardisée. Il existe des logiciels qui permettent de répertorier les mesures selon une norme professionnelle, c'est-à-dire selon les horaires de l'exposition à l'agent suspect. Le logiciel le plus utilisé mis au point par P. Sherwood Burge de Grande-Bretagne dans les années 90 est OASYS-2 (Occupation Asthma System) qui permet l'analyse des mesures de DEP pour le diagnostic de l'AP. Les valeurs de sensibilité et spécificité sont variables selon les études et les milieux. Une étude de Gannon et collaborateurs<sup>42</sup> nous indique une sensibilité de 75% et une spécificité de 94% pour le diagnostic d'AP alors que Girard et collaborateurs trouvent des valeurs de 35% et 65% respectivement<sup>7</sup>. Cette différence pourrait être en partie expliquée par le choix de l'étalon d'or utilisé pour effectuer le diagnostic d'AP ; alors que les premiers auteurs ont utilisé soit le test d'exposition spécifique, soit le test à la méthacholine (changement de  $CP_{20}$  entre une période au travail et hors travail) ou une histoire clinique suggestive accompagnée par la présence d'IgE spécifiques, les seconds se sont basés sur les tests d'exposition spécifique, ce qui rend la définition de l'AP plus spécifique. OASYS-2 fournit des courbes des DEP rapportés par le patient, commente la qualité de ces mesures et donne un score de un à quatre sur la possibilité que la profession du patient soit le facteur qui influence les mesures. L'importance d'utiliser OASYS-2 a été soulignée dans une étude récente de Baldwin et coll. qui démontre que le degré d'accord entre différents experts qui interprètent des mesures en série de DEP durant le diagnostic d'AP est relativement faible<sup>43</sup>.

#### - Tests de provocation bronchique spécifique (TPBS)

L'étalon d'or pour poser le diagnostic de l'AP reste l'exposition contrôlée à l'agent suspect en laboratoire hospitalier ou directement sur le lieu de travail. Les tests en laboratoire ont été initialement proposés par le professeur Jack Pepys de Londres à partir de 1970 environ. Le travailleur doit reproduire le plus fidèlement possible son activité de travail à l'hôpital dans une cabine, sous observation du personnel spécialisé responsable de surveiller le test. Le test est alors mené de façon dite réaliste. Au cours des vingt dernières années, de nombreux efforts ont été accomplis à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal pour standardiser les méthodes de ces tests et les rendre plus sécuritaires. Ainsi, des appareils qui génèrent en circuit fermé des quantités stables, mesurables et faibles de l'agent sensibilisant sous forme d'aérosols sec ou liquide et sous forme de vapeur ont été mis sur pied. Mais la méthode d'exposition reste à améliorer, surtout pour les agents de bas poids moléculaire afin de pouvoir tester tous les agents chimiques potentiels et assurer une exposition à la plus faible concentration possible de l'agent<sup>44</sup>. Les tests réalistes continuent à être effectués dans le cas où il est difficile d'extraire l'agent suspecté à partir d'un produit fini ou lorsqu'il est difficile de produire un extrait de cet agent. Malheureusement, ces tests ne peuvent être effectués que dans peu de centres spécialisés qui disposent de l'équipement nécessaire et du personnel qualifié.

#### d- Mesure de l'inflammation bronchique

##### - Induction de l'expectoration

L'inflammation éosinophilique représente une caractéristique pathogénique fondamentale de l'asthme. Chez les sujets qui présentent des symptômes d'asthme, près de 70% sans corticothérapie<sup>45</sup> présentent un pourcentage d'éosinophiles augmenté dans leur

expectoration. La thérapie stéroïdienne inhalatoire ne garantit cependant pas toujours une maîtrise de l'inflammation bronchique, comme nous le décrivent Fahy et Boushey dans leur étude<sup>46</sup>.

Les premières études qui utilisaient l'expectoration datent d'il y a plus de 50 ans. A cette époque, l'analyse du crachat était surtout utilisée au moment du diagnostic et du suivi des maladies pulmonaire infectieuses (comme la tuberculose), tumorales et professionnelles. Ce n'est qu'en 1970 que cet outil est utilisé dans l'investigation de l'asthme<sup>47</sup>. En 1975, Horn et coll. ont mené une étude portant sur l'importance de compter le nombre total d'éosinophiles dans l'expectoration pour le diagnostic et la prise en charge des patients atteints d'asthme stéroïdo-dépendant<sup>48</sup>. Les auteurs concluaient que le nombre total d'éosinophiles dans l'expectoration est un indice d'activité de la maladie asthmatique, qu'il permet de moduler correctement la thérapie corticostéroïde et de détecter précocement des exacerbations asthmatiques. Dans ces études, l'expectoration était dite « spontanée », c'est-à-dire que les patients expectoraient spontanément. En 1989, Gibson et coll. ont comparé les différentes caractéristiques cellulaires de l'asthme et de la bronchite chronique et ont confirmé que l'inflammation dans l'asthme est caractérisée par une hyper-éosinophilie et par la présence de nombreuses cellules métachromatiques. Ils concluent que l'analyse de l'expectoration chez les patients asthmatiques représente un excellent moyen d'étude cellulaire de l'inflammation bronchique<sup>49</sup>. Un problème se pose cependant : les asthmatiques ne sont pas tous capables de produire un spécimen d'expectoration adéquat; d'ailleurs, d'après Tarodo et coll., seulement 22% des patients asthmatiques expectorent spontanément<sup>50</sup>. Cela soulignait dès lors l'importance de trouver un moyen pour provoquer l'expectoration de façon à pouvoir l'analyser au laboratoire, sans que les résultats puissent être faussés par cette induction.

C'est au début des années 90 que deux grands groupes ont mis au point presque simultanément une méthode d'expectoration induite par le sérum salé hypertonique : le groupe de Hargreave à Hamilton<sup>51</sup> et celui de Fahy à San Francisco<sup>52</sup>. L'évaluation de l'inflammation en plus de l'évaluation physiologique est par la suite devenue de plus en



plus pertinente. Les principales caractéristiques du crachat obtenu de patients asthmatiques sont représentées par :

- Une augmentation du pourcentage d'éosinophiles et de cellules methachromatiques<sup>48</sup>.
- L'abondance de mucus dense qui forme les corps spiralés de Curschmann<sup>53</sup>, ainsi nommés car ils suivent la forme des petites bronchioles. Ces éléments se trouvent dans l'expectoration de sujets atteints de différentes maladies pulmonaires (asthme, cancer du poumon, bronchite chronique)<sup>54</sup>. Leur rôle et la signification de leur présence dans l'expectoration de ces sujets restent cependant incertains.
- Les corps de créola, qui sont des groupes de cellules épithéliales indices d'un dommage de l'épithélium bronchique qui cause une desquamation. Dans l'étude de Tayaishi et coll.<sup>55</sup>, le degré de desquamation était associé à l'augmentation d'hyperréactivité bronchique chez des sujets atteints d'asthme après l'exposition à l'allergène. Une étude récente démontre que ces éléments pourraient prédire l'apparition d'asthme chez des enfants qui présentent des sifflements<sup>56</sup>.
- Des cristaux de Charcot Leyden, lysophospholipases appartenant à la membrane des éosinophiles et qui forment des cristaux hexagonaux caractéristiques au microscope. Ces médiateurs sont relâchés suite à l'activation des éosinophiles et sont toxiques pour les cellules à proximité<sup>57</sup>.

L'induction de l'expectoration a permis de faire de nombreuses découvertes, autant du point de vue pathogénique que clinique. Il semble donc important de souligner les éléments les plus importants qui découlent d'une riche littérature concernant l'étude de l'inflammation bronchique dans le cadre de l'asthme personnel et professionnel à travers l'expectoration induite :

- Du point de vue du diagnostic, l'analyse de la cellularité dans l'expectoration permet d'identifier certains patients qui ne présentent pas d'hyperréactivité bronchique ; il semblerait en effet que ces deux éléments ne sont pas toujours concordants et cela soulignerait l'importance de compléter l'investigation en utilisant ce test facilement praticable en laboratoire<sup>58</sup>.
- Toujours du point de vue du diagnostic, l'analyse de l'expectoration associée au monitoring du DEP pourrait représenter une alternative valide et fiable aux tests d'exposition spécifiques lorsque ceux-ci ne sont pas praticables chez un sujet qui présente une histoire suggestive d'AP<sup>7</sup>.
- Du point de vue du diagnostic différentiel, l'analyse de l'expectoration permet de différencier l'asthme d'autres pathologies respiratoires dont le cadre clinique peut être superposable, en particulier la bronchite éosinophilique et les autres maladies pulmonaires obstructives chroniques. Il est important de constater que l'expectoration représente le seul test qui permet de faire le diagnostic de bronchite éosinophilique.
- Dans le cadre de l'investigation de l'AP, de nombreuses études ont démontré que les sujets exposés et atteints d'AP présentent une éosinophilie dans leur expectoration dans la période où ils travaillent<sup>59</sup>. Ceci est reproductible lors de tests d'exposition spécifiques en laboratoire.
- Toujours concernant l'AP, l'éosinophilie dans l'expectoration peut représenter la seule anomalie objectivable témoignant d'un rapport de causalité entre l'exposition au milieu de travail et les symptômes respiratoires. Ceci peut se produire quand les tests d'exposition spécifiques ne sont pas suivis par des altérations du profil fonctionnel mais seulement par l'apparition d'une augmentation du % d'éosinophiles dans l'expectoration. Dans ce cas, on pourra parler de bronchite éosinophilique professionnelle qui peut être considérée comme une variante d'AP<sup>60</sup>.

- L'évaluation de l'inflammation bronchique permet également d'identifier les patients dont l'asthme n'est pas bien maîtrisé par la thérapie corticostéroïde inhalée (CSI). Ces individus ont en effet besoin de prendre des médicaments additionnels pour tenter de maîtriser l'inflammation bronchique et ainsi améliorer leurs symptômes respiratoires, évitant ainsi les exacerbations d'asthme<sup>61 62 63 64</sup>. Chez les patients atteints d'asthme modéré à sévère, cette approche permet de prévenir les exacerbations éosinophiliques d'asthme et de réduire la gravité des exacerbations éosinophiliques et « non éosinophiliques » de la maladie sans augmenter la dose totale de CSI<sup>65</sup>. Di Franco et coll. nous informent que le pourcentage d'éosinophiles augmente chez la majorité des patients asthmatiques qui présentent une exacerbation modérée de la maladie. Dans leur étude, ceci se produit chez plus de 85% des asthmatiques en cours d'exacerbation. Ces auteurs nous disent également que le degré de l'augmentation témoigne de la gravité de l'obstruction bronchique durant l'exacerbation d'asthme, représentant ainsi un marqueur de gravité de l'exacerbation même<sup>66</sup>.

Le test de l'expectoration induite est ainsi d'importance fondamentale autant du point de vue du diagnostic d'asthme professionnel et de bronchite éosinophilique professionnelle, autant du point de vue de la prévention des exacerbations éosinophilique d'asthme, notamment à travers la modulation de la thérapie corticostéroïde inhalée.

- Dosage du taux d'oxyde nitrique dans l'air expiré (eNO)

L'oxyde nitrique (NO) est une molécule initialement décrite dans les années 1980 comme le « facteur relaxant de dérivation endothéliale », lorsqu'il a été découvert comme étant l'agent responsable de la vasodilatation des artérioles<sup>67</sup> et doté de plusieurs actions biologiques. Puissant vasodilatateur et myorelaxant, il joue un rôle important dans l'inflammation, l'immunité et la neurotransmission. L'oxyde nitrique semble avoir un effet sélectif suppressif sur les cellules Th1, suggérant ainsi que des niveaux élevés de NO

peuvent engendrer la réponse principalement Th2 qui caractérise l'asthme. La concentration de l'oxyde nitrique dans l'air expiré (eNO), déterminée sur une méthode basée sur la chimiluminescence, est augmentée chez les patients atteints d'asthme<sup>68</sup> mais les connaissances actuelles sont conflictuelles sur la signification de sa présence : est-ce un agent anti-oxydant / anti-inflammatoire ou au contraire endommageant / proinflammatoire<sup>69</sup>. Des études indiquent qu'il existe une relation positive entre la concentration de eNO et le pourcentage d'éosinophiles dans les bronches des asthmatiques<sup>70</sup>. Par contre, la concentration de eNO n'est significativement associée à la présence d'hyperréactivité bronchique que chez les asthmatiques non traités avec des corticostéroïdes<sup>71 72</sup>. Des recherches ont aussi démontré que la mesure du eNO différencie les sujets atteints d'asthme des sujets normaux avec une excellente discrimination<sup>73 74</sup>. Dans l'étude de Smith et coll. menée chez 47 patients<sup>75</sup>, ce test a démontré une sensibilité de 88% et une spécificité de 79% pour identifier les asthmatiques. Il apparaît donc intéressant de considérer ce test comme un outil utile et de simple exécution en matière de diagnostic d'asthme.

Ce «marqueur biologique» est également important pour le monitoring des patients asthmatiques, comme nous le suggèrent Smith et coll.<sup>76</sup> dans leur récent article. Ces auteurs montrent que le monitoring chaque deux mois de l'eNO permet de réduire le dosage de corticostéroïde inhalé sans modifier la maîtrise de la maladie asthmatique (dans cette étude, la maîtrise de l'asthme était définie par le nombre d'exacerbations, le besoin de corticostéroïdes oraux, les paramètres de fonction respiratoire et l'inflammation bronchique) .

Enfin, une étude récente de Harkins et coll. menée chez 22 sujets présentant un asthme de modéré à sévère a souligné l'importance d'utiliser le dosage du eNO afin de prédire une exacerbation d'asthme<sup>77</sup>. En effet, la concentration moyenne du eNO chez les sujets qui avaient présenté une exacerbation d'asthme dans les deux semaines suivant le début de l'étude était supérieure à celle que présentaient les sujets sans exacerbations.

Un nouvel instrument, le NIOX MINO™, appelé également NO-mètre, a été récemment inventé pour mesurer facilement et brièvement (moins de 20 secondes) le eNO.



**Figure 4 : NIOX MINO™**

Malgré le rôle prometteur qui émerge des études précédemment citées, d'autres études expriment un certain scepticisme à propos de l'utilisation de ce marqueur inflammatoire en comparaison avec le % d'éosinophiles dans l'expectoration induite. D'après Lim et coll.<sup>78</sup>, il n'y a pas de corrélation entre le taux d'eNO et le pourcentage d'éosinophiles dans la muqueuse bronchique. Ces auteurs concluent que l'utilité du dosage du NO reste à déterminer grâce à des études prospectives longitudinales. D'après Berlyne et coll.<sup>79</sup> l'utilité de doser l'eNO se limite aux sujets qui ne sont pas encore traités avec des corticostéroïdes. Seulement dans cette catégorie de patients le taux de eNO témoigne-t-il de la présence et de la sévérité de l'inflammation éosinophilique bronchique. Selon Berry et coll.<sup>80</sup>, un taux d'eNO >8.3 p.p.b. à 250 mL/s permet d'identifier les sujets qui présentent un % d'éosinophiles >3 avec une sensibilité et une spécificité de 71% et 72% respectivement chez les non-fumeurs. Brightling et coll.<sup>81</sup> nous indiquent que la détermination du eNO durant le suivi des patients asthmatiques ne permet pas de réduire le taux d'exacerbations d'asthme. Ces auteurs concluent qu'il serait nécessaire d'identifier un marqueur alternatif à l'eNO dans l'air expiré ou bien d'élaborer une méthode plus simple

afin d'obtenir l'expectoration pour pouvoir évaluer la réponse à court et à long terme aux corticostéroïdes.

### 3- Ampleur du problème et population cible

Plusieurs problèmes de santé découlant du milieu de travail se manifestent par des problèmes respiratoires. L'AP représente la maladie pulmonaire professionnelle la plus prévalente dans les pays industrialisés<sup>82 83</sup>, mais il faut également mentionner la silicose, l'amiantose et la bérylliose. Les maladies reliées à l'amiante (amiantose, cancers bronchiques et mésothéliomes) sont les maladies pulmonaires les plus fréquemment indemnisées par la Commission de la santé et de la sécurité du travail (CSST) au Québec. On devrait observer l'apparition de nouveaux cas de ces maladies durant encore de nombreuses années. En effet, le rapport de l'Institut national de santé publique du Québec<sup>84</sup> nous indique que l'incidence des mésothéliomes de la plèvre chez les hommes du Québec entre 1982 et 1996 a connu une augmentation significative. D'après ce rapport, les Québécois et les Québécoises montrent aussi des taux significativement plus élevés de mésothéliome de la plèvre que les hommes et les femmes du reste du Canada et que ceux de plusieurs autres pays.

Les connaissances qui concernent le rôle de la profession comme cause d'asthme dépendent de la définition de la maladie utilisée et des méthodes utilisées pour la sélection. La définition peut être restrictive ou plus générale suivant qu'elle exclut ou non les asthmes induits par les irritants ou les asthmes sans période de latence, comme le syndrome d'irritation aiguë des bronches ou RADS (Reactive Airways Dysfunction Syndrome). Cette approche différente selon les auteurs rend difficile la comparaison des résultats de différentes enquêtes portant sur la fréquence de la condition. Les incidences et prévalences peuvent en effet considérablement varier dans la même population selon la définition et les critères diagnostiques retenus. Il faut aussi considérer le fait que les travailleurs qui

développent des symptômes d'asthme sont souvent portés à quitter leur emploi avant qu'un diagnostic d'AP ne soit posé (ce biais est nommé « healthy worker effect » ou biais du travailleur sain)<sup>85</sup>. Ceci porte à une sous-estimation de l'exposition comme facteur de risque spécifique de l'AP puisqu'une certaine proportion d'« exposés malades » ne seront pas pris en considération.

Neuf à quinze % des asthmatiques dont l'asthme est apparu à l'âge adulte rapportent que leur asthme est pire au travail<sup>86 87</sup>. Quant à l'incidence annuelle d'asthme relié au travail, les résultats des études oscillent énormément puisqu'ils varient de 12 à 170 cas par million de travailleurs, ce qui indique une moyenne estimée à 47 cas par million de travailleurs<sup>88 83 89 90</sup>.

Comme toute affection professionnelle, l'asthme peut et doit être prévenu. Ceci est difficile car de nombreux agents sont en cause et ce nombre ne cesse d'augmenter avec l'arrivée de nouvelles substances sur le marché du travail.

La fréquence de l'AP peut être évaluée de différentes façons :

#### a- Études de population générale

Ces études permettent de déterminer la fréquence (prévalence et incidence) d'AP dans la population générale, c'est-à-dire en incluant les travailleurs à risque (exposés à un agent connu pour causer de l'AP) et non à risque. Un exemple est représenté par l'étude multicentrique de Johnson et collaborateurs (2000) menée auprès de six communautés canadiennes et incluant 18701 sujets, dont 2974 ont complété l'investigation, 12.8% des sujets étaient asthmatiques. Parmi les sujets dont l'asthme était apparu durant l'âge adulte, la prévalence d'AP (probable ou possible) était de 36.1% (IC : 31.3 - 41). Toujours dans cette étude, le risque attribuable pour les sujets à l'âge adulte ayant un travail ou une exposition à risque d'AP a été estimé à 18.2%.

En Europe, Kogevinas et coll.<sup>91</sup> ont conduit une étude multicentrique dans 12 pays pour estimer la proportion d'asthme attribuable à une exposition au travail dans la

population générale et pour vérifier quels sont les emplois les plus impliqués. Ils ont ainsi évalué plus de 15500 jeunes travailleurs âgés de 15 à 44 ans et ont estimé que de 5 à 10% des cas d'asthme étaient attribuables au milieu de travail et que les travailleurs plus à risque étaient les fermiers, les peintres, les travailleurs dans l'industrie du plastique, les nettoyeurs et les agriculteurs.

Une autre étude, internationale cette fois-ci, de Blanc et ses collaborateurs menée en 2003<sup>92</sup> et ayant pour but de déterminer la prévalence et les facteurs prédictifs des limitations respiratoires et des maladies reliées au travail, souligne l'ampleur du problème. Dans leur étude, 16.3% des participants canadiens rapportaient des sifflements sur le lieu de travail et 8.1% rapportaient avoir changé d'emploi à cause de leurs symptômes respiratoires.

#### b- Projets sentinelles de surveillance

Les données de surveillance contribuent de nombreuses façons à l'élaboration de politiques. La surveillance sert à repérer des événements « sentinelles » comme des éclosions de maladie qui peuvent obliger à prendre sur le champ des décisions stratégiques sur la santé publique. Elles permettent ainsi de hiérarchiser les risques et de désigner ainsi des cibles prioritaires pour la prévention. L'incidence de l'AP estimée par des programmes de surveillance est variable : plus élevée dans les systèmes à déclaration obligatoire comme en Finlande (174 cas/an/million de travailleurs) et en Allemagne (51 cas/an/M), elles sont plus faibles pour les systèmes basés sur le signalement volontaire des médecins déclarants :

- **Angleterre (SWORD)** : Le projet SWORD (Surveillance of Work-related and Occupational Respiratory Disease) repose sur un réseau de médecins du travail et de pneumologues qui doivent rapporter tous les nouveaux cas de pathologie respiratoire qu'ils pensent être en rapport avec l'exposition professionnelle, sans que des critères diagnostiques stricts soient spécifiés<sup>93 94</sup>.



- **Etats-Unis (SENSOR) Michigan** : Programme de surveillance SENSOR (Sentinel Event Notification Systems for Occupational Risks)<sup>95</sup>.  
Aux États-Unis, l'AP fait partie de la liste des « Sentinel Health Events (Occupational) ». Les SHE(O) sont des maladies liées au travail qui indiquent la nécessité d'améliorer les mesures préventives pour les personnes exposées. Déjà, en 1992, la démonstration de la nécessité de ce processus de surveillance avait été suggérée dans le cadre des débuts du programme SENSOR\* ; 535 cas d'AP furent déclarés dans six états américains entre 1988 et 1992.
- **Italie (PRIOR)** ; Programme piémontais de surveillance PRIOR (Programma per la sorveglianza dei rischi occupazionali nella Regione)<sup>96 97</sup>
- **France (ONAP)** : Observatoire national des asthmes professionnels<sup>98 87</sup> .
- **Québec (PROPULSE)** système de notification des maladies pulmonaires professionnelles<sup>99</sup>.

Néanmoins, la fréquence réelle d'AP est difficile à évaluer en raison du sous-diagnostic, de la sous-déclaration du lien avec la profession et des spécificités locales conduisant à des expositions variées.

Dans le tableau ci-dessous, nous pouvons observer les principaux agents responsables d'AP selon le pays considéré (données dérivant des différents programmes de surveillance de l'AP).

Agent étiologique suspecté (en %)	SWORD (Royaume-Uni) 1989-91 n = 1528	Finlande 1992 n = 379	Québec 1986-88 n = 214	SENSOR (Michigan et New Jersey) 1988-92 n = 535	ONAP (France) 1996 n = 394	PROPULSE (Québec) 1992-93 n = 287
Allergènes animaux	9,8	45,4	14,5	0,7	-	10.1
Enzymes	0,5	0,5	-	0,6	-	-
Farine et céréales	7,1	24,5	14	2,1	19,6	14.3
Poussières de bois	4,1	1,6	12,6	1,3	4,5	10.8
Moisissures	0,9	0,5	0,5	0,6	-	-
Autres plantes	2,7	4,7	3,3	1,5	-	-
Isocyanates	22	2,9	25,2	19,4	13,6	17.1
Soudure	5,6	-	2,3	0,7	-	-
Fumées de soudure	2,3	4,5	-	1,9	-	6.3
Cobalt	0,6	0,5	-	2,8	-	-
Chrome	0,6	-	-	0,9	-	-
Sels de platine	0,6	0,3	-	0,4	-	-
Aldéhydes	3,2	2,4	0,9	5,2	6,4	-
Chlore	0,6	-	-	2,4	-	-

Amines	0,8	-	1,9	1,5	-	-
Styrène	0,5	-	-	1,7	-	-
Résines et colles	5,2	2,4	-	6,5	-	-
Peintures	1,9	1,1	0,9	-	-	3.1
Encres et colorants	1,4	-	1,4	0,7	-	-
Médicaments et pesticides	2	-	5,1	2,1	-	-
Brouillard d'huile	1,4	-	-	9,9	-	-
Persulfates alcalins	0,6	-	-	-	5,0	-
Latex	-	-	-	-	4,8	6.6
Autres	18,4	5	1,9	16,6	-	31.7
Indéterminés	7,9	3,7	15,4	20,4	-	-

**Tableau III - Principaux agents responsables (%) dans les programmes de surveillance de l'asthme professionnel dans six pays (d'après Meredith et Ameille)**

c. Études transversales dans des populations à risque

Ces études permettent d'évaluer le risque de présenter de l'AP lorsque le travailleur se trouve dans un environnement de travail qui comporte l'exposition à un agent connu pour causer de l'AP. Ces études permettent de souligner le pouvoir sensibilisant de certains agents comme les isocyanates<sup>100</sup> ou les produits ménagers<sup>101</sup>. Elles permettent également d'observer d'éventuelles variations dans la fréquence de la maladie, qui pourraient témoigner du succès ou de l'échec d'un programme de prévention primaire. Si la fréquence

de la maladie augmentait, elles souligneraient la nécessité d'effectuer des interventions de santé publique pour contrôler le phénomène. Baur<sup>102</sup> souligne l'importance de respecter les concentrations limites d'exposition aux allergènes sur le lieu de travail, d'autant plus que ces mesures sont disponibles grâce à des études précédentes.

Les évaluations de prévalence obtenues à partir d'études transversales peuvent être critiquées car elles sont affectées par l'effet du travailleur sain. En effet, lorsque des enquêtes transversales sont effectuées, les travailleurs atteints peuvent avoir quitté leur travail à cause de symptômes trop marqués.

#### d. Statistiques médico-légales

Un diagnostic d'AP a des implications socio-économiques différentes dépendant du pays où le travailleur se trouve. Une étude de Dewitte et coll<sup>103</sup> montre combien la gestion des patients est différente d'un pays à l'autre, et ceci explique que le travailleur soit encouragé ou non à réclamer auprès de l'organisme responsable. Dans certains pays, un diagnostic d'AP porte à un déclassement professionnel et, par conséquent, à une perte de revenu si le travailleur décide de changer d'emploi. Ceci est le cas en Italie, comme souligné dans l'étude de Moscato et coll.<sup>104</sup>, dans laquelle seuls les asthmatiques plus graves sont portés à changer d'emploi car le changement d'emploi implique des conséquences socio-économiques négatives pour le travailleur. L'aspect médico-légal est donc très important car le devenir clinique des travailleurs atteints d'AP est étroitement lié à la persistance ou non de l'exposition.

En 1990, Lagier et ses collaborateurs<sup>105</sup> ont conduit une analyse descriptive des cas d'AP et d'autres maladies pulmonaires professionnelles reconnues entre 1986 et 1988 au Québec. Le nombre total de réclamations pour maladies pulmonaires professionnelles était respectivement de 913, 993, 866 pour les 3 années, et de celles-ci, 61% à 71% ont été acceptées par le Ministère du travail. Il est intéressant de noter qu'en 1988, 36% de tous les nouveaux réclameurs étaient atteints d'AP. Les agents étiologiques étaient représentés par

les isocyanates, suivis par la farine, le cèdre blanc et rouge, les travailleurs qui traitent les crabes des neiges, divers produits pharmaceutiques et des grains.

Les critères utilisés pour confirmer un diagnostic médico-légal d'AP varient selon les pays. Tandis que dans certains pays comme la Grande-Bretagne le diagnostic repose le plus souvent sur la présence de symptômes d'asthme ayant une relation temporelle avec le milieu de travail, d'autres pays exigent des tests objectifs, en particulier des tests d'exposition spécifique. Ceci est le cas du Québec et de la Finlande. Néanmoins, même en utilisant le même outil diagnostique, la fréquence d'AP est très différente en Finlande (plus de 100 cas par million de travailleurs) et au Québec (environ 15 cas par million de travailleurs), ce qui peut s'expliquer par le grand nombre de cas d'asthme professionnel dû aux allergènes des vaches en Finlande.

#### e. Fréquence dans des populations asthmatiques qui consultent en cliniques externes

Une méthode pour estimer la fréquence des cas d'asthme apparu durant l'âge adulte en relation avec le milieu de travail consiste à évaluer une cohorte d'asthmatiques qui consultent en clinique externe et d'approfondir l'investigation du point de vue professionnel. C'est ce qu'ont fait Tarlo et coll.<sup>106</sup> dans leur étude rétrospective menée chez 900 sujets asthmatiques ayant consulté dans une clinique d'asthme d'un hôpital de soins tertiaires durant une période de 19 ans (de 1972 à 1990). Parmi les 682 adultes, 435 (64%) avaient commencé à présenter des symptômes d'asthme à l'âge adulte et, de ces derniers, 310 (71%) travaillaient déjà lors de leur première évaluation à la clinique médicale. De ces 310 sujets, 51 disaient que leurs symptômes d'asthme empiraient au travail, ce qui représentait 16% des cas d'asthme apparu à l'âge adulte qui travaillaient déjà lors de leur première évaluation. De ces sujets, 31% présentaient un AP probable induit par un agent sensibilisant, 49% l'aggravation d'un asthme préexistant et 20% un AP possible ou un asthme aggravé au travail. Tarlo et coll. concluent que la détérioration des conditions

respiratoires rapportée par les sujets asthmatiques au travail est plus fréquemment attribuable à l'aggravation d'un asthme préexistant.

#### 4- Aspects médico-légaux

D'une part, poser un diagnostic d'AP comporte des répercussions importantes autant des points de vue médical, personnel, social, et financier. D'autre part, manquer un diagnostic d'AP pose aussi problème car un travailleur atteint d'AP et qui continue à être exposé à l'agent responsable de sa maladie risque de :

- voir son asthme augmenter avec risque de décès. En 2002, une revue de la littérature a identifié 10 cas d'AP fatal<sup>107</sup>.

- développer des séquelles permanentes plus importantes et ce, le plus longtemps il demeure exposé<sup>108 109</sup>.

Etant donnée l'ampleur des répercussions d'un mauvais diagnostic sur la vie du sujet (diagnostic manqué) ou sur l'organisme responsable de la compensation (diagnostic chez un patient non atteint d'AP), la confirmation d'un cas d'AP doit être basée sur des évidences objectives. Malheureusement, dans plusieurs pays, le diagnostic n'est pas bien confirmé. En France, par exemple, peu de patients ont des tests de provocation bronchique spécifiques, des tests cutanés d'allergie ou des monitorages de débit de pointe<sup>110</sup>.

Au Québec, un travailleur obtient une compensation pour AP si l'asthme est causé par le milieu du travail. Le diagnostic doit être confirmé par des moyens objectifs qui incluent en général l'utilisation de l'étalon d'or, c'est-à-dire le test d'exposition à l'agent spécifique dans un laboratoire d'hôpital ou par une supervision au travail (voir ci-devant - I 1 c-).

Au Québec, au cours des années 1990, de 48 à 79 cas d'AP avec période de latence et de 2 à 10 cas de SIB ont été reconnus par le Comité spécial des maladies professionnelles pulmonaires et indemnisés par la CSST.

Année	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02	03
Asthme avec période de latence	79	54	58	70	51	61	59	40	59	48	53	50	56	70	57	66
Syndrome d'irritation bronchique (SIB)	8	8	7	5	10	2	3	2	0	4	2	5	5	7	1	2
Total	87	62	65	75	61	63	62	42	59	52	55	55	61	77	58	68
Maladies reliées à l'exposition à l'amiante	77	57	53	76	66	61	71	70	113	84	84	99	116	108	132	158
Silicose	40	31	42	45	25	38	27	18	26	24	38	21	29	19	28	32

**Tableau IV - Cas de maladies professionnelles pulmonaires reconnues par la CSST entre 1988 et 2003 au Québec.**

Les agents les plus fréquemment rapportés comme causant l'AP sont ceux contenant des protéines, tels la farine, chez les boulangers et les pâtisseries, et les isocyanates utilisés dans les peintures, les isolants et les mousses. Les agents responsables du SIB sont principalement le chlore et l'ammoniac même si en théorie, tout agent ayant une propriété irritante peut causer une telle atteinte si l'individu est exposé à des concentrations élevées. Voici une liste qui inclut les principaux agents responsables de l'AP et le nombre de réclamants concernés au Québec entre 1988 et 2003.

Année	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02	03	tot
Agent																	
Isocyanates	17	17	18	23	16	25	8	7	11	7	8	9	12	11	10	12	211
Farine	10	9	9	16	5	9	11	8	13	9	6	12	11	5	8	5	146
Bois	12	6	6	5	3	8	3	1	6	6	7	2	7	8	5	8	93
Fruits de mer	7	2	2	7	0	2	9	2	2	5	4	6	3	8	6		65
Métaux	4	3	3	6	6	4	4	1	6	2	3	5	3	5	2	5	62
Céréales	9	3	3	2	2	1	4	1	3	3	4	1	2	7	3	8	56
Résines, colles	0	1	4	4	3	4	5	5	4	1	3	6	2	5	1	2	50
Animaux	3	2	3	3	4	2	5	1	3	0	6	3	0	3	1	1	40
médicaments	6	5	3	2	1	1	1	0	1	2	0	0	0	2	0	0	24
Total	68	48	51	68	40	56	50	26	49	35	41	44	40	54	36	41	747

**Tableau V- Liste des agents responsables de l'asthme professionnel entre 1988 et 2003**

Au Québec, en cas de diagnostic d'AP, la CSST verse une indemnisation temporaire appelée indemnité de remplacement du revenu (IRR) qui peut être illimitée mais qui, en général, dure un à deux ans (assistance pour trouver un nouveau travail, formation au besoin pour un nouveau travail, retraite anticipée si le réclamant a plus de 55 ans). Elle peut cependant durer plus longtemps si le travailleur ne trouve pas un travail « convenable » durant ce délai. S'il trouve un autre travail mais il y a une perte de revenu, le travailleur reçoit une compensation correspondant à 90% du revenu net jusqu'au moment où son revenu sera équivalent à celui qu'il avait auparavant.

Après deux ans, la CSST réévalue ces travailleurs pour déterminer le % d'incapacité permanente (% de déficit anatomo-physiologique ou % DAP). Sur la base du % de DAP, les réclamants reçoivent un montant forfaitaire basé sur des critères portant sur la



persistance de l'asthme (besoin en médicaments, calibre et état d'hyperexcitabilité bronchiques). La réévaluation à deux ans découle de l'histoire naturelle de la maladie après la fin de l'exposition, et en particulier de la cinétique de l'amélioration de la fonction respiratoire après la fin de l'exposition. En effet, bien que la majorité des patients atteints d'AP continue à présenter des symptômes même plusieurs années après la fin de l'exposition à l'agent responsable<sup>107</sup>, la fonction respiratoire continue à s'améliorer au fil des années<sup>111</sup>, et ceci surtout durant les deux premières années après la fin de l'exposition. Après cette échéance, l'amélioration de la fonction respiratoire est plus lente et rejoint même un plateau dans certaines études<sup>112 113</sup>.

Si les symptômes d'asthme persistent chez la majorité des patients, cela dérive du fait que cette maladie laisse fréquemment des séquelles.

## II- Séquelles

### 1- Séquelles : quelques définitions

Les séquelles sont représentées par une déficience d'organe ou une détérioration de sa fonction (incapacité) qui persiste après la « guérison » d'une maladie ou après une blessure. L'importance de bien définir la déficience (appelée «impairment» en anglais) et l'incapacité (appelée «disability» en anglais) découle de cette définition proposée.

Selon le « guide d'évaluation de la déficience permanente » (Guides to the Evaluation of permanent Impairment, American Medical Association), la déficience est une « perte, une perte de jouissance ou une déficience de n'importe quelle partie du corps, d'un système d'organe ou d'une fonction d'organe ». La détérioration peut dériver d'une maladie ou d'une blessure. Une détérioration devient permanente quand elle a rejoint l'amélioration médicale maximale. Cela signifie que la perte ou l'altération sont bien stabilisées et que des changements importants sont improbables dans la prochaine année avec ou sans thérapie. En ce qui concerne les maladies de l'appareil respiratoire, la déficience se traduit par un déficit de la fonction pulmonaire.

Nous avons ainsi abordé deux des aspects qui définissent les séquelles : la déficience et l'incapacité. De ces deux éléments en découle un troisième, qui reflète l'impact de la déficience et/ou de l'incapacité sur la qualité de vie de l'individu : le handicap, défini par l'OMS comme : « le désavantage résultant d'un déficit ou plutôt d'une invalidité qui empêche un individu de jouer un rôle normal en tenant compte de l'âge, du sexe ou de facteurs socio-culturels. » (OMS, ICIDH, Genève 1980). Le handicap joue donc un rôle fondamental dans le cadre de l'impact de la déficience et de l'incapacité sur la qualité de vie du sujet.

Dans le tableau ci-dessous, apparaissent cinq différentes définitions et interprétations de la déficience et de l'incapacité.

Organisme	Déficiences	Incapacité
Guides to the Evaluation of permanent impairment (5 <sup>th</sup> ed, 2000)	perte, perte d'organe ou d'une fonction d'organe ou altération de n'importe quelle partie du corps, d'un système ou d'une fonction d'organe	Altération dans la capacité de répondre aux demandes personnelles, sociales ou professionnelles à cause d'une détérioration
World Health Organization (1999)	Problèmes de structure ou de fonctionnalité du corps, comme une altération significative ou une perte.	Difficulté dans l'exécution, la réalisation ou l'achèvement d'une activité au niveau de la personne. La difficulté comprend toutes les voies à travers lesquelles l'activité pourrait être affectée
Social Security Administration (SSA) (1995)	Une anomalie anatomique, physiologique, ou psychologique qui peut être démontré par des techniques de diagnostic cliniques ou de laboratoire médicalement acceptables	L'incapacité d'entreprendre une activité rémunératrice à cause d'une détérioration physique ou mentale médicalement déterminable, qui peut porter à la mort ou peut durer pour au moins 12 mois.
State Workers' Compensation Law (typical)	Une «séquelle permanente» est une perte anatomique ou fonctionnelle après une amélioration médicale maximale. L'anormalité ou la perte doivent être ou non progressive au moment de l'évaluation	Une « incapacité temporaire » correspond à une diminution dans la capacité du revenu salariale due à une blessure ou à une maladie professionnelle durant la période de rétablissement. Une incapacité est dite « permanente » quand la capacité potentielle d'entreprendre une activité rémunératrice est diminuée ou absente à cause de l'incapacité permanente et qu'aucune amélioration importante n'est attendue dans le futur.
Québec	« Une déficience est une perte, une anomalie ou une insuffisance d'un organe, d'une structure ou d'une fonction mentale, psychologique ou anatomique. ». (Organisation mondiale de la santé, 1980)	« Une incapacité correspond à toute réduction (résultant d'une déficience) partielle ou totale de la capacité d'accomplir une activité d'une façon ou dans les limites considérées comme normales pour un être humain » (Organisation mondiale de la santé, 1980)

**Tableau VI - définitions et interprétations de la déficience et de l'incapacité**

## 2- Gestion des accidents et des maladies professionnelles au Québec

Voici un aperçu du guide officiel concernant la prise en charge des victimes d'accidents du travail et des maladies professionnelles par la Commission de la santé et de la sécurité du travail (C.S.S.T.) tel que publié par le régime québécois de sécurité sociale (2004).

## **ASSURANCE ACCIDENTS DU TRAVAIL ET MALADIES PROFESSIONNELLES**

*L'indemnisation des accidents du travail est effectuée dans le cadre du régime de santé et de sécurité du travail administré par la Commission de la Santé et de la Sécurité du Travail (C.S.S.T.) Ce programme protège les membres de la population active et leurs personnes à charge contre la perte de salaire due à des accidents du travail ou des maladies professionnelles et leur fournissent une aide pour leurs dépenses médicales et autres frais.*

### **1) Financement**

*Le système est entièrement financé par les employeurs. Les contributions des industries sont déterminées d'après les risques possibles, le nombre d'employés et le salaire des travailleurs. La C.S.S.T. établit les taux.*

### **2) Soins médicaux**

*Tous les frais médicaux liés à un accident du travail sont à la charge de la C.S.S.T. Celle-ci rembourse sur présentation des reçus les médicaments, les frais d'hospitalisation et les coûts de prothèse.*

### **3) Prestations en espèces**

*Le jour de l'accident est payé par l'employeur et reste à sa charge. Les quatorze jours suivants sont également versés par l'employeur, qui en obtient le remboursement par la C.S.S.T.*

*A compter du quinzième jour d'arrêt et tant que la blessure n'est pas guérie et aussi longtemps que la réadaptation est nécessaire, la C.S.S.T. verse l'indemnité journalière.*

### **Montant**

*L'indemnité journalière est égale à 90 % du salaire net, dans la limite du maximum assurable.*

*En cas de reprise d'activité, si le travailleur ne peut pas occuper le même emploi qu'avant l'accident et perçoit un salaire moins élevé, la C.S.S.T. verse un complément différentiel.*

#### **4) Réadaptation et retour au travail**

*Un plan de réadaptation individualisé est élaboré pour chaque travailleur accidenté.*

*Ce plan comporte des mesures de réadaptation physique, sociale ou professionnelle.*

*Durant la réadaptation, les indemnités journalières continuent à être servies à condition que le travailleur collabore activement au plan de réadaptation.*

*Le travailleur qui redevient capable de travailler doit être réintégré par son employeur.*

#### **Montant forfaitaire pour les dommages corporels :**

*L'indemnité forfaitaire varie selon la gravité de l'atteinte à la santé et l'âge du travailleur.*

#### **5) Survivants**

*En cas de décès, le conjoint et les personnes à charge du travailleur ont droit à des indemnités.*

*Le conjoint perçoit tout d'abord sous forme d'une rente mensuelle une indemnité égale à 55 % du revenu net du travailleur dans la limite du maximum assurable. La rente est versée pendant une période qui varie de un à trois ans en fonction de l'âge du conjoint. A la fin de cette période, il reçoit un montant forfaitaire qui varie entre 82.513 \$ et un maximum de 160.500 \$.*

*La somme de 2.475 \$ est versée pour les frais funéraires et le conjoint reçoit 1.650 \$ pour les autres dépenses. Indemnités au père ou à la mère du travailleur décédé sans avoir de personne à charge : 4.951 \$ chacun.*

*Les enfants mineurs reçoivent une rente de 427 \$ par mois jusqu'à leur majorité. A dix-huit ans, un montant forfaitaire de 15.330 \$ est versé s'ils sont toujours étudiants.*

**Figure 5 : aperçu du guide officiel concernant la prise en charge des victimes d'accidents du travail et des maladies professionnelles par la Commission de la Santé et de la Sécurité du Travail (C.S.S.T.) (Régime québécois de sécurité sociale, 2004)**

### III- Le devenir fonctionnel, inflammatoire, clinique et psycho-socio-économique des personnes atteintes d'AP

#### 1- Aspect fonctionnel

Chan-Yeung a abordé la question à partir de la fin des années 70. Dans une première étude menée chez 38 sujets atteints d'AP lié à l'exposition au cèdre rouge<sup>3</sup>, l'HRB persistait chez tous les sujets après la fin de l'exposition, même chez les sujets devenus asymptomatiques. En 1982, le même auteur et ses collaborateurs confirment ces résultats dans leur étude menée chez 125 sujets atteints d'AP au cèdre rouge<sup>114</sup>. Vingt ans plus tard, Chan-Yeung et Malo<sup>107</sup> confirment ces caractéristiques dans une revue de la littérature des études de suivi concernant des sujets présentant un AP lié à différents agents. Le tableau ci-dessous permet d'observer le pourcentage de sujets chez lesquels persiste l'HRB selon l'agent causal.

Agent	Durée de suivi (ans)	persistance HRB (%)
Cèdre rouge	0.5 - 4	100
Cèdre rouge	1 - 9	76
Résine de colophane	1.3 – 3.8	35
Crabe des neiges	0.5 – 2	90
Crabe des neiges	4.8 – 6	84
Varié	0.5 – 4	97
Isocyanates	1 – 3	58
Isocyanates	> 4	63
Isocyanates	0.5 - 4	75
Isocyanates	1	77
Varié	4 - 11	96

**Tableau VII : pourcentage de sujets chez lesquels persiste l'HRB selon l'agent causal après la fin de l'exposition<sup>107</sup>**

L'ampleur des séquelles fonctionnelles dépend de certains facteurs qui exercent une influence sur l'histoire naturelle de la maladie.

Perfetti et coll.<sup>115</sup> ont évalué une cohorte de 99 travailleurs ayant reçu un diagnostic d'AP en moyenne trois années auparavant. Durant la visite de suivi, aucune amélioration du calibre bronchique ne s'était produite, alors que la CP<sub>20</sub> s'était améliorée de façon significative, de 1.5 à 3.7 mg/mL en moyenne. Ces chercheurs ont divisé les sujets en deux groupes comparables du point de vue de leur histoire clinique et de leur fonction respiratoire, selon la durée de cessation de l'exposition (> 5 ans, ≤ 5 ans). La proportion de sujets présentant une CP<sub>20</sub> normale était significativement supérieure dans le groupe qui avait cessé l'exposition depuis plus de 5 ans par rapport au groupe au sein duquel le retrait était plus récent. Une régression logistique a également pu démontrer que la CP<sub>20</sub> au moment du suivi pouvait être prédite par la CP<sub>20</sub> au moment du diagnostic, la durée de



l'exposition, l'intervalle de temps qui s'est écoulé depuis la fin de l'exposition et le type d'agent en question: l'AP causé par un agent de haut poids moléculaire était un facteur de pronostic négatif dans l'histoire naturelle de l'AP.

Dans leur récente étude, Padoan et coll.<sup>116</sup> ont effectué une régression séquentielle pour évaluer l'effet de facteurs potentiellement impliqués dans la détermination des séquelles dues à l'AP chez des sujets atteints d'AP aux isocyanates. Ces auteurs concluent que le degré d'HRB (valeur de CP<sub>20</sub>) au moment du diagnostic était le facteur qui prédisait le mieux la persistance d'HRB après la fin de l'exposition à l'agent causal et que les paramètres de fonction respiratoires (VEMS et CVF) déterminées lors de la visite de suivi pouvaient également être prédits sur la base des valeurs obtenues au moment du diagnostic. Ces résultats sont confirmés dans l'étude de Maghni et coll.<sup>9</sup> qui avait pour but d'analyser les facteurs qui sont associés au devenir fonctionnel de la maladie après la fin de l'exposition. D'ailleurs, le critère considéré pour définir la persistance de la maladie après la fin de l'exposition était justement la présence et l'évolution dans le temps de l'HRB (CP<sub>20</sub>). A l'aide d'une régression logistique, ces auteurs concluaient que la CP<sub>20</sub> au moment du diagnostic était le meilleur facteur prédictif de la CP<sub>20</sub> mesurée lors de la visite de suivi. Ainsi, la persistance de la maladie asthmatique pouvait être déterminée sur la base du degré d'HRB au moment du diagnostic.

Une revue de la littérature d'Ameille et Descatha<sup>2</sup> nous indique que les facteurs pronostic négatifs identifiés jusqu'à présent sont la durée de l'exposition après le début des symptômes respiratoires et la sévérité de l'asthme au moment du diagnostic.

## 2- Aspect inflammatoire

L'analyse de l'expectoration peut nous fournir des précieuses informations autant au moment du diagnostic que durant le suivi du patient. Concernant le suivi, quelques études ont analysé l'évolution du profil inflammatoire des sujets atteints d'AP, ceci à travers l'analyse de l'expectoration<sup>9</sup>, du lavage bronchoalvéolaire<sup>117</sup>, et de biopsies bronchiques<sup>118</sup>.

Dans l'étude récente de Maghni et coll. citée ci-devant<sup>9</sup>, et menée chez environ 130 patients ayant reçu un diagnostic d'AP et évalués en moyenne neuf années après le retrait de l'exposition, une éosinophilie (% éosinophiles  $\geq 2$ ) dans l'expectoration était présente chez 15% des patients et une neutrophilie (% neutrophiles  $>60$ ) chez 22% des patients. Une inflammation persiste donc dans une proportion significative de sujets, même après la fin de leur exposition. Un des aspects fondamentaux de l'inflammation chronique des bronches est représenté par le fait qu'elle pourrait être en partie responsable du remodelage des bronches<sup>119</sup>. Ce dernier est un processus hétérogène caractérisé par une apposition de collagène dans la sous-muqueuse. Il s'accompagne :

- d'une prolifération des fibres musculaires lisses
- d'une hypertrophie des glandes à mucus
- d'une interaction avec de nombreux médiateurs (en particulier, les facteurs de croissance fibrogénique) et cellules
- de changements dans la déposition de tissu conjonctif
- d'altérations dans la structure des bronches,

entraînant une limitation irréversible du flux d'air et aboutissant ainsi à une obstruction bronchique fixe et à une accélération du déclin de la fonction respiratoire.

D'une part, les éosinophiles sont en même temps l'une des causes des altérations structurales et d'autre part, la thérapie CSI est efficace pour réduire ces cellules. Ceci explique que la thérapie CSI est plus efficace chez les asthmatiques qui présentent une inflammation de type éosinophilique que chez ceux qui n'en présentent pas.

Il est donc important d'explorer cet aspect autant du point de vue diagnostique de l'asthme que de celui de la prise en charge à long terme du patient.

Ce dernier point a d'ailleurs été l'objet de l'étude de Green et ses collaborateurs en 2003<sup>120</sup> menée auprès de 74 sujets atteints d'asthme modéré à sévère durant un an. Le but de cet essai randomisé était de déterminer si une prise en charge des asthmatiques basée sur la

maîtrise de l'éosinophilie dans leur expectoration pouvait représenter une bonne stratégie pour prévenir les exacerbations d'asthme. Les sujets atteints d'asthme modéré ou sévère étaient assignés à l'un des deux types de prise en charge : celle standard (basée sur une maîtrise de la fonction respiratoire comme indiqué par les lignes directrices pour la gestion de l'asthme dictées par la BTS (British Thoracic Society), et la deuxième basée sur le monitoring du pourcentage d'éosinophiles dans l'expectoration et sur la réduction des symptômes. Cette étude démontrait que le pourcentage d'éosinophiles, le nombre d'exacerbations d'asthme et l'accès à l'hôpital pour asthme étaient significativement inférieurs chez les patients du deuxième groupe. Il est intéressant de noter que la maîtrise de l'asthme n'avait pas requis une dose d'anti-inflammatoire additionnelle dans le groupe dont la prise en charge reposait sur le monitoring de l'inflammation bronchique. Cette étude souligne donc l'importance de tenir compte de cet élément pour maintenir une maîtrise efficace de la maladie et ainsi diminuer les exacerbations.

D'autre part, toujours en ce qui concerne le lien entre inflammation et exacerbations d'asthme, une étude de Jakatanon et coll.<sup>121</sup> nous indique que le monitoring de l'inflammation bronchique est essentiel pour une bonne prise en charge du patient. En effet, cette étude souligne le fait que l'éosinophilie bronchique est un facteur prédictif d'exacerbation asthmatique. Dans cette étude, les exacerbations avaient été induites par une diminution de la thérapie corticostéroïde chez 15 sujets présentant un asthme bien maîtrisé. Un groupe de sujets avait développé une exacerbation d'asthme alors que l'autre non. La seule différence entre ces deux groupes était représentée par le pourcentage d'éosinophiles dans l'expectoration en conditions basales : les sujets ayant présenté une exacerbation avaient un pourcentage d'éosinophiles élevé par rapport à ceux qui n'en ont pas présenté. Finalement, l'étude récente qui recourait à l'évaluation de eNO comme marqueur inflammatoire<sup>122</sup> en vient à la même conclusion : la concentration moyenne du eNO chez les sujets asthmatiques qui avaient présenté une exacerbation d'asthme dans les deux semaines suivant le début de l'étude étaient supérieures à celles que présentaient les sujets sans exacerbation.

Ces études nous permettent de tirer deux conclusions importantes à propos de la prise en charge du patient atteint d'asthme :

- La détermination du pourcentage d'éosinophiles dans l'expectoration et/ou le dosage du eNO permet une maîtrise plus adéquate de la maladie et ainsi une réduction des exacerbations tout en aidant à mieux préciser la dose d'agents anti-inflammatoires requise
- Les asthmatiques qui présentent une éosinophilie dans leur expectoration et/ou une augmentation du eNO ont un risque plus important de développer une exacerbation de leurs symptômes d'asthme ; cela identifie ces éléments comme facteurs pronostiques négatifs dans l'histoire naturelle de la maladie et souligne l'importance de leur détermination puisque l'inflammation n'est évaluée par aucun test de fonction respiratoire.

De nombreuses études ont montré que d'autres cellules sont présentes dans l'asthme : mastocytes et basophiles, lymphocytes et polynucléaires neutrophiles<sup>123</sup>. Des études récentes montrent qu'un autre type de cellules est impliqué dans la maladie asthmatique: les neutrophiles<sup>124</sup>. Ces cellules sembleraient être impliquées dans l'asthme sévère. Une inflammation neutrophilique détectée sur des échantillons de biopsies bronchiques a en effet été mise en évidence dans l'asthme fatal<sup>125</sup>. Le pourcentage de neutrophiles est par ailleurs augmenté chez les personnes en status asthmaticus non infectieux<sup>126</sup> et durant les exacerbations d'asthme<sup>127</sup>. Dans une étude de Jatakanon et coll.<sup>128</sup>, un haut pourcentage de neutrophiles dans l'expectoration était un indice de sévérité de l'asthme. Le problème majeur de l'utilisation de la mesure des neutrophiles (par comparaison avec celle des éosinophiles) dans le monitoring de l'inflammation asthmatique provient de ce que le seuil normal n'est pas connu de même que toute augmentation significative. On sait que pour les

éosinophiles, des niveaux de un ou deux % distinguent adéquatement des asthmatiques des normaux, mais un tel niveau n'a pas été précisé en ce qui a trait aux neutrophiles.

### 3- Aspect clinique

Le devenir clinique est étroitement lié aux séquelles fonctionnelles et inflammatoires. En effet, d'une part, l'hyperréactivité bronchique non spécifique se traduit cliniquement par une diminution du diamètre des bronches en réponse à de nombreux stimulus rencontrés dans la vie quotidienne comme, par exemple, les changements de températures extérieures, les odeurs fortes, l'effort, etc.; d'autre part, puisque la présence d'inflammation bronchique est un facteur prédictif d'exacerbation asthmatique, le fait que celle-ci persiste dans une proportion importante de patients, même suite au retrait de l'exposition professionnelle, a des conséquences quant à la vulnérabilité du patient à développer des exacerbations d'asthme non reliées à une exposition spécifique. Le pourcentage de sujets qui continue à présenter des symptômes d'asthme même après avoir cessé l'exposition professionnelle varie selon les études mais on peut quand même remarquer que la majorité des sujets continuent à être symptomatiques (gravité stable, diminuée ou augmentée), comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

Agent	Durée de suivi (années)	persistance des symptômes %)
Cèdre rouge	0.5 – 4	29
Cèdre rouge	1 – 9	49
Colophon	1.3 – 3.8	90
Crabe des neiges	0.5 – 2	61
Crabe des neiges	4.8 – 6	100
Varié	0.5 – 4	93
Isocyanates	1 – 3	66
Isocyanates	> 4	82
Isocyanates	0.5 – 4	50
Isocyanates	1	77
Varié	4 – 11	100

**Tableau VIII - % sujets qui continue à présenter des symptômes d'asthme après l'interruption de l'exposition professionnelle<sup>107</sup>**

Etant donné que la majorité des patients continue à présenter de l'asthme, on pourrait alors se demander si l'histoire naturelle de l'AP change si le patient reste exposé à l'agent causal. En d'autres termes, dans quelle proportion des patients qui continuent à exercer leur profession l'asthme persiste-t-il?

Coté et coll. répondent à cette question dans leur étude<sup>1</sup> menée chez 48 sujets atteints d'AP au cèdre rouge documenté par des tests d'inhalation bronchique spécifique. Ces auteurs démontrent que dans cette population de travailleurs qui continue l'exposition à l'agent spécifique malgré le diagnostic d'AP, aucun sujet ne se rétablit, 62.5% des sujets restent stables (dans ce groupe, cinq sujets s'améliorent mais le nombre est si faible que ces sujets ont été inclus dans le groupe des sujets stables), et enfin 37.5% des sujets voient leur maladie empirer. Les sujets avaient été évalués 6.5 années après le diagnostic d'AP. Les auteurs ont également trouvé qu'aucune caractéristique clinico-fonctionnelle mesurée au

moment du diagnostic, incluant la présence d'IgE spécifiques et le degré d'hyperréactivité bronchique aspécifique ne prédisait le devenir de ces sujets. Le seul facteur pronostic négatif associé au devenir des sujets au moment du diagnostic était une réaction sévère lors du test d'exposition spécifique à l'agent causal. Les auteurs concluent que le retrait de l'exposition à l'agent causal représente la conduite idéale à proposer à ces travailleurs. Une autre étude souligne l'importance de cesser l'exposition à l'agent causal pour améliorer l'histoire naturelle de la maladie. Moscato et coll.<sup>103</sup> ont mené une étude longitudinale chez 25 sujets ayant reçu un diagnostic d'AP lié à différents agents, autant de bas que de haut poids moléculaire. Dans cette étude, les auteurs comparent le destin des sujets qui cessent l'exposition à l'agent causal par rapport à ceux qui continuent à y être exposés un an après le diagnostic. Au moment du diagnostic, le groupe de sujets qui a par la suite changé d'emploi présentent un asthme plus sévère que celui qui par la suite continue l'exposition au milieu de travail. Les auteurs attribuent cela au fait qu'en Italie, comme dans d'autres pays<sup>129 130</sup> le système d'indemnisation ne garantit pas aux travailleurs atteints d'AP une compensation, et que le changement de travail entraîne fréquemment une perte de travail et de revenu ; cela expliquerait que seuls les travailleurs gravement atteints changent d'emploi (voir ci-après, état socio-économique). Tous les sujets montrent une amélioration de la sévérité de leur asthme un mois après le diagnostic, et les auteurs attribuent cette amélioration au meilleur régime thérapeutique que les sujets ont suivi. Dans cette étude, la sévérité de l'asthme se basait sur les symptômes respiratoires, le besoin en médicaments et la variabilité de débit de pointe, comme suggéré par les « National Institutes of Health »<sup>131</sup>. Après un an, la continuation de cette amélioration et la guérison d'une partie des sujets ne se sont produites que dans le groupe de sujets ayant cessé l'exposition. Ceci confirme que le retrait précoce de l'exposition représente la seule garantie pour pouvoir espérer guérir de cette maladie.

#### 4- État socio-économique

Le choix du travailleur de cesser ou continuer son propre travail après un diagnostic d'AP dépend en grande partie de la prise en charge du travailleur. Or, cette prise en charge varie d'un pays à l'autre, et même parfois d'une ville à l'autre lorsque les moyens diagnostiques nécessaires pour reconnaître l'AP ne sont pas disponibles facilement. La majorité des systèmes d'indemnisation sont gérés par des organismes gouvernementaux, excepté aux Etats-Unis, où l'état et les compagnies d'assurance occupent tous les deux un rôle déterminant<sup>132</sup>. Partout ailleurs, ce sont les employeurs qui sont responsables de l'indemnisation des employés par un système d'assurance générale. Un peu partout dans le monde, l'AP est une maladie reconnue comme indemnisable. Cependant, comme nous l'avons abordé dans le troisième paragraphe, plusieurs études démontrent qu'en Europe les travailleurs atteints d'AP sont souvent portés à ne pas changer leur emploi car leur carrière et/ou leur situation économique subiraient un déclin. Ceci est le cas de l'Italie<sup>103</sup>, de la Grande-Bretagne<sup>128</sup>, de la Belgique<sup>133</sup> et de la France<sup>128</sup>:

- Par exemple, en **Italie**, Moscato et coll.<sup>103</sup> ont mené une étude longitudinale pour évaluer le devenir socio-économique de 25 sujets ayant reçu le diagnostic d'AP un an auparavant. Cette étude touche un volet important du devenir socio-économique des sujets atteints d'AP : leur prise en charge par l'organisme qui s'occupe de la gestion des maladies professionnelles (INAIL: Istituto nazionale per l'assicurazione contro gli infortuni sul lavoro) après le diagnostic. Dans cet échantillon de 25 sujets évalués un an après le diagnostic, sept sujets (30%) n'avaient pas encore été contactés par l'INAIL. Parmi les 18 sujets contactés, trois seulement avaient obtenu une indemnisation. Les auteurs ont comparé le devenir clinique et socio-économique des sujets qui continuaient à occuper leur poste de travail (13 sujets) avec ceux qui avaient cessé l'exposition (12 sujets). Au moment du diagnostic, ces derniers présentaient un asthme plus sévère (la



sévérité de l'asthme était définie par les symptômes, l'utilisation de bronchodilatateur à courte durée d'action, la variabilité du débit de pointe et le VEMS exprimé comme % de la valeur prédite<sup>130</sup> et une hyperréactivité bronchique plus importante). De plus, les auteurs nous informent qu'un an après le diagnostic, une proportion importante des sujets (48%) avait décidé de continuer à occuper le même emploi par peur de ne pas se replacer sur le marché du travail. Les travailleurs qui avaient trouvé un autre poste de travail avaient dû se résigner à subir une diminution de leur salaire et/ou de leur position. Les auteurs suggéraient donc que dans un pays comme l'Italie, les travailleurs atteints d'AP ne cessent l'exposition que s'ils sont très malades, pour éviter une détérioration de leur situation économique, puisque les lois en vigueur ne permettent pas une prompte prise en charge de ces travailleurs après le diagnostic.

- En **Grande-Bretagne**, Gannon et coll.<sup>128</sup> mènent une étude de suivi sur 112 travailleurs atteints d'AP pour étudier leur état de santé, leur situation de travail et leur état financier au moins un an après le diagnostic. Un tiers des sujets était encore exposé à l'agent causal et ceux-ci présentaient un cadre clinique et fonctionnel pire si comparé avec celui des sujets qui n'étaient plus exposés. Le salaire des sujets qui avaient cessé l'exposition avait subi une diminution plus importante (54%) par rapport aux 35% des sujets qui avaient décidé de maintenir leur poste de travail). Les auteurs concluent que cesser l'exposition est bénéfique du point de vue clinique et fonctionnel, mais comporte une diminution salariale, qui n'est pas compensée par l'indemnisation accordée par la Loi.
- En **France**, Ameille et coll.<sup>134</sup> décrivent eux aussi comment un diagnostic d'AP comporte des conséquences économiques délétères sur les patients. Parmi les 209 sujets ayant reçu le diagnostic trois années auparavant, 32% continuaient à occuper le même emploi, 25% étaient au chômage, et les 44% restants avaient

quitté leur emploi. 84% des sujets ayant quitté leur emploi avaient subi une diminution salariale, de 50% en moyenne, alors que parmi ceux qui continuaient à occuper le même emploi, cette diminution ne touchait que 19% des travailleurs et la diminution moyenne du salaire était de 19% en moyenne. Les auteurs concluent que le système d'indemnisation français pour l'AP est à revoir.

- En **Belgique**, Vandenplas et coll.<sup>135</sup> décrivent les retombées socio-économiques chez un groupe de 157 sujets investigués plus de trois années auparavant pour leurs symptômes respiratoires reliés au travail. Les auteurs soulignent les graves conséquences socio-économiques vécues par les individus qui présentent des symptômes respiratoires au travail, qu'ils soient atteints ou non d'AP. Dans leur étude, 86/157 sujets (55%) avaient reçu un diagnostic d'AP sur la base des TPBS. Tous les sujets ont été questionnés à propos de leur emploi, de leur changement de salaire et du maintien de leur capacité à travailler en relation à leurs symptômes respiratoires. La proportion de sujets qui rapportait un déclin de leur revenu était semblable dans les deux groupes (62% dans le groupe atteint d'AP, et 59% dans le groupe sans AP). La médiane de la perte de revenu, exprimée comme pourcentage du revenu initial était de 22% chez les sujets atteints d'AP et de 23% chez les autres. L'incapacité à travailler en relation avec les symptômes respiratoires, définie comme le changement ou la perte de leur travail due aux symptômes respiratoires, était importante autant chez les sujets ayant reçu un diagnostic d'AP (72%) que chez les autres (54%). Cette étude confirme la gravité des conséquences socio-économiques chez tous les sujets qui présentent des symptômes d'asthme reliés au travail, que ceux-ci soient atteints d'AP ou d'asthme aggravé au travail.

## 5- Impact psychologique

Aucune donnée sur l'association entre AP et profil psychologique de l'individu n'existe dans la littérature actuelle. Nous pouvons cependant éclairer la discussion en se référant à l'asthme personnel. Les patients atteints d'asthme présentent fréquemment des problèmes de dépression. Une récente revue de la littérature de Opolski et coll.<sup>136</sup> a exploré la relation entre asthme et facteurs psychologiques. Leurs conclusions sont les suivantes :

- Les études sont contrastantes à propos d'une fréquence supérieure de dépression chez les asthmatiques par rapport à la population générale.
- La dépression empire la qualité de vie du patient asthmatique.
- Il existe une association plus forte entre mesures subjectives de la sévérité de l'asthme et dépression qu'entre mesures objectives de la sévérité de l'asthme et la dépression.
- Les symptômes spécifiques d'asthme semblent associés à la dépression.
- La tristesse et la dépression peuvent produire des symptômes qui miment une exacerbation d'asthme.
- La dépression accompagne une observance thérapeutique plus faible des patients asthmatiques.
- Les interventions qui regardent les conséquences physiques, psychologiques et sociales sont celles qui garantissent le meilleur résultat quant au succès du traitement des patients asthmatiques.
- Le traitement de la dépression chez les patients asthmatiques porte à une minimisation des effets négatifs de la coexistence des deux pathologies.

D'autre part, Lavoie et coll. présentent leur étude menée chez plus de 400 sujets asthmatiques pour étudier l'impact d'éventuels troubles psychiatriques sur l'asthme.<sup>137</sup>

Selon ces auteurs :

- Les troubles psychiatriques sont fréquents parmi les asthmatiques
- Les asthmatiques qui présentent des troubles psychiatriques présentent plus de difficulté à maîtriser leur asthme et leur qualité de vie est moindre.

Cependant Yorke et coll. indiquent dans leur revue systématique que les études menées jusqu'à présent ne permettent pas de démontrer un effet bénéfique d'interventions psychologiques (relaxation, psychothérapie) sur la santé et le comportement du patient asthmatique<sup>138</sup>, bien que certains résultats semblent prometteurs.

#### 6- Impact sur la qualité de vie

Il existe plusieurs motifs pour traiter un patient asthmatique : prévenir la mort, réduire la probabilité de futures exacerbations de la maladie et améliorer le bien être du patient. Ce dernier point est essentiel, d'autant plus que de nombreuses études<sup>139 140 141 142</sup> appuient l'hypothèse que la corrélation entre paramètres clinico-fonctionnels et bien-être subjectif du patient (comment il se sent et, en particulier, s'il est capable de pratiquer les activités quotidiennes sans limitations) sont faibles à modérées.

En 1992, Juniper développe un questionnaire qui permet d'évaluer la qualité de vie des patients asthmatiques<sup>143</sup>. Le questionnaire comporte 32 questions, qui couvrent quatre domaines : les symptômes d'asthmes, la limitation des activités quotidiennes, l'émotivité et les facteurs environnementaux susceptibles de déclencher les symptômes d'asthme.

C'est en utilisant ce questionnaire que Malo et coll.<sup>144</sup> ont comparé la qualité de vie de sujets atteints d'AP au moins deux années après le diagnostic avec celle de sujets atteints d'asthme personnel. Les auteurs concluent que la qualité de vie des patients atteints d'AP

est légèrement moins satisfaisante de celles des patients qui présentent un asthme personnel d'une sévérité équivalente (en prenant en considération des paramètres cliniques et fonctionnels), même si la différence reste subtile. Les auteurs concluent également que la qualité de vie présente une faible corrélation avec les paramètres cliniques et fonctionnels, ce qui confirme les données des études précédentes. D'autres études ont contribué aux connaissances actuelles à propos des conséquences que peut avoir un diagnostic de maladie professionnelle sur la qualité de vie du travailleur, selon l'agent causal.

Al-Otaibi et coll.<sup>145</sup> nous disent que les travailleurs qui présentent des manifestations cliniques reliées à l'exposition professionnelle au latex peuvent être pris en charge sans pour autant interférer avec leur qualité de vie.

Vandenplas et coll.<sup>146</sup> mènent eux aussi une étude de suivi chez un groupe de 36 travailleurs ayant reçu un diagnostic d'AP causé par l'exposition au latex environ quatre années auparavant, afin de comparer les travailleurs qui ont cessé l'exposition (16/36) à ceux qui l'ont seulement diminuée (20/36) du point de vue de leur santé et des impacts socio-économiques de la maladie. Ces chercheurs trouvent que la sévérité de l'asthme et le degré d'HRB avaient diminué de manière significative à partir du diagnostic dans les deux groupes de sujets. En revanche, le groupe ayant cessé l'exposition présentait plus fréquemment une perte de revenu et une incapacité à travailler reliée à l'asthme par rapport au groupe ayant seulement réduit l'exposition. Les auteurs concluent que la réduction de l'exposition doit être considérée comme une alternative valide et sécuritaire au retrait de l'exposition pour les sujets atteints d'AP dû au latex.

Sauni et coll.<sup>147</sup> nous éclairent sur les conséquences de l'asthme sur la capacité de travailler chez un groupe de travailleurs employés dans la construction. Grâce à la comparaison entre un groupe de 76 asthmatiques et un groupe de 144 non asthmatiques travaillant dans ce domaine, les auteurs disent que les asthmatiques rapportaient un état de santé pire, une capacité à exercer leur profession inférieure et des limitations aux activités professionnelles et de la vie quotidienne plus importantes en comparaison avec les non-asthmatiques. Ceci

dérive du fait que dans ce domaine, les travailleurs sont exposés à de nombreux agents irritants qui induisent facilement des exacerbations d'asthme liées à l'HRB non spécifique qui caractérise la maladie.

Finalement, Piirila et coll<sup>148</sup> mènent une étude de suivi chez plus de 213 patients ayant reçu un diagnostic d'AP causé par l'exposition aux isocyanates entre 1976 et 1992. En particulier, les auteurs se sont intéressés aux conséquences d'un diagnostic d'AP sur l'emploi et la qualité de vie du travailleur. Ces chercheurs soulignent la nécessité de suivre régulièrement les patients atteints d'AP pour pouvoir maintenir une bonne maîtrise de la maladie et ainsi éviter la perte de leur emploi et/ou l'insatisfaction quant à leur propre vie.

Nous pouvons donc conclure que :

- L'évaluation de la qualité de vie d'un travailleur atteint d'AP occupe un rôle fondamental pour obtenir un cadre complet de l'état de santé du patient asthmatique<sup>149</sup>, étant donné que ce paramètre n'est pas en corrélation avec les paramètres cliniques et fonctionnels conventionnellement déterminés.
- La qualité de vie du travailleur atteint d'AP dépend considérablement de sa prise en charge après le diagnostic. La diminution de l'exposition peut être conseillée dans certains cas plutôt que le retrait de l'exposition. Le suivi du patient et la maîtrise de son asthme sont associés à une issue plus favorable.

## IV- Les barèmes

### 1- Définition :

Le terme origine du nom de Bertrand-François Barrême (1640-1703), mathématicien et «Contrôleur de la Chambre des comptes» à Paris, auteur en 1670 de l'ouvrage intitulé «Comptes faits du grand commerce, ou tarif général des monnoies».

Le Petit Robert définit le terme barème comme un «recueil de tableaux numériques donnant le résultat de certains calculs». Le Petit Larousse, pour sa part parle d'une «table ou répertoire de tarifs».<sup>150</sup>

Dans le contexte de l'évaluation du préjudice corporel, la définition suivante pourrait être retenue pour sa simplicité, sa clarté et sa pertinence dans le domaine en cause: «Un recueil chiffré permettant de faire la transition entre le résultat de l'évaluation objective de l'atteinte à l'intégrité corporelle et l'estimation subjective des conséquences non pécuniaires qui en résultent. » (Barreau du Québec).

Comme nous l'indique le Barreau du Québec, les barèmes constituent « un outil permettant de faire le pont entre l'évaluation objective de la condition médicale de la personne et l'appréciation subjective de la perte de qualité de vie qui résulte des atteintes objectivées. Leur conception et leur utilisation exigent cependant d'obtenir au préalable des réponses aux questions suivantes concernant l'indemnisation des conséquences non pécuniaires du préjudice corporel: le pourquoi, le quoi, le combien, le quand et le comment de l'évaluation et de l'indemnisation.<sup>151</sup> ».

### 2- La conception d'un barème

#### a- Le « Pourquoi »

La « nécessité biologique de la vengeance est le fondement le plus profond et sans doute le plus ancien du droit à la réparation »<sup>152</sup>. Au Québec, le droit à la réparation pour

les préjudices moral, matériel et corporel figure dans l'article 1607 du code civil : « Le créancier a droit à des dommages-intérêts en réparation du préjudice, qu'il soit corporel, moral ou matériel, que lui cause le défaut du débiteur et qui en est une suite directe et immédiate. »

#### b- Le « Quoi »

Le préjudice corporel comporte des conséquences pécuniaires et non pécuniaires ; les premières sont celles qui dérivent des pertes objectives, et sont donc relativement faciles à quantifier et compenser. Ceci est le cas de la perte de revenus ou des frais de soins médicaux à venir. Les deuxièmes sont celles qui se rapportent aux pertes subjectives, qui n'ont donc aucun caractère économique comme la diminution de la qualité de vie, la douleur physique ou la souffrance morale. Il est évident que les conséquences non pécuniaires sont celles qui posent le plus de problèmes, car elles subissent l'influence d'une multitude de facteurs socioculturels.

Pour la Cour suprême du Canada, « ...le dommage est fonction de la perte, pour la victime en question, des agréments de la vie »<sup>153</sup>. C'est donc la valeur des conséquences non monétaire qui est valorisée.

Au Québec, le déficit anatomo-physiologique représente une indemnité pour conséquences non pécuniaires du préjudice corporel, même s'il ne permet aucunement de représenter l'ensemble des conséquences non pécuniaires.

#### c- Le « Combien »

La réparation intégrale est difficile, même jugée « utopique » par le Barreau du Québec, surtout lorsque l'on prend en considération les conséquences non pécuniaires du préjudice. La Cour suprême suggère que « au lieu de tenter d'évaluer en termes monétaires la perte des agréments de la vie, elle vise à fixer une indemnité suffisante pour fournir à la



victime une consolation raisonnable pour ses malheurs. Le terme *consolation* n'a pas ici le sens de sympathie, mais il désigne plutôt certains moyens matériels de rendre la vie de la victime plus supportable. »

d- Le « Quand »

L'évaluation des séquelles a lieu au moment où les conséquences du préjudice deviennent stables et permanentes, c'est à dire au moment de la stabilisation du cadre clinique. Celui-ci implique qu'aucune détérioration ou amélioration significatives ne sont attendues, excluant celles liées au vieillissement physiologique normal. Le problème de l'aggravation imprévisible du cadre clinique se pose, mais il est solutionné dans le code civil (article 1615), qui affirme que « le tribunal, quand il accorde des dommages-intérêts en réparation d'un préjudice corporel peut, pour une période d'au plus trois ans, réserver au créancier le droit de demander des dommages-intérêts additionnels, lorsqu'il n'est pas possible de déterminer avec une précision suffisante l'évolution de sa condition physique au moment du jugement. »

e- Le « Comment »

L'évaluation d'un préjudice se déroule en trois étapes.

- En premier lieu, des spécialistes experts décrivent la déficience et l'incapacité fonctionnelle. Les enjeux sont si importants que dans un guide publié en 1997 à l'intention des médecins agissant en tant qu'experts, le Collège des médecins du Québec est strict sur ce point: « l'expertise nettement déraisonnable au regard des données de la science ou des éléments factuels ne peut être tolérée, conformément à ces articles du Code, et peut entraîner une action disciplinaire.»
- Ensuite, c'est l'étape de l'estimation subjective des conséquences du préjudice. Les barèmes sont ici l'outil qui permet de passer des aspects objectifs aux aspects subjectifs des

conséquences de la lésion. Il s'agit ici de donner une indemnisation de l'atteinte à la qualité de vie de la personne qu'a engendrée le préjudice. Dans le cas des régimes publics d'indemnisation, le barème est un règlement qui à force de loi.

- Finalement:

dans les tribunaux, le juge intègre les éléments objectifs et subjectifs et fixe l'indemnité en tenant compte de l'âge, du sexe, des habitudes de vie et de tout autre facteur personnel qui pourrait influencer les conséquences du préjudice.

- les régimes publics d'indemnisation opèrent une standardisation du montant final de l'indemnité

3- L'appareil respiratoire, en particulier l'AP :

L'élément crucial d'une indemnisation, c'est qu'elle soit proportionnelle à la sévérité de la maladie.

a- Sévérité de l'asthme et des séquelles de l'AP

Le concept de sévérité de l'asthme est complexe : il est tout d'abord important de faire la différence entre sévérité de l'asthme et maîtrise de l'asthme. Cockcroft et coll.<sup>154</sup> discutent ce point, et nous disent que la maîtrise de l'asthme est souvent utilisée de manière impropre pour définir la sévérité de l'asthme; il semblerait en effet intuitif de penser qu'un asthme bien maîtrisé est un asthme léger alors qu'un asthme mal maîtrisé est un asthme sévère. Ceci ne correspond certainement pas à la vérité. La maîtrise de l'asthme peut se produire chez un patient qui présente un asthme de n'importe quel grade de sévérité. C'est pour cela que selon ces auteurs, la sévérité de l'asthme devrait être définie par le traitement minimal qui permet de rejoindre une maîtrise de la maladie, plutôt que par les symptômes et/ou l'anormalité de la fonction respiratoire. Une autre approche est celle qui définit la sévérité de l'asthme sur la base des paramètres objectifs résultant des tests utilisés dans le

diagnostic des patients asthmatiques. Mais quels sont les paramètres dignes d'être utilisés pour la définir de la façon la plus correcte? Doit-on se baser sur le degré d'hyperréactivité bronchique, le degré d'inflammation, le besoin de médicaments, ou tout simplement les symptômes que rapporte le patient? Plusieurs études ont utilisé les paramètres de fonction respiratoire car ils fournissent des données objectives. Par exemple, dans l'étude de Maghni et coll.<sup>109</sup> la sévérité avait été définie sur la base de l'évolution de l'hyperréactivité bronchique après la fin de l'exposition.

Le problème des lignes directrices actuelles est qu'elles ont tendance à se baser plus sur la maîtrise de l'asthme que sur sa sévérité. Colice<sup>155</sup> dit que le seul paramètre qui permettrait de caractériser la sévérité de l'asthme est la détermination de l'inflammation bronchique et que celle-ci n'est actuellement prise en considération qu'indirectement à travers le besoin de médicaments pour maîtriser les symptômes d'asthme.

Il existe actuellement quatre méthodes suggérées par différentes lignes directrices nationales qui permettent de catégoriser la sévérité de l'asthme :

- La première a été développée dans le cadre du «US National Asthma Education and Prevention Program ». La sévérité de l'asthme dépend de trois variables : les symptômes diurnes, les symptômes nocturnes et la fonction pulmonaire. La classe de sévérité est déterminée choisissant la variable plus altérée. Voici les différentes classes de sévérité d'asthme et leurs caractéristiques :

Sévérité	Symptômes diurnes	Symptômes nocturnes	Fonction pulmonaire
Asthme sévère persistant	-Symptômes continus -limitation de l'activité physique -exacerbations fréquentes	fréquents	-VEMS/DEP <60% -Variabilité DEP>30%
Asthme modéré persistant	-Symptômes continus -utilisation quotidienne de B2 agoniste à courte durée d'action -exacerbations limitent les activités quotidiennes -exacerbations > 2/ semaine	>1/semaine	-VEMS/DEP >60% mais <80% -Variabilité DEP>30%
Asthme léger persistant	-symptômes > 2/semaine mais < 1/jour -exacerbations peuvent limiter les activités quotidiennes	>2/mois	-VEMS/DEP ≥80% -Variabilité DEP entre 20 et 30%
Asthme léger intermittent	-symptômes ≤ 2 fois par semaine -aucun symptôme entre les exacerbations -exacerbations brèves	≤2/mois	-VEMS/DEP ≥80% -Variabilité DEP<20%

**Tableau IX - Classification de la sévérité de l'asthme (National Asthma Education and Prevention Program 1997)**

- La deuxième méthode a été évoquée par la « National Asthma Campaign » en Australie. La sévérité de l'asthme doit être déterminée quand la maladie du patient est stable. Le recours aux urgences et/ou l'éventualité d'une crise d'asthme doivent être pris en considération. Ici aussi, la classe de sévérité est déterminée choisissant la variable plus altérée. Voici les différentes classes de sévérité d'asthme et leurs caractéristiques :

sévérité	Sifflements oppression thoracique, dyspnée, toux	Symptômes nocturnes	Symptômes diurnes	Hospitalisation ou visite à l'urgence	Crises d'asthme mettant la propre vie à risque	Utilisation de beta2 à courte durée d' action	VEMS	PEF
Sévère	Chaque jour	>1/se- maine	>1/se- maine	Habitue- llement	possible	>3- 4/jour	<60%	<80 %
modéré	La plupart des jours	>1/se- maine	>1/se- maine	Pas habituel- lement	Pas habituelle- ment	La plupart des jours	60- 80%	80- 90%
Léger	Occasion- nels	Absents	Absents	Aucune	Aucune	<2/	>80%	>90 %

**Tableau X - Classification de la sévérité de l'asthme (National Asthma Campaign )**

Malheureusement, les éléments «symptômes nocturnes», «hospitalisation ou visite à l'urgence » et « crise d'asthme mettant la propre vie à risque » sont des éléments qui réfèrent au concept de maîtrise de l'asthme et non de sévérité de l'asthme; les documents mélangent donc ces deux concepts. Or, dans le barème, c'est la sévérité que l'on évalue, à condition que la maladie soit idéalement bien maîtrisée.

La troisième méthode dérive du « British Guideline on the Management of Asthma ». Elle valorise la maîtrise des symptômes et les paramètres de fonction respiratoire. Son approche diffère des deux précédentes car elle ne permet pas de classer la sévérité de l'asthme dans des classes prédéfinies mais considère important le besoin de médicament pour obtenir une maîtrise satisfaisante de l'asthme. Ce dernier est témoigné par les facteurs suivants : symptômes d'asthme, le besoin de broncho-dilatateur à courte durée d'action, les exacerbations, les limitations de l'activité physique et la fonction pulmonaire.

- La quatrième méthode apparaît dans les lignes directrices de l'ATS (1993) concernant l'évaluation des patients atteints d'asthme<sup>156</sup> ; la nature et la posologie des médicaments

nécessaires pour maintenir la maladie asthmatique maîtrisée sont utilisées comme indicateur de la sévérité de l'asthme

Les lignes directrices canadiennes sont le fruit du consensus de différents experts. Elles incluent deux approches<sup>157</sup>. La première est semblable à la méthode anglaise et repose sur la maîtrise des symptômes d'asthme témoigné par les symptômes respiratoires et le besoin de médicament.

La seconde approche, quant à elle, est voisine de la méthode australienne. Elle considère la fonction respiratoire, la maîtrise des symptômes, les hospitalisations et les crises d'asthme éventuelles qui mettent à risque la vie du patient.

Colice<sup>154</sup> discute dans son étude de la défaillance des lignes directrices actuelles qui visent à catégoriser la sévérité de l'asthme. Les points essentiels qu'il mentionne sont :

- La discutabilité de baser les recommandations concernant la classification de la sévérité de l'asthme sur des consensus
- La difficulté d'application de ces méthodes pour les praticiens
- Un scepticisme quant à accorder aux facteurs subjectifs (symptômes) le même poids qu'aux facteurs objectifs (paramètres de fonction respiratoire). Il souligne que les symptômes ne peuvent pas prédire une détérioration des paramètres de fonction respiratoire.
- La tendance à se baser plus sur la maîtrise de l'asthme que sur sa sévérité.

Un autre problème qui se pose lors de la détermination des séquelles fonctionnelles est représenté par le choix du calibre bronchique à évaluer. Celui-ci doit-il être évalué pré ou post bronchodilatateur ? Quand il n'y avait que les bronchodilatateurs à courte durée d'action, on pouvait croire que la majorité du temps, le patient avait un calibre bronchique pré-bronchodilatateur. Or, depuis qu'il existe des bronchodilatateurs à longue durée d'action, le patient passe la majorité de son temps avec un calibre bronchique post-

bronchodilatateur. Il semblerait donc plus raisonnable de tenir en considération le calibre bronchique post-bronchodilatateur.

Finalement, le besoin de médicaments qui représente une des composantes importantes de la sévérité de la maladie devrait être exprimé non seulement en tenant compte des catégories et de la posologie des médicaments utilisés, mais aussi de la dose de stéroïdes inhalés. Celle-ci est pertinente pour fournir un cadre non seulement qualitatif, mais aussi quantitatif concernant cet aspect.

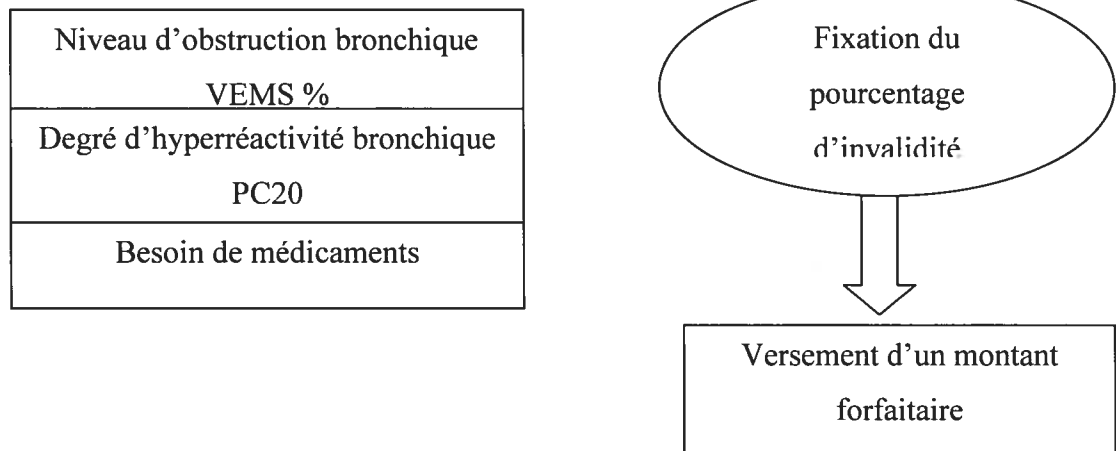
Ces points illustrent combien il est difficile de traduire fidèlement la sévérité de la maladie et combien il est important de formuler des lignes directrices complètes pour pouvoir qualifier la sévérité d'une maladie complexe comme l'asthme.

Les différentes altérations (cliniques, fonctionnelles, inflammatoires) qui caractérisent l'asthme ne sont pas en corrélation entre eux. En effet, nous avons la situation suivante : présence et intensité des symptômes d'asthme  $\neq$  présence et degré d'obstruction bronchique  $\neq$  présence et degré d'HRB  $\neq$  besoin de médicaments  $\neq$  présence et degré d'inflammation bronchique, et cette équation est la même dans l'AP. Même si ces paramètres ne sont pas en corrélation entre eux, ils peuvent à tout le moins s'additionner: c'est ce que l'on veut proposer dans le cadre de notre étude: tenir compte de chacun de ces cinq éléments dans l'évaluation des séquelles de l'AP après la fin de l'exposition semblerait donc nécessaire, car chacun témoigne d'un aspect particulier de la sévérité de la maladie. Ce qui reste difficile, c'est d'affecter un poids à chacun de ces éléments, et traduire ce «poids» en pourcentage de déficit pour compenser justement les personnes atteintes d'AP.

b- Les différents barèmes

Il existe trois barèmes qui permettent d'évaluer les séquelles dues à l'AP :

- Le barème du Québec (Malo, 1984)



**Figure 6 : Paramètres pris en considération dans le barème québécois**



Classe	Niveau d'obstruction bronchique	Niveau d'hyperréactivité bronchique	Besoin de médicaments	% d'invalidité
1	0	0	Aucun	0
2A	0	1	Aucun	5
2B	0	1	BDT au besoin	8
2C	0	1	BDT rég.	10
2D	0	2	Aucun	10
2 <sup>E</sup>	0	2	BDT rég./au besoin	13
2F	0	3	BDT rég./au besoin	15
3A	1	1	BDT rég./au besoin	18
3B	1	2	BDT rég./au besoin	20
3C	1	3	BDT rég./au besoin	25
4A	2	1-2	BDT rég./au besoin	28
4B	2	3	BDT rég./au besoin	33
5A	3	1-2	BDT rég./au besoin	50
5B	3	3	BDT rég./au besoin	60
6	4	1-2-3	BDT rég./au besoin	100

Avec stéroïdes oraux : ajouter 10%

Avec stéroïdes inhalés : ajouter 3%

#### Niveau d'obstruction bronchique

- 0: VEMS (% prédit) et/ou VEMS/CVF (% prédit) > 85% prédit
- 1: VEMS (% prédit) et/ou VEMS/CVF (% prédit) = 71- 85% prédit
- 2: VEMS (% prédit) et/ou VEMS/CVF (% prédit) = 56-70% prédit
- 3: VEMS (% prédit) et/ou VEMS/CVF (% prédit) = 40-55% prédit
- 4: VEMS (% prédit) et/ou VEMS/CVF (% prédit) < 40% prédit

#### Niveau d'hyperréactivité bronchique

- 0: CP 20 > 16 mg/ml
- 1: CP 20 = 2-16 mg/ml
- 2: CP 20 = 0.25 - 2 mg/ml
- 3: CP 20 < 0.25 mg/ml

CP<sub>20</sub> déterminée par la méthode de Cockcroft DW et al. Clin Allergy 1977

**Figure 7 : Barème pour la détermination des séquelles dues à l'asthme professionnel**

- Le barème de l'American Thoracic Society

Score	Fev1%	Postbronchodilator reversibility of FEV1 or degree of hyperresponsiveness		Minimum medication need
		<10	>8	
0	> lower limit of N	<10	>8	no medication
1	70 % to lower limit of N	10-19	8- >0.5	occasional (not daily BDT or cromolyn )
2	60-69	20-29	0.5- >0.125	daily BDT or cromolyn or low dose (< 800 µg) beclomethasone or equivalent
3	50-59	30-39	>0.125	daily high dose (>800 µg) beclomethasone or equivalent or occasional course (1-3/yr) of oral steroids
4	< 50	-	-	daily high dose (>800 µg) beclomethasone or equivalent and daily oral steroids

**Tableau XI - American Thoracic Society scale**

**Impairment class**

Class 0: total score=0;

class I: total score=1-3;

class II:total score=4-6;

class III:total score=7-9;

class IV:total score=10-11;

class V: asthma not controlled despite maximal treatment.

\* From: American Thoracic Society. Guidelines for the evaluation and Impairment/disability in patients with asthma.

- Le barème de l'American Medical Association

Aux États-Unis: le barème le plus utilisé est celui de l'American Medical Association (AMA), Guides to the Evaluation of Permanent Impairment. De fait, ce barème est identique à celui de l'ATS. La première édition remonte à 1971, en réponse à un besoin de standardisation. La 5<sup>ème</sup> édition a été publiée en 2001. La 6<sup>ème</sup> édition est en préparation. Il est utilisé aux États-Unis, au Canada, en Australie, en Nouvelle-Zélande, en Afrique du Sud et dans plusieurs pays européens. Le manuel fournit une méthode d'évaluation standard pour la détermination de la déficience permanente et peut être utilisé comme une composante pour la détermination de l'incapacité.

L'évaluation de l'AP suit les mêmes lignes directrices que celles pour l'asthme personnel. L'American Medical Association recommande que le médecin suive les lignes directrices de l'ATS et inclut les valeurs de fonction pulmonaire, d'hyperréactivité bronchique et du besoin de médicaments comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

Score	FEV1 post-BDT	% Reversibility	PC20 mg/mL	Minimum medication (assessed by the treating physician)
0	> lower limit of normal	<10%	>8 mg/mL	No medication
1	> 70% of predicted	10-19%	8 mg to > 0.6 mg/mL	Occasional but not daily bronchodilator and/or occasional but not daily cromolyn
2	60-69% of predicted	20-29%	0.6 mg to > 0.125 mg/mL	Daily bronchodilator and/or daily cromolyn and/or daily low-dose inhaled corticosteroid (< 800 µg of beclomethasone or equivalent)
3	50-59% of predicted	>30%	<0.125 mg/mL	Bronchodilator on demand and daily high-dose inhaled corticosteroid (>800 µg of beclomethasone or equivalent) or occasional course (one to three courses a year) of systemic corticosteroid
4	<50% of predicted	...	...	Bronchodilator on demand and daily high-dose inhaled corticosteroid (>1000 µg of beclomethasone or equivalent) and daily or every other day systemic corticosteroid

**Tableau XII- Impairment classification for asthma severity**

Total asthma score	% impairment class	Impairment of the whole person
0	1	0%
1-5	2	10-25%
6-9	3	26-50%
10-11 or asthma not controlled despite maximal treatment, ie, FEV1% remaining <50% despite use of >20 mg/day of Prednisone	4	51-100%

**Tableau XIII - Impairment Rating for Asthma**

Les éléments qui apparaissent de façon récurrente dans les barèmes actuellement utilisés sont donc basés sur des paramètres cliniques (besoin de médicaments) et fonctionnels (degré d'obstruction bronchique, hyperréactivité bronchique, réversibilité de l'obstruction) mais ne tiennent aucunement compte de l'inflammation bronchique. De plus dans le cas du barème du Québec, celui-ci ne tient compte ni de la dose de corticostéroïdes inhalés, ni de l'utilisation de BDT à longue durée d'action, ni du calibre bronchique post-BDT.

**VI- ARTICLE**


Assessment of Impairment/Disability due to Occupational Asthma  
through a Multidimensional Approach

Mona-Rita Yacoub MD<sup>1</sup>, Kim Lavoie PhD<sup>1</sup>, Guillaume Lacoste, BA<sup>1</sup>,  
Sylvie Daigle RN<sup>1</sup>, Jocelyne L'Archevêque RT<sup>1</sup>, Heberto Ghezso PhD<sup>1</sup>,  
Catherine Lemièrè MD<sup>1</sup>, Jean-Luc Malo MD<sup>1</sup>

Running head: impairment in occupational asthma

<sup>1</sup> Department of Chest Medicine, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, 5400 Gouin West,  
Montreal, Quebec H4J 1C5, Canada

Corresponding author: Jean-Luc Malo, MD, Department of Chest Medicine, Hôpital du  
Sacré-Cœur de Montréal, 5400 Gouin West, Montreal, Quebec H4J 1C5, Canada

Tel.: 514-338-2796; fax: 514-338-3123; e-mail: 

This study and Mona-Rita Yacoub's postdoctoral fellowship were funded by the Center  
for Asthma in the Workplace (Canadian Institutes of Health Research no. CDA66154).

**Abstract**

**Background:** Subjects with occupational asthma (OA) are often left with permanent sequelae after removal from exposure. Assessing impairment/disability should utilize various tools. **Aims:** Examine whether: 1) assessment of inflammation in induced sputum is relevant to impairment; and 2) use of questionnaires on quality of life and psychological factors can be useful to the evaluation of disability. **Subjects and methods:** 40 subjects were prospectively assessed for permanent impairment/disability due to OA two years after cessation of exposure. Impairment was assessed by: 1) asthma medication; 2) asthma severity; 3) airway calibre and responsiveness; and 4) inflammation in induced sputum. Disability was assessed by quality of life and psychological indices. **Results:** There was a significant improvement in airway responsiveness and inflammation from diagnosis to the present assessment. Sputum eosinophils  $\geq 2\%$  and neutrophils  $> 60\%$  were present in 8 (20%) and 12 (30%) of subjects, one or the other feature being the only abnormalities in 15% of subjects. Quality of life was moderately affected with a prevalence close to 50% of depression and anxiety. **Conclusion:** In the assessment of subjects with OA, information on airway inflammation and psychological impacts are relevant to impairment/disability although these findings need further investigation.

**Key words:** occupational asthma; impairment/disability; quality of life; psychological stress.



## INTRODUCTION

Once a diagnosis of occupational asthma (OA) is made, the ideal course of action is to remove the worker from the work environment that is causing the OA. The individual should be considered permanently unfit to work in this environment or similar work environments where he or she would be exposed to causative agents. This prevents deterioration of the worker's condition that occurs if the worker continues to be exposed (1) (2). Short-term compensation and rehabilitation should be offered to enable the worker to find another job or retrain for another profession. OA can leave permanent impairment in workers even after cessation of exposure to the causal agent (see (3) for a review). The majority of subjects with OA are left with respiratory symptoms, airway obstruction, hyperresponsiveness and inflammation even years after removal from exposure to the causal agent (4) and often still require anti-asthmatic medication. Bronchial hyperresponsiveness mainly improves in the first two years (5) and continues to improve thereafter, though at a slower pace (6).

Scales for assessing impairment have been proposed (3) (7) (8). Assessment should be made when asthma status is relatively stable. Clinical criteria proposed to assess impairment include the nature and doses of medication needed to control asthma (e.g. bronchodilator, inhaled steroids), and functional criteria include levels of bronchial obstruction and hyperresponsiveness. However, these scales do not take into account residual bronchial inflammation that can still be present after cessation of exposure. Increased levels of sputum eosinophils and neutrophils have indeed been observed in 15%

and 20% of subjects with normal airway calibre and responsiveness assessed an average of ten years after diagnosis (4).

OA can also have significant psychological and quality of life impacts on affected workers. To our knowledge, no studies to date have evaluated the psychological impacts of OA after removal from the workplace, and few studies to date have evaluated quality of life in subjects with OA after removal from exposure (9) (10).

Moreover, quality of life is an important dimension of the assessment of asthma and most clinical trials assess quality of life outcomes using standardized tools (11). Clinicians and Workers' Compensation Agencies are requested to assess both impairment that causes functional deficits and disability. Some elements of the latter can be assessed by examining quality of life (3). Moreover, the psychological impact of being diagnosed with OA also needs to be assessed using relevant and standardized questionnaires.

We believe that adding assessments of induced sputum as well as measures of quality of life and psychological distress to the evaluation of workers with OA after they are removed from exposure can significantly improve assessment of impairment and disability in these workers. This effort can lead to designing more complete scales to assess these workers. As such, the aims of the present study were twofold: 1) We first aimed to evaluate the usefulness of adding assessment of airway inflammation to the standard assessment of impairment (airway calibre and responsiveness; need for medication) in subjects with OA after removal from exposure; 2) Our second aim was to evaluate the psychological and quality of life impacts of OA on subjects after removal from exposure via administration of

validated questionnaires.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Subjects and design**

Subjects included in the study are OA claimants who applied to the Workers' Compensation Agency of Quebec (Commission de la santé et sécurité du travail du Québec, CSST) for assessment of impairment/disability after stopping exposure to the agent causing OA for at least two years. They were assessed by two of the four Quebec CSST medical committees (the Montreal committees) that evaluate claims for occupational respiratory diseases. All claimants assessed between October 2004 and March 2006 were requested to participate on a voluntary basis by adding induced sputum, psychological and quality of life questionnaires to their investigation. It was made clear to the participants that assessment of impairment/disability for current medico-legal purposes would be based only on the criteria currently used in Quebec (3), i.e. need for medication, airway calibre and responsiveness, and that the committee would not be informed of the results of the added tests, nor would these results be considered in the worker's assessment. All subjects gave written consent for their participation. The protocol was accepted by the ethics committees of both Sacré-Coeur Hospital and the Montreal Chest Institute, where the study took place.

### **Tests and measures**

An open questionnaire was first used to ensure that the subject's asthma was clinically stable. Information about medication was obtained from a questionnaire

administered to every subject by a trained research assistant.

Routine tests included: 1) spirometry before and after bronchodilator (12); and 2) assessment of bronchial responsiveness to methacholine using a standardized procedure with a Wright's nebulizer (output=0.14 ml/min) (13). The additional tests proposed to the participants were as follows: 1) induced sputum according to a standardized methodology (14); 2) completion of an asthma-specific quality of life questionnaire (Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ) (15); 3) completion of the St. George's Asthma Severity Questionnaire (16); and 4) completion of two psychological questionnaires, the Psychiatric Symptom Index (PSI) (17) and the Millon Clinical Multiaxial Inventory, 3<sup>rd</sup> Edition (MCMI-III)(18).

Reference values used for spirometry were Knudson et al. (19). Normal responsiveness was set at a provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in FEV<sub>1</sub> (PC<sub>20</sub>) greater than 16 mg/ml (20). Logarithmic transformation of PC<sub>20</sub> was used for the statistical analysis. Changes in PC<sub>20</sub> were considered significant when there was a 3.2-fold or greater difference from the value obtained at the time of diagnosis (21). Different levels of sputum eosinophils were considered and significant eosinophilic airway inflammation was defined when sputum eosinophils were equal to or greater than 2%. The percentage of neutrophils was also assessed and values above 60% were judged to be elevated.

To assess quality of life, all patients completed the Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) (15). The AQLQ includes 32 items and evaluates asthma quality of

life across four life domains that may be negatively affected by asthma: asthma symptoms, emotional dysfunction, exposure to environmental stimuli and limitation of daily activities. Every field is scored from one (extremely severe) to seven (not limited at all) and the total score is the mean of the four scores. The St. George's Asthma Severity Questionnaire includes eight questions related to respiratory symptoms, and the total score (range: 0-662.5) represents the sum of these elements (16). Psychological distress was assessed using the Psychiatric Symptom Index (PSI), which is a 29-item self-report questionnaire designed to assess the presence and intensity of psychological distress in the previous two weeks (22). Items are scored using a 4-point scale (0-3) from "never" to "very often." Total scores and subscale scores (depression, anxiety, anger and cognitive disturbance) are calculated as a percentage of the total possible score out of 100. Scores exceeding 25 are considered "high." Patients also completed the Millon Clinical Multiaxial Inventory-III (MCMI-III), which is a 175-item true-false inventory with 24 clinical scales designed to assess personality disturbances (e.g. avoidant personality) and psychiatric syndromes (e.g. anxiety disorders) (18). For the purposes of this study, only the results of the psychiatric syndrome scales will be presented. Scores < 75 are considered within the normal range, scores between 75 and 85 identify those with a possible psychiatric syndrome, and scores  $\geq$  85 identify those with a high probability of a psychiatric syndrome.

### **Analysis of results**

Functional variables such as spirometry and bronchial responsiveness and induced sputum results were compared at diagnosis and follow-up visits. Psychological and quality

of life questionnaires were administered and examined only at the follow-up visit.

Continuous variables were expressed as means  $\pm$  standard deviation. The other variables were expressed as median and interquartile range. Statistical analysis included unpaired t-test, ANOVA, Wilcoxon test and regression coefficients. They were performed by means of a statistical software package (SPSS for Windows, version 10). The level of statistical significance was set at a  $p < 0.05$ .

## RESULTS

Selected characteristics of the participants are shown in Table 1. Only five of 45 potential subjects refused to participate (89% participation rate). The majority were male and atopic. Although these subjects were supposed to be re-assessed two years after diagnosis according to medicolegal procedures in Québec, the mean interval was more than three years. Low-molecular-weight agents were the principal agents causing OA, and isocyanates were the leading cause in 14 subjects (35% of all subjects included). Flour was the causal agent in five subjects, soldering and latex in four subjects each. In two subjects for whom monitoring was carried out at the workplace, the cause of OA was undetermined. A low proportion of subjects (17.5%) were unemployed or had been employed only on a part-time basis since removal from exposure.

Results of clinical, functional and inflammatory status at the time of diagnosis and in the present study are listed in Table 2. While 29 subjects required inhaled steroids alone or combined with long-acting beta adrenergic agents at the time of diagnosis, 22 used these medications at the time of follow-up. The daily dose of inhaled steroids showed a

downward trend. Whereas FEV<sub>1</sub> and FEV<sub>1</sub>/FVC values did not significantly change, the number of subjects with slightly increased values and the proportion of subjects with significant bronchial hyperresponsiveness (PC<sub>20</sub> ≤16 mg/ml) declined significantly. Nine of the 40 subjects (22.5%) showed at least 2-fold improvements in PC<sub>20</sub>. Also, as shown in Table 2, there was a significant diminution in the % of sputum eosinophils and significantly fewer subjects had sputum eosinophils ≥ 2% at the time of the current assessment. There was no significant change in sputum neutrophils. Spirometry and PC<sub>20</sub> values at diagnosis did not differ in subjects with abnormal and normal levels of sputum eosinophils or neutrophils at follow-up.

As shown in Table 3, asthma severity could be judged, on average, to be moderate, with mild to moderate impairments in quality of life. With the exception of the anger subscale, mean scores on all of PSI subscales (depression, anxiety, cognitive disturbance) as well as the total score, were ≥ 25, which is the cutoff denoting clinically significant levels of distress (22). Moreover, more than half of the subjects (52.5%) had scores ≥ 25 on the anxiety subscale, and nearly half of the subjects had scores ≥ 25 on the depression (47.5%) and cognitive disturbance (45%) scales, suggesting a significant level of psychological distress across multiple areas of psychological functioning. With regard to levels of psychiatric syndromes, the most common psychiatric disorder was anxiety disorders, with 35% (n=14) of subjects having a possible (n=5) or probable (n=9) anxiety disorder. Levels of dysthymia (a chronic form of depression) were also high, with 22.5% of subjects having possible (n=7) or probable (n=2) dysthymia. Levels of all other psychiatric

disturbances were under 10%, and no subjects were alcohol dependent or psychotic. At follow-up, scores of all questionnaires used were not significantly different in those with and without airway hyperresponsiveness or airway inflammation. There were significant correlations ( $p < 0.05$ ) between asthma severity on the one hand and some quality of life and psychological indices on the other hand as follows: 1) quality of life: total score ( $r = -0.44$ ), symptomatic score ( $r = -0.54$ ), environmental score ( $r = -.40$ ); 2) PSI: total score ( $r = 0.36$ ), anxiety ( $r = 0.33$ ), anger ( $r = 0.33$ ); psychiatric syndromes (MCM1-III): somatoform disorder ( $r = 0.33$ ). No psychological scores showed significant differences according to the various social outcomes listed in Table 1.

Table 4 summarizes the findings in terms of specific alterations. Five subjects (12.5%) could be considered to be cured as all indices were within normal limits. Persistence of bronchial hyperresponsiveness was the most common abnormality, this being the only abnormality at follow-up in 22.5% of subjects and in combination with other features in 57.5% of subjects. The most common combination of abnormalities was the presence of airway obstruction and hyperresponsiveness (15%). Six subjects (15%) showed isolated sputum eosinophilia or/and neutrophilia, and in 20 (50%) this abnormality was combined with other alterations. Six of the eight subjects who had sputum eosinophilia were on inhaled steroids at the time of assessment. Four of the 12 subjects (33%) with sputum neutrophilia at the time of follow-up had isocyanate-induced OA, by comparison with 8/22 (36%) subjects with OA caused by other agents.



Asthma severity and daily doses of inhaled steroids correlated significantly with various functional and inflammatory indices such as FEV<sub>1</sub>, PC<sub>20</sub> and sputum eosinophilia (Table 5). There was no significant correlation between the levels of sputum eosinophilia or neutrophilia on the one hand and PC<sub>20</sub> on the other hand.

## **DISCUSSION**

Our study confirms that subjects with OA are often not only left with airway hyperresponsiveness, as found in most follow-up studies of OA (23), but also airway inflammation as shown by abnormal levels of eosinophils or neutrophils in induced sputum (4). Fifty percent of subjects had such abnormalities and, in 10% of subjects, this was the only abnormal finding observed at follow-up. The proportion of subjects with evidence of airway inflammation is higher than in a previous study (4) in which increased eosinophils and neutrophils were documented in only 15% and 20% of subjects respectively. This difference can be explained by the fact that our subjects were assessed two years after cessation of exposure, whereas the average cessation of exposure was nearly ten years in the cited study (4).

Recent studies have examined the prognostic impact of inflammation on asthmatic flare-ups (24) (25). The presence of increased levels of eosinophils has been consistently found to increase the risk of asthmatic flare-ups. The fact that subjects with OA have persistent increased eosinophils in induced sputum, even without airway obstruction and hyperresponsiveness (this represented 10% of our subjects), should be considered when

determining levels of impairment in these subjects because they are at high risk of asthma exacerbation. Moreover, airway caliber and hyperresponsiveness was not related to the level of eosinophils in induced sputum (Table 5). Currently, airway calibre and responsiveness, as well as need for medication, are the only three criteria used to determine levels of impairment in scales that are proposed to assess impairment (8). Results of our study therefore point to the relevance of adding information about the status of airway inflammation. Although our results should be confirmed in other studies, we would therefore propose that this information obtained from induced sputum be used to quantify the degree of impairment. First some subjects (7 of 40 or 17.5% had isolated increased sputum eosinophils (n=1) or neutrophils (n=4) or both eosinophils and neutrophils (n=2) (see Table 4). Moreover, thirteen of the 20 subjects with airway inflammation had other abnormalities, all of this combined possibly making them even more at risk of asthmatic exacerbations. Neutrophilic inflammation is a well documented phenomenon in chronic asthma, although it is not known whether this represents a prognostic factor in asthma flare-ups, though this has been shown to be the case with eosinophils (26). Anees et al. have shown that subjects with OA due to low molecular weight agents may show two patterns of changes in sputum while at work, either eosinophilic or non-eosinophilic inflammation, with subjects with eosinophilic inflammation showing lower FEV<sub>1</sub> and more pronounced airway responsiveness (27). Although our subjects were studied on average more than three years after cessation of exposure, some clinical and functional parameters were significantly correlated with the levels of eosinophils and neutrophils (Table 5); for

instance, levels of neutrophils were inversely correlated with baseline FEV<sub>1</sub>. We have also shown that subjects with OA due to isocyanates may show neutrophilic inflammation at the time of specific inhalation challenge(28) although, in the current study, the proportion of subjects with sputum neutrophilia was not higher in the case of OA due to isocyanates. Sputum cells may therefore differ at the time of exposure and after cessation, though levels of eosinophils or neutrophils correlate with some clinical and functional parameters in one or other of these situations.

One study has shown that the quality of life of OA subjects two years after removal from the workplace is worse than non-occupational asthmatics with comparable asthma severity (9). In a recent study that examines quality of life using the same questionnaire (11) as used in the previous (9) and current studies by our group, Al-Otaibi et al. found a minimal impact in ten asthmatic subjects with latex allergy who were assessed on average two years after cessation of exposure (10). Compared to scores reported in this previous study, quality of life scores were worse in subjects in the present study. The reason for this is not known. It is unlikely to be due to changes in compensation in the interval of 15 years between the two studies, as the cost of compensation has increased significantly, from an average of \$50,000 to \$75,000 CAN, over this period in Quebec. The lower quality of life scores observed in the present study could be due to relatively high levels of psychological distress reported by patients, which may have affected quality of life levels. Previous studies have shown that asthma patients with depressive and anxiety disorders have worse asthma-related quality of life compared to patients with these disorders, independent of age,

sex, asthma duration and severity (29)(30).

In the current study, we assessed levels of psychological distress using a general symptom index (PSI), an inventory that assesses levels of psychiatric syndromes (MCMI-III). Levels of psychological distress observed in the present study were quite elevated according to scores on the PSI. Levels of anxiety, depression and cognitive disturbance were all in the clinical range ( $>25$ ), suggesting that the psychological consequences of OA are not only significant but affect a range of psychological factors. Moreover, the fact that psychological distress was measured at least two years after OA was diagnosed and two years after subjects had been removed from the workplace suggests that psychological distress persists beyond the shock of the initial diagnosis and withdrawal from the workplace. With respect to psychiatric syndromes, which reflect more severe psychopathology, anxiety disorders and dysthymia were relatively common in this study, with 35% and 22.5% of patients having a possible or probable anxiety disorder or dysthymia respectively. This suggests that patients with OA are anxious and some are chronically depressed, a finding that is consistent with previous studies with non-occupational asthmatics (29). However, rates of anxiety disorders and dysthymia in this study were much higher than those observed in Lavoie et al.'s study on tertiary care asthmatics, which reported rates of anxiety disorders at 25% and rates of dysthymia at only 4% (29). However, the study by Lavoie et al. as well as most studies in the literature used a psychiatric interview to assess psychiatric disorders, which may provide a more conservative estimate of rates of psychiatric disorder than self-report questionnaires like the

ones used in our study (31).

Disability is defined by the American Thoracic Society as the “total effect of an impairment on a patient’s life” (7). Our study confirms that disability is not generally associated to the extent of impairment. The use of answers to quality of life questionnaires has been advocated in examining disability due to OA (23). We believe that the use of other standardized psychological tools, such as those used in the current study, should also be advocated to provide extra information that can be used in assessing disability. These questionnaires should be used both at the time of diagnosis and follow-up so as to compare the same worker in both situations, which is a limitation of our study in which these tools were used at the follow-up only. Although our study was carried out in the context of assessing permanent impairment for medico-legal purposes in subjects with OA, we do not believe that this could have significantly affected answers to questions. Indeed, our subjects were clearly informed that the extra information obtained from these questionnaires would not be used for the assessment of impairment/disability since this was a research project.

Disability is related to the social impact of OA. In Quebec, rehabilitation programs that are run in the two first years following removal from exposure have satisfactory efficiency, as a minority of workers are left unemployed or only hold part-time jobs (32). In the current study, this proportion was 17.5% compared to 8% in a previous study (32). Therefore, other studies addressing the question of disability in situations of less satisfactory socioeconomic outcomes should be carried out. OA and work-related asthma

have indeed significant socioeconomic impact. Unemployment affects from 20 to 38% of workers after diagnosis as documented in studies carried in UK, France, Belgium and British Columbia, Canada (33).

Results of this study may contribute to the development of a scale that can more accurately assess permanent impairment due to OA, a scale based not only on physiological parameters but also on information obtained from assessment of inflammation. The current scale proposed in 1993 by the American Thoracic Society (7), which retained previously published criteria (34) has not been revised for nearly 15 years, although its implementation is recent (8). In addition, this study included psychological and quality of life measures that provide information on psychosocial disability due to OA. Although physicians are often requested to provide advice not only on impairment but also on disability, they are generally hesitant and reluctant to commit to a judgment on the latter, probably because they are less familiar with the validated tools used to measure quality of life and psychological variables. Nonetheless, these tools are widely available and may provide valuable information with which to assess the psychosocial impacts of OA.

### **Acknowledgments**

The authors would like to thank Gaston Ostiguy MD, Leo Cicora and Marie-Josée Provencher for their valuable assistance and Katherine Lieber for reviewing the manuscript.

**Table 1. Selected baseline characteristics of participants**

N	40
Age (years)	46.2 ± 11.4
Gender (M/F)	32/8
Time lapse between diagnosis and assessment (months)	43.6 ± 33.6
Atopy (%) *	29 (72.5%)
Smoking habit (NS/exS/S)**	14/18/8
Duration of exposure to the causal agent (years)	14.9 ± 12.2
Duration of respiratory symptoms before leaving work (years)	7.0 ± 8.7
Nature of causal agent	
High-molecular-weight agents (%)	14 (35%)
Low-molecular-weight agents (%)	24 (60%)
Undetermined	2 (5%)
Social outcome at time of assessment ***	
Work for same employer without exposure to causal agent	8 (20%)
Work for different employer	13 (32.5%)
Training for different occupation	5 (12.5%)
Early retirement	7 (17.5%)
Part-time job or unemployed	7 (17.5%)

**Legend:** \*atopy: defined by at least one immediate skin reaction to a battery of 15 ubiquitous aeroallergens; \*\* NS= non-smoker; exS=ex-smoker; S=smoker; \*\*\* financial compensation is offered if needed to salary level at time of cessation of exposure to causal agent; part-time job workers were no longer exposed to the agent.

**Table 2. Clinical, functional and inflammatory status at time of diagnosis and current assessment**

	Diagnosis	Current assessment	test (p value)
Need for medication			
No medication	2 (5%)	8 (20%)	
Short-acting bronchodilator only	9 (22.5%)	10 (25%)	
Inhaled corticosteroid	15 (37.5%)	7 (17.5%)	
Inhaled corticosteroid and long-acting bronchodilator	14 (35%)	15 (37.5%)	NS *
Daily dose of inhaled corticosteroid (micrograms)	609 ± 704	449 ± 507	0.06
<hr/>			
FEV <sub>1</sub> (% predicted)	81.5 ± 18.6	82.7 ± 20.6	NS
FEV <sub>1</sub> /FVC (% predicted)	96.7 ± 15.4	97 ± 15.1	NS
Significant bronchial hyperresponsiveness	39 (97.5%)	22 (55%)	0.01
PC <sub>20</sub> (mg/ml)			
> 16; 2-16; 0.25-<2; <0.25	1/11/16/12	10/13/9/0	-
Changes in PC <sub>20</sub> (-fold variation)			
<2; 2-<3.2; ≥ 3.2	- 24/5/4	-	
<hr/>			
Induced sputum			
Total cell count	1.68 (3.39)	2.36 (5.07)	NS
Eosinophils (%)	3.5 (6.2)	0.5 (2.0)	0.005
Eosinophils			
<1%; 1-< 2%; ≥ 2-<5%; ≥5%	9/3/9/10	18/8/2/6	0.01 **
Neutrophils (%)	42.1 (51.0)	46.5 (47.1)	NS
Neutrophils > 60%	10 (32%)	12 (35%)	NS

**Legend:** \* by comparing the number of subjects taking no medication vs others and those taking no medication + BDT only vs others; \*\* by comparing those with eosinophils ≥ 2% vs others. Four of eight subjects who did not undergo methacholine tests had positive bronchodilator tests (increase >12% in FEV<sub>1</sub> after inhalation of short-acting bronchodilator). Slightly more subjects underwent induced sputum analysis at the follow-up visit since this testing was not yet routinely carried out at the time of diagnosis.



**Table 3. Questionnaires**

		M ± SD
Asthma severity *		330 ± 186
Quality of life **		
Total score		4.5 ± 1.4
Respiratory symptoms		4.6 ± 1.5
Limitation in daily activities		4.1 ± 1.3
Emotional aspects		4.9 ± 1.8
Reactions to environmental stimuli		4.3 ± 1.6
Psychological distress (PSI)	> 25	
Depression	19 (47.5%)	27.1 ± 23.2
Anxiety	21 (52.5%)	30.1 ± 21.2
Anger	16 (40%)	23.4 ± 20.7
Cognitive disturbance	18 (45%)	27.7 ± 23.9
Total	19 (47.5%)	28.1 ± 19.9
Psychiatric syndromes (MCMII-III)	< 75 / 75- <85 / ≥85	
Anxiety disorders		
Anxiety	26/5/9	44.0 ± 38.9
PTSD	38/2/0	29.3 ± 27.6
Somatoform disorder	38/1/1	50.5 ± 29.0
Mood disorders		
Major depression	37/1/2	44.6 ± 27.4
Dysthymia	31/7/2	35.2 ± 32.4
Bipolar disorder	38/2/0	46.0 ± 23.3
Substance abuse disorders		
Alcohol dependence	40/0/0	24.6 ± 23.5
Drug dependence	39/1/0	34.8 ± 20.8
Severe psychotic disorders		
Psychosis	40/0/0	31.4 ± 29.8
Delusional disorder	39/0/1	32.9 ± 28.5

**Legend:** \* scale from 0 to 662.5 (severe); \*\* scale from 1 (bad) to 7 (excellent); PSI = Psychiatric Symptom Index; MCMII-III = Millon Clinical Multiaxial Inventory-III; PTSD = post-traumatic stress disorder.

Pattern	No abnormality	Bronchial obstruction	Hyper-responsiveness	Sputum neutrophilia > 60%	Sputum eosinophilia $\geq 2\%$	Number of subjects
1	X					5
2		X				2
3			X			9
4				X		3
5					X	1
6		X	X			6
7		X		X		4
8			X	X		1
9			X		X	3
10				X	X	2
11		X	X	X		2
12		X	X		X	2
TOTAL	5	16	23	12	8	40

**Table 4. Patterns of outcomes at time of follow-up assessment**

**Table 5. Relationships between clinical, functional and inflammatory parameters**

	PC <sub>20</sub>	Sputum eosinophilia	Sputum neutrophilia	Daily dose of inhaled steroids	Quality of life	Asthma severity
FEV <sub>1</sub> (% pred)	r = 0.18 p=0.31	r =0.05 p=0.78	<b>r =-0.37</b> <b>p=0.03</b>	<b>r =-0.42</b> <b>p=0.007</b>	r =0.2 p=0.21	<b>r =-0.51</b> <b>p=0.01</b>
PC <sub>20</sub>		r =-0.28 p=0.16	r =0.11 p=0.58	<b>r =-0.39</b> <b>p=0.027</b>	<b>r =0.41</b> <b>p=0.016</b>	r =-0.32 p=0.08
Sputum eosinophilia			r =-0.2 p=0.27	<b>r =0.30</b> <b>p=0.009</b>	r =-0.15 p=0.39	<b>r =0.39</b> <b>p=0.03</b>
Sputum neutrophilia				r =0.16 p=0.36	r =-0.21 p=0.24	r =0.27 p=0.15
Daily dose of Inhaled steroids					r =-0.09 p=0.95	<b>r =0.53</b> <b>p=0.001</b>
Quality of life						r =-0.05 p=0.75

**Legend:** Asthma severity assessed with the St. George's Asthma Severity Questionnaire (reference no.16) and quality of life according to the questionnaire proposed by Juniper EF and coworkers (reference no. 15); daily dose of inhaled steroids in beclomethasone equivalent; sputum neutrophilia and eosinophilia in %; log transformation of PC<sub>20</sub>.

## **References**

1. Côté J, Kennedy S, Chan-Yeung M. Outcome of patients with cedar asthma with continuous exposure. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:373-6.
2. Moscato G, Dellabianca A, Perfetti L, Brame B, Galdi E, Niniano R, Paggiaro P. Occupational asthma. A longitudinal study on the clinical and socioeconomic outcome after diagnosis. *Chest* 1999;115:249-256.
3. Bernstein IL, Keskinen H, Blanc PD, Chan-Yeung M, Malo JL. Medicolegal aspects, compensation aspects, and evaluation of impairment/disability. In: *Asthma in the Workplace*. Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. Chapter 14. Francis & Taylor Inc., New York 2006:319-351.
4. Maghni K, Lemièrè C, Ghezzi H, Yuquan W, Malo JL. Airway inflammation after cessation of exposure to agents causing occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:367-372.
5. Malo JL, Cartier A, Ghezzi H, Lafrance M, Mccants M, Lehrer SB. 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;138:807-12.
6. Malo JL, Ghezzi H. Recovery of methacholine responsiveness after end of exposure in occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1304-1307.
7. American Thoracic Society. Guidelines for the evaluation of impairment/disability in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1056-1061.
8. American Medical Association American. Guides to the Evaluation of Permanent Impairment, Fifth Edition. Cocchiarella L and Andersson GBJ, eds. Chicago, IL. 2001.
9. Malo JL, Dewitte JD, Cartier A, Ghezzi H, L'Archevêque J, Boulet LP, Côté J, Bédard G, Boucher S, Champagne F, Tessier G, Contandriopoulos AP. Quality of life of subjects with occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:1121-1127.

10. Al-Otaibi S, Tarlo SM, House R. Quality of life in patients with latex allergy. *Occup Med* 2005;55:88-92.
11. Juniper EF. Quality of life in adults and children with asthma and rhinitis. *Allergy* 1997;52:971-977.
12. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-1136.
13. Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJA, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clinical Allergy* 1977;7:235-43.
14. Pizzichini MMM, Popov TA, Efthimiadis A, Hussack P, Pizzichini S, Evans E, Dolovich J, Hargreave FE. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:866-869.
15. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health-related quality of life in asthma : development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax* 1992;47:76-83.
16. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991;85 (suppl):25-31.
17. Ilfeld FW. Further validation of a psychiatric symptom index in a normal population. *Psychol Rep* 1976;39:1215-1228.
18. Millon T. *Millon Multiaxial Inventory*. National Computer Systems 1994 (3rd ed.). Minneapolis, MN.
19. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:725-34.
20. Malo JL, Pineau L, Cartier A, Martin RR. Reference values of the provocative concentrations of methacholine that cause 6% and 20% changes in forced expiratory volume in one second in a normal population. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:8-11.

21. Dehaut P, Rachiele A, Martin RR, Malo JL. Histamine dose-response curves in asthma: reproducibility and sensitivity of different indices to assess response. *Thorax* 1983;38:516-22.
22. Illfeld FW. Further validation of a psychiatric symptom index in a normal population. *Psychological Reports* 1976;39:1215-1228.
23. Becklake MR, Chan-Yeung M, Malo JL. Epidemiological Approaches in Occupational Asthma. In: *Asthma in the Workplace*, 3rd edition. Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. Taylor & Francis, New York, NY 2006:37-85.
24. Deykin A, Lazaru SC, Fahy JV, Wechsler ME, Boushey HA, Chinchilli VM, Craig TJ, Dimango E, Kraft M, Leone F, Lemanske RF, Martin RJ, Pesola GR, Peters SP, Sorkness CA, Szeffler SJ, E Israel and Asthma Clinical Research Network National Heart, Lung, and Blood Institute/NIH. Sputum eosinophil counts predict asthma control after discontinuation of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:720-727.
25. Belda J, Parameswaran K, Lemièrè C, Kamada D, O'Byrne PM, Hargreave FE. Predictors of loss of asthma control induced by corticosteroid withdrawal. *Can Respir J* 2006;13:129-133.
26. Gibson PG, Simpson JL, Saltos N. Heterogeneity of Airway Inflammation in Persistent Asthma : Evidence of Neutrophilic Inflammation and Increased Sputum Interleukin-8. *Chest* 2001;119:1329-1336.
27. 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;57:231-236.
28. Lemièrè C, Romeo P, Chaboillez S, Tremblay C, Malo JL. Airway inflammation and functional changes after exposure to different concentrations of isocyanates. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:641-646.

29. Lavoie K L, A Cartier, Labrecque M, Bacon SL, Lemière C, Malo JL, Lacoste G, Barone S, verrier P, Ditto B. Are psychiatric disorders associated with worse asthma control and quality of life in asthma patients? *Respir Med* 2005;99:1249-1257.
30. Lavoie KL, Bacon SL, Cartier A, Barone S, Ditto B, Labrecque M. What's worse for asthma control and quality of life: depressive disorders, anxiety disorders, or both? *Chest* in press.
31. Lowe B, Spitzer RL, Grafe K, Kroenke K, Quenter A, Zipfel S, Buchholz C, Witte S, Herzog W. Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses. *J Affect Disord* 2004;78:131-140.
32. Dewitte JD, Chan-Yeung M, Malo JL. Medicolegal and compensation aspects of occupational asthma. *Eur Respir J* 1994;7:969-980.
33. Vandenplas O, Toren K, Blanc P. Health and socioeconomic impact of work-related asthma. *Eur Respir J* 2003;22:689-697.
34. Chan-Yeung M. Occupational asthma. *Chest* 1990;98:148S-161S.

## VII- Discussion

Notre étude confirme que les sujets atteints d'AP continuent à présenter non seulement une HRB non-spécifique, comme le démontrent plusieurs études de suivi<sup>107</sup> mais également une inflammation bronchique, définie comme une augmentation du % d'éosinophiles et/ou de neutrophiles dans l'expectoration induite<sup>9</sup>. Cinquante pour cent des sujets de notre étude présentaient effectivement au moins une de ces altérations et chez 10% d'entre eux l'inflammation bronchique représentait l'unique séquelle. Dans notre étude, la proportion de sujets qui continuait à présenter une inflammation des bronches est plus élevée par rapport à une étude précédente<sup>9</sup>, dans laquelle une augmentation des éosinophiles et des neutrophiles dans l'expectoration induite était présente chez 15 et 20% respectivement. Cette différence peut dériver du fait que notre évaluation a eu lieu deux ans environ après la fin de l'exposition alors que dans l'étude de Maghni et coll.<sup>9</sup> le retrait de l'exposition à l'agent causal avait eu lieu environ dix ans auparavant.

Des études récentes ont examiné la valeur prédictive de l'inflammation bronchique quant aux exacerbations d'asthme<sup>158 159</sup>. Une augmentation des éosinophiles est à présent reconnue comme un facteur de risque pour les exacerbations d'asthme. Les sujets atteints d'AP qui continuent à présenter cette altération ont donc un risque accru de présenter une exacerbation d'asthme et ceci devrait être tenu en considération durant l'évaluation des séquelles que laisse cette maladie. Actuellement, le calibre bronchique, la réactivité bronchique et le besoin de médicaments sont les seuls critères pris en considération dans le barème utilisé pour déterminer le niveau de déficience<sup>160</sup>. Les résultats de notre étude soulignent la pertinence d'ajouter à ce barème des informations concernant l'inflammation bronchique résiduelle. Parmi les vingt sujets qui présentaient encore une inflammation bronchique, huit montraient un % d'éosinophiles dans l'expectoration induite  $\geq 2\%$  tandis que les douze autres présentaient un pourcentage de neutrophiles  $\geq 60\%$ . Une augmentation des neutrophiles représente un phénomène bien connu dans le cadre de l'asthme chronique mais son rôle comme facteur de risque pour les exacerbations d'asthme n'a pas été démontré<sup>161</sup>. Anees et coll. ont démontré que les sujets atteints d'AP peuvent présenter deux types d'inflammation durant leur activité professionnelle: éosinophilique ou non éosinophilique, les premières montrant un VEMS plus bas et un degré d'HRB plus élevé<sup>162</sup>.



Nous avons également démontré que les sujets atteints d'AP dû aux isocyanates montrent une inflammation surtout neutrophilique au moment des TPBS<sup>163</sup>.

Aucun étalon d'or n'existe pour définir la sévérité de l'asthme. Le choix reste donc arbitraire. Certains chercheurs utilisent le degré d'HRB (CP20 VEMS), d'autres le degré d'IB (% eosinophiles dans l'expectoration), d'autres encore le besoin de médicaments pour obtenir une maîtrise de la maladie. Notre choix de définir la sévérité de la maladie sur la base du questionnaire respiratoire de Saint Georges, qui est rempli par le patient est lié au fait que nous voulions valoriser le patient et sa perception de la maladie. Cela permet de ainsi de déterminer simultanément le déficit et l'incapacité. Étant donné que les patients étaient informés que les renseignements obtenue à partir de ce questionnaire ne seraient pas utilisés pour la détermination de leur déficience/incapacité, nous pensons que les réponses au questionnaire ont été fournies sans sous/surestimation.

Une étude de Malo et coll. a démontré que la qualité de vie des sujets atteints d'AP deux ans après la fin de l'exposition est pire que chez les asthmatiques présentant une maladie de sévérité équivalente<sup>144</sup>. Dans une étude récente qui évalue la qualité de vie en utilisant le même questionnaire<sup>164</sup> utilisé précédemment<sup>144</sup> et dans notre étude actuelle, Al-Otaibi et coll. ont évalué un groupe de dix sujets allergiques au latex deux ans après le retrait de l'exposition et ont observé un impact léger de la maladie sur leur qualité de vie<sup>145</sup>. Les scores de qualité de vie reportés dans cette dernière étude sont meilleurs par rapport à ceux de nos deux études. Ceci n'est certainement pas dû à une diminution de l'indemnisation durant les 15 années qui séparent ces deux études puisque la moyenne de l'indemnisation a augmenté de 50 000\$ à 75 000 \$CAD durant cette période au Québec. La raison de cette différence est inconnue mais le niveau significatif de détresse psychologique rapportée par les travailleurs pourrait expliquer ce phénomène par le biais de l'impact des facteurs psychologiques sur la qualité de vie. Des études précédentes ont démontré que les patients asthmatiques qui présentent des troubles dépressif ou d'anxiété ont une qualité de vie inférieure par rapport à ceux qui ne présentent pas ces troubles psychologiques et ceci, indépendamment de l'âge, du sexe, de la durée de l'asthme et de sa gravité<sup>136</sup>.

Dans la présente étude nous avons déterminé des niveaux de détresse psychologique grâce à deux questionnaires (voir annexes). Les niveaux d'anxiété, de dépression, et d'altérations cognitives étaient tous significatifs, ce qui suggère que l'AP influence une gamme étendue de facteurs psychologiques. De plus, le fait que l'aspect psychologique soit investigué au moins deux ans après le diagnostic et au moins deux ans après la fin de l'exposition à l'agent causal démontre que les séquelles psychologiques persistent au delà du choc initial lié d'une part au diagnostic et de l'autre au changement de travail. Comparées aux maladies psychiatriques qui représentent des signes de pathologies mentales plus sévères, l'anxiété et la dysthymie étaient relativement fréquentes, puisque ces troubles étaient possibles ou probables chez 35% et 22.5% des sujets respectivement. Cela nous suggère que les sujets atteints d'AP sont anxieux et certains présentent même une tendance à la dépression chronique, au même titre que les patients atteints d'asthme personnel<sup>136</sup>. En revanche, dans notre étude, les taux de sujets présentant des troubles d'anxiété et/ou de dysthymie étaient bien plus importants que ceux rapportés par Lavoie et coll.<sup>136</sup>. Cependant, la différente approche au patient (interview versus questionnaire rempli par le sujet lui-même) pourrait avoir influencé cette différence<sup>165</sup>.

L'utilisation des réponses aux questionnaires de qualité de vie a été évoquée comme paramètre possible dans l'évaluation de l'incapacité due à l'AP<sup>166</sup>. Nous pensons que l'utilisation d'autres instruments psychologiques standardisés comme ceux que nous avons considérés dans cette étude devrait être prise en considération durant la détermination de l'incapacité du patient atteint d'AP. Bien que cette étude se soit déroulée dans le contexte de l'évaluation de la déficience permanente des sujets atteints d'AP dans une optique médico-légale, nous ne pensons pas que ceci ait pu influencer les réponses des travailleurs aux questionnaires. Les sujets ont été préalablement informés de façon claire que les informations obtenues à partir de ces questionnaires ne seraient pas utilisées pour la détermination de leur déficience/incapacité, étant donné qu'il s'agissait d'un projet de recherche.

L'incapacité est reliée à l'impact social de l'AP sur l'individu. Au Québec, les

programmes de réadaptation suivis durant les deux premières années après le retrait de l'exposition à l'agent causal semblaient efficaces puisqu'une minorité de patients restaient au chômage ou trouvaient seulement un travail à mi-temps<sup>102</sup>. Dans notre étude, ceci est le cas de 17.5% des sujets, par rapport au 8% de l'étude précédente<sup>102</sup>. Il est donc important d'aborder le problème de l'incapacité chez les sujets qui présentent une situation socio-économique défavorable.

Les résultats de cette étude pourront contribuer au développement d'une nouvelle échelle qui permettrait d'évaluer les séquelles permanentes dues à l'AP, non plus seulement sur la base de paramètres physiologiques mais également d'informations dérivant de la détermination de l'inflammation bronchique. L'échelle actuellement utilisée proposée en 1993 par l'American Thoracic Society<sup>167</sup>, basée sur celle utilisée au Québec depuis 1984, et qui tenait compte des paramètres précédemment publiés<sup>168</sup> n'a pas été révisée depuis presque 15 ans malgré les récentes mises à jour<sup>169</sup>. De plus, cette étude inclut l'utilisation de questionnaires psychologiques et de qualité de vie qui permettent de mieux juger l'incapacité dérivant de l'AP. Ces instruments représentent un outil important pour tout médecin appelé à donner son avis sur l'incapacité d'un sujet atteint d'AP après le retrait de l'exposition à l'agent causal.

## SOURCES DOCUMENTAIRES

---

- <sup>1</sup> Cote J, Kennedy S, Chan-Yeung M. Outcome of patients with cedar asthma with continuous exposure. *Am Rev Respir Dis* 1990;141(2):373-6.
- <sup>2</sup> Ameille J, Descatha A. Outcome of occupational asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(2):125-8.
- <sup>3</sup> Chan-Yeung M. Fate of occupational asthma. A follow-up study of patients with occupational asthma due to Western Red Cedar (*Thuja plicata*). *Am Rev Respir Dis* 1977;116(6):1023-9.
- <sup>4</sup> Piirila PL, Nordman H, Keskinen HM, Luukkonen R, Salo SP, Tuomi TO, Tuppurainen M. Long-term follow-up of hexamethylene diisocyanate-, diphenylmethane diisocyanate-, and toluene diisocyanate-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162 (2 Pt 1):516-22.
- <sup>5</sup> Malo JL, Cartier A, Ghezzi H, Lafrance M, McCants M, Lehrer SB. Patterns of improvement in 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(4):807-12.
- <sup>6</sup> Malo J-L, Ghezzi H. Recovery of methacholine responsiveness after end of exposure in occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(12):1304-7.
- <sup>7</sup> Girard F, Chaboillez S, Cartier A, Cote J, Hargreave FE, Labrecque M, Malo JL, Tarlo SM, Lemièrre C. An effective strategy for diagnosing occupational asthma: use of induced sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):845-50.
- <sup>8</sup> Campo P, Lummus ZL, Bernstein DI. Advances in methods used in evaluation of occupational asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10(2):142-6.
- <sup>9</sup> Maghni K, Lemièrre C, Ghezzi H, Yuquan W, Malo JL. Airway inflammation after cessation of exposure to agents causing occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:367-372.
- <sup>10</sup> Lemièrre C, Efthimiadis A, Hargreave FE. Occupational eosinophilic bronchitis without asthma: an unknown occupational airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(6 Pt 1):852-3.
- <sup>11</sup> Chiappara G, Gagliardo R, Siena A, Bonsignore MR, Bousquet J, Bonsignore G, Vignola AM. Airway remodelling in the pathogenesis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1(1):85-93.

- 
- <sup>12</sup> Bernstein D, Bernstein L, Chan-Yeung M, Malo J-L. Definition and classification of asthma in the workplace. . In I. L. Bernstein, M. Chan-Yeung, J. L. Malo, and D. I. Bernstein, editors. *Asthma in the Workplace*, 3rd ed. Taylor & Francis, New York. 1-8.
- <sup>13</sup> Birring SS, Berry M, Brightling CE, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis: clinical features, management and pathogenesis. *Am J Respir Med* 2003;2(2):169-73.
- <sup>14</sup> Brightling CE. Chronic cough due to nonasthmatic eosinophilic bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):116S-121S.
- <sup>15</sup> Quirce S, Fernandez-Nieto M, De Miguel J, Sastre J. Chronic cough due to latex-induced eosinophilic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(1):143.
- <sup>16</sup> Tanaka H, Saikai T, Sugawara H, Takeya I, Tsunematsu K, Matura A, Abe S. Workplace-related chronic cough on a mushroom farm. *Chest* 2002;122(3):1080-5.
- <sup>17</sup> Kobayashi O. A case of eosinophilic bronchitis due to epoxy resin system hardener, methylene tetrahydro phthalic anhydride]. *Aerugi* 1994;43(5):660-2.
- <sup>18</sup> Yacoub MR, Lemièrre C, Labrecque M, Malo JL. Occupational asthma due to bethabara wood dust. *Allergy* 2005;60(12):1544-5.
- <sup>19</sup> Fabio Di Stefano, Luca Di Giampaolo, Nicola Verna and Mario Di Gioacchino. Occupational eosinophilic bronchitis in a foundry worker exposed to isocyanate. *Thorax* 2005.
- <sup>20</sup> Kongerud J, Boe J, Soyseth V, Naalsund A, Magnus P. Aluminium potroom asthma: the Norwegian experience. *Eur Respir J* 1994;7(1):165-72.
- <sup>21</sup> Desjardins A, Bergeron JP, Ghezzi H, Cartier A, Malo JL. Aluminium potroom asthma confirmed by monitoring of forced expiratory volume in one second. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(6 Pt 1):1714-7.
- <sup>22</sup> Lund MB, Oksne PI, Hamre R, Kongerud J. Increased nitric oxide in exhaled air: an early marker of asthma in non-smoking aluminium potroom workers? *Occup Environ Med* 2000;57(4):274-8.
- <sup>23</sup> Sjaheim T, Halstensen TS, Lund MB, Bjortuft O, Drablos PA, Malterud D, Kongerud J. Airway inflammation in aluminium potroom asthma. *Occup Environ Med* 2004;61(9):779-85.

- 
- <sup>24</sup> Lund K, Dunster C, Ramis I, Sandstrom T, Kelly FJ, Sostrand P, Schwarze P, Skovlund E, Boe J, Kongerud J, Refsnes M. Inflammatory markers in bronchoalveolar lavage fluid from human volunteers 2 hours after hydrogen fluoride exposure. *Hum Exp Toxicol* 2005;24(3):101-8.
- <sup>25</sup> Malo JL, Ghezze 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(3):528-32.
- <sup>26</sup> Vandenplas O, Ghezze H, Munoz X, Moscato G, Perfetti L, Lemièrre C, Labrecque M, L'Archeveque J, Malo JL. What are the questionnaire items most useful in identifying subjects with occupational asthma? *Eur Respir J* 2005;26(6):1056-63.
- <sup>27</sup> Malo JL, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(3):317-28.
- <sup>28</sup> Gautrin D, Ghezze H, Infante-Rivard C, Malo JL. Incidence and determinants of IgE-mediated sensitization in apprentices. A prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(4 Pt 1):1222-8.
- <sup>29</sup> VanArsdel PP Jr, Larson EB. Diagnostic tests for patients with suspected allergic disease. Utility and limitations. *Ann Intern Med* 1989;110(4):304-12.
- <sup>30</sup> Walusiak J, Palczynski C, Hanke W, Wittczak T, Krakowiak A, Gorski P. The risk factors of occupational hypersensitivity in apprentice bakers -- the predictive value of atopy markers. *Int Arch Occup Environ Health* 2002;75 Suppl:S117-21.
- <sup>31</sup> Krakowiak A, Palczynski C, Walusiak J, Wittczak T, Ruta U, Dudek W, Szulc B. Allergy to animal fur and feathers among zoo workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2002;75 Suppl:S113-6.
- <sup>32</sup> Sander I, Merget R, Degens PO, Goldscheid N, Bruning T, Raulf-Heimsoth M. Comparison of wheat and rye flour skin prick test solutions for diagnosis of baker's asthma. *Allergy* 2004;59(1):95-8.
- <sup>33</sup> Moscato G, Pignatti P, Yacoub MR, Romano C, Spezia S, Perfetti L. Occupational asthma and occupational rhinitis in hairdressers. *Chest* 2005;128(5):3590-8.
- <sup>34</sup> Pisati G, Baruffini A, Bernabeo F, Stanizzi R. Bronchial provocation testing in the diagnosis of occupational asthma due to latex surgical gloves. *Eur Respir J* 1994;7(2):332-6.

- 
- <sup>35</sup> Cockcroft DW, Davis BE, Boulet LP, Deschesnes F, Gauvreau GM, O'Byrne PM, Watson RM. The links between allergen skin test sensitivity, airway responsiveness and airway response to allergen. *Allergy* 2005;60(1):56-9.
- <sup>36</sup> Bagnato GF, Gulli S, Giacobbe O, De Pasquale R, Purello D'Ambrosio F. Bronchial hyperresponsiveness in subjects with gastroesophageal reflux. *Respiration* 2000;67(5):507-9.
- <sup>37</sup> Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, MacIntyre NR, McKay RT, Wanger JS, Anderson SD, Cockcroft DW, Fish JE, Sterk PJ. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(1):309-29.
- <sup>38</sup> MC. Naughton JP. Portable peak-flow Meters. *Eur. Respir. J* 1997 ; Suppl 24 : 26S-28S
- <sup>39</sup> Malo JL. Assessment of peak expiratory flow in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 1996;2(1):75-80.
- <sup>40</sup> Malo JL, Cote 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(12):1211-7.
- <sup>41</sup> Malo JL, Trudeau C, Ghezzi H, L'Archeveque J, Cartier A. Do subjects investigated for occupational asthma through serial peak expiratory flow measurements falsify their results? *J Allergy Clin Immunol* 1995;96(5 Pt 1):601-7.
- <sup>42</sup> Gannon PF, Newton DT, Belcher J, Pantin CF, 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(5):484-9.
- <sup>43</sup> Baldwin DR, Gannon P, Bright P, Newton DT, Robertson A, Venables K, Graneek B, Barker RD, Cartier A, Malo JL, Wilsher M, Pantin CF, Burge PS. Interpretation of occupational peak flow records: level of agreement between expert clinicians and Oasys-2. *Thorax* 2002;57(10):860-4.
- <sup>44</sup> Moscato G, Malo JL, Bernstein D. Diagnosing occupational asthma: how, how much, how far? *Eur Respir J* 2003;21(5):879-85.
- <sup>45</sup> Louis R, Sele J, Henket M, Cataldo D, Bettioli J, Seiden L, Bartsch P. Sputum eosinophil count in a large population of patients with mild to moderate steroid-naive asthma: distribution and relationship with methacholine bronchial hyperresponsiveness. *Allergy* 2002;57(10):907-12.

- 
- <sup>46</sup> Fahy JV, Boushey HA. Effect of low-dose beclomethasone dipropionate on asthma control and airway inflammation. *Eur Respir J* 1998;11(6):1240-7.
- <sup>47</sup> Chodosh S. Examination of sputum cells. *N Engl J Med* 1970;282(15):854-7.
- <sup>48</sup> Horn B, Robin E, Theodore J, Van-Kessel A. Total eosinophil counts in the management of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1975;292:1152-5.
- <sup>49</sup> Gibson PG, Girgis-Gabardo A, Morris MM, Mattoli S, Kay JM, Dolovich J, Denburg J, Hargreave FE. Cellular characteristics of sputum from patients with asthma and chronic bronchitis. *Thorax* 1989;44(9):693-9.
- <sup>50</sup> Philippe Tarodo De La Fuente, Micaela Romagnoli, Philippe Godard, Jean Bousquet, And Pascal Chanez. Safety of Inducing Sputum in Patients with Asthma of Varying Severity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1998;157(4):1127-1130.
- <sup>51</sup> Hargreave FE, Popov T, Kidney J, Dolovich J. Sputum measurements to assess airway inflammation in asthma. *Allergy* 1993;48(17 Suppl):81-3; discussion 84-6.
- <sup>52</sup> Fahy JV, Liu J, Wong H, Boushey HA. Cellular and biochemical analysis of induced sputum from asthmatic and from healthy subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(5):1126-31.
- <sup>53</sup> Sakula A. Charcot-Leyden crystals and Curschmann spirals in asthmatic sputum. *Thorax* 1986;41(7):503-7.
- <sup>54</sup> Machida K, Tsuda T, Osaki S, Inoue H, Tsuda M, Kido M. A case of allergic bronchopulmonary aspergillosis followed by diagnostic imaging for 27 years. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2005;43(6):379-83.
- <sup>55</sup> Tateishi K, Motojima S, Kushima A, Fukuda T, Makino S. Comparison between allergen-induced and exercise-induced asthma with respect to the late asthmatic response, airway responsiveness, and Creola bodies in sputum. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77(3):229-37.
- <sup>56</sup> Yamada Y, Yoshihara S, Arisaka O. Creola bodies in wheezing infants predict the development of asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(2):159-62.
- <sup>57</sup> Bruijnzeel PL, Rihs S, Betz S. Eosinophilic granulocytes and their significance in allergic diseases. *Schweiz Med Wochenschr* 1992;122(6):173-80.



- 
- <sup>58</sup> Crimi E, Spanevello A, Neri M, Ind PW, Rossi GA, Brusasco V. Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(1):4-9.
- <sup>59</sup> Lemiere C, Pizzichini MM, Balkissoon R, Clelland L, Efthimiadis A, O'Shaughnessy D, Dolovich J, Hargreave FE. Diagnosing occupational asthma: use of induced sputum. *Eur Respir J* 1999;13(3):482-8.
- <sup>60</sup> Vandemplas O, Malo JL. Definitions and types of work-related asthma: a nosological approach. *Eur Respir J* 2003;21(4):706-12.
- <sup>61</sup> Kips JC, Pauwels RA. Use of induced sputum in the diagnosis and follow-up of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000;55(2):93-5.
- <sup>62</sup> Pizzichini MM, Pizzichini E, Clelland L, Efthimiadis A, Pavord I, Dolovich J, Hargreave FE. Prednisone-dependent asthma: inflammatory indices in induced sputum. *Eur Respir J* 1999;13(1):15-21.
- <sup>63</sup> Parameswaran K, Hargreave FE. The use of sputum cell counts to evaluate asthma medications. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52(2):121-8.
- <sup>64</sup> Chlumsky J, Striz I, Terl M, Vondracek J. Strategy aimed at reduction of sputum eosinophils decreases exacerbation rate in patients with asthma. *J Int Med Res* 2006;34(2):129-39.
- <sup>65</sup> Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemiere C, Pizzichini E, Cartier A, Hussack P, Goldsmith CH, Laviolette M, Parameswaran K, Hargreave FE. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J* 2006;27(3):483-94.
- <sup>66</sup> Di Franco A, Bartoli ML, Carnevali S, Cianchetti S, Bacci E, Dente FL, Giannini D, Taccola M, Vagaggini B, Paggiaro PL. Analysis of sputum cell counts during spontaneous moderate exacerbations of asthma in comparison to the stable phase. *J Asthma* 2003;40(2):155-62.
- <sup>67</sup> Furchgott RF. Introduction to EDRF research. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22 Suppl 7:S1-2.
- <sup>68</sup> Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993;6(9):1368-70.
- <sup>69</sup> Zeidler PC, Castranova V. Role of nitric oxide in pathological responses of the lung to exposure to environmental/occupational agents. *Redox Rep* 2004;9(1):7-18.

- 
- <sup>70</sup> Zeidler MR, Kleerup EC, Tashkin DP. Exhaled nitric oxide in the assessment of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10(1):31-6.
- <sup>71</sup> Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, Koskela H, Brannan JD, Anderson SD, Andersson M, Chan HK, Woolcock AJ. Markers of airway inflammation and airway hyperresponsiveness in patients with well-controlled asthma. *Eur Respir J* 2001; 18(3):444-50.
- <sup>72</sup> Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Chung KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998;53(2):91-5.
- <sup>73</sup> Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest* 2003;123(3):751-6.
- <sup>74</sup> Deykin A, Massaro AF, Drazen JM, Israel E. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma: online versus offline techniques and effect of flow rate. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(12):1597-601.
- <sup>75</sup> Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, Taylor DR. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(4):473-8.
- <sup>76</sup> Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005;352(21):2163-73.
- <sup>77</sup> Harkins MS, Fiato KL, Iwamoto GK. Exhaled nitric oxide predicts asthma exacerbation. *J Asthma* 2004;41(4):471-6.
- <sup>78</sup> Lim S, Jatakanon A, Meah S, Oates T, Chung KF, Barnes PJ. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in mild to moderately severe asthma. *Thorax* 2000;55(3):184-8.
- <sup>79</sup> Berlyne GS, Parameswaran K, Kamada D, Efthimiadis A, Hargreave FE. A comparison of exhaled nitric oxide and induced sputum as markers of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(4):638-44.
- <sup>80</sup> Berry MA, Shaw DE, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clin Exp Allergy* 2005;35(9):1175-9.

- 
- <sup>81</sup> Brightling CE, Green RH, Pavord ID. Biomarkers predicting response to corticosteroid therapy in asthma. *Treat Respir Med* 2005;4(5):309-16.
- <sup>82</sup> Meredith S, Nordman H. Occupational asthma: measures and frequency from four countries. *Thorax* 1996;51:435-440.
- <sup>83</sup> Mannino DM. How much asthma is occupationally related? *Occup Med* 2000;15:359-368.
- <sup>84</sup> Epidémiologie des maladies reliées à l'exposition à l'amiante au Québec; sous-comité sur l'épidémiologie des maladies reliées à l'exposition à l'amiante, septembre 2003.
- <sup>85</sup> Baillargeon J. Characteristics of the healthy worker effect. *Occup Med*. 2001;16(2):359-66.
- <sup>86</sup> Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, Milton D, Schwartz D, Toren K, Viegi G; Environmental and Occupational Health Assembly, American Thoracic Society. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(5):787-97.
- <sup>87</sup> Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Med* 1999;107(6):580-7.
- <sup>88</sup> Ameille J, Pauli G, Calastreng-Crinquand A, Vervloet D, Iwatsubo Y, Popin E, Bayeux-Dunglas MC, Kopferschmitt-Kubler MC; Observatoire National des Asthmes Professionnels. Reported incidence of occupational asthma in France, 1996-99: the ONAP programme. *Occup Environ Med* 2003;60(2):136-41.
- <sup>89</sup> Meredith SK, Taylor VM, McDonald JC. Occupational respiratory disease in the United Kingdom 1989: a report to the British Thoracic Society and the Society of Occupational Medicine by the SWORD project group. *Br J Ind Med* 1991;48(5):292-8.
- <sup>90</sup> Karjalainen A, Kurppa K, Virtanen S, Keskinen H, Nordman H. Incidence of occupational asthma by occupation and industry in Finland. *Am J Ind Med* 2000;37(5):451-8.
- <sup>91</sup> Kogevinas M, Anto JM, Sunyer J, Tobias A, Kromhout H, Burney P. Occupational asthma in Europe and other industrialised areas: a population-based study. European Community Respiratory Health Survey Study Group. *Lancet* 1999;353(9166):1750-4.
- <sup>92</sup> Blanc PD, Burney P, Janson C, Toren K. The prevalence and predictors of respiratory-related work limitation and occupational disability in an international study. *Chest* 2003;124(3):1153-9.

- 
- <sup>93</sup> Meredith SK, McDonald JC. Work-related respiratory disease in the United Kingdom, 1989-1992: report on the SWORD project. *Occup Med (Lond)* 1994;44(4):183-9.
- <sup>94</sup> Meredith S, Nordman H. Occupational asthma: measures of frequency from four countries. *Thorax* 1996;51(4):435-40.
- <sup>95</sup> Jajosky RA, Harrison R, Reinisch F, Flattery J, Chan J, Tumpowsky C, Davis L, Reilly MJ, Rosenman KD, Kalinowski D, Stanbury M, Schill DP, Wood J. Surveillance of work-related asthma in selected U.S. states using surveillance guidelines for state health departments--California, Massachusetts, Michigan, and New Jersey, 1993-1995.
- <sup>96</sup> Mirabelli D, Bena A, D'Errico A, Costa G. Epidemiological surveillance of occupational pathology: a program of the Piedmont region (PRiOR). The PRiOR Protection Group. *Epidemiol Prev* 1998;22(4):212-20.
- <sup>97</sup> Bena A, D'Errico A, Mirabelli D. A system for the active surveillance of occupational bronchial asthma: the results of 2 years of activity of the PRIOR program. *Med Lav* 1999;90(4):556-71.
- <sup>98</sup> Kopferschmitt-Kubler MC, Ameille J, Popin E, Calastreng-Crinquand A, Vervloet D, Bayeux-Dunglas MC, Pauli G; 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(1):84-9.
- <sup>99</sup> Provencher S, Labreche FP, De Guire L. Physician based surveillance system for occupational respiratory diseases: the experience of PROPULSE, Quebec, Canada. *Occup Environ Med* 1997;54(4):272-6.
- <sup>100</sup> Wang ML, Petsonk EL. Symptom onset in the first 2 years of employment at a wood products plant using diisocyanates: some observations relevant to occupational medical screening. *Am J Ind Med* 2004;46(3):226-33.
- <sup>101</sup> Medina-Ramon M, Zock JP, Kogevinas M, Sunyer J, Anto JM. Asthma symptoms in women employed in domestic cleaning: a community based study. *Thorax* 2003;58(11):950-4.
- <sup>102</sup> Baur X. Are we closer to developing threshold limit values for allergens in the workplace? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(5 Suppl 2):11-8.
- <sup>103</sup> Dewitte JD, Chan-Yeung M, Malo JL. Medicolegal and compensation aspects of occupational asthma. *Eur Respir J* 1994;7(5):969-80.

- 
- <sup>104</sup> Moscato G, Dellabianca A, Perfetti L, Brame B, Galdi E, Niniano R, Paggiaro P. Occupational asthma: a longitudinal study on the clinical and socioeconomic outcome after diagnosis. *Chest* 1999;115(1):249-56.
- <sup>105</sup> Lagier F, Cartier A, Malo JL. Medico-legal statistics on occupational asthma in Quebec between 1986 and 1988. *Rev Mal Respir* 1990;7(4):337-41.
- <sup>106</sup> Tarlo SM, Liss GM. Diisocyanate-induced asthma: diagnosis, prognosis, and effects of medical surveillance measures. *Appl Occup Environ Hyg* 2002;17(12):902-8.
- <sup>107</sup> Ortega HG, Kreiss K, Schill DP, Weissman DN. Fatal asthma from powdering shark cartilage and review of fatal occupational asthma literature. *Am J Ind Med* 2002;42(1):50-4.
- <sup>108</sup> Chan-Yeung, M., and J. L. Malo. 1999. Natural history of occupational asthma. *In* I. L. Bernstein, M. Chan-Yeung, J. L. Malo, and D. I. Bernstein, editors. *Asthma in the Workplace*, 2nd ed. Marcel Dekker, New York. 129-144.
- <sup>109</sup> Pauli G, de Blay F, Bessot JC. Exploration of respiratory allergies and prevention. *Ann Pharm Fr* 1999;57(6):435-41.
- <sup>110</sup> Kopferschmitt-Kubler MC, Ameille J, Popin E, Calastreng-Crinquand A, Vervloet D, Bayeux-Dunglas MC, Pauli G; 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(1):84-9.
- <sup>111</sup> Malo JL, Ghezzi H. Recovery of methacholine responsiveness after end of exposure in occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(12):1304-7.
- <sup>112</sup> Malo JL, Cartier A, Ghezzi H, Lafrance M, McCants M, Lehrer SB. Patterns of improvement in 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(4):807-12.
- <sup>113</sup> Park HS, Nahm DH. Prognostic factors for toluene diisocyanate-induced occupational asthma after removal from exposure. *Clin Exp Allergy* 1997;27(10):1145-50.
- <sup>114</sup> Chan-Yeung M, Lam S, Koener S. Clinical features and natural history of occupational asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*). *Am J Med* 1982;72(3):411-5.

- 
- <sup>115</sup> Perfetti L, Cartier A, Ghezzi 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.
- <sup>116</sup> Padoan M, Pozzato V, Simoni M, Zedda L, Milan G, Bononi I, Piola C, Maestrelli P, Boschetto P, Mapp CE. Long-term follow-up of toluene diisocyanate-induced asthma. *Eur Respir J* 2003;21(4):637-40.
- <sup>117</sup> Boulet LP, Boutet M, Laviolette M, Dugas M, Milot J, Leblanc C, Paquette L, Cote J, Cartier A, Malo JL. Airway inflammation after removal from the causal agent in occupational asthma due to high and low molecular weight agents. *Eur Respir J* 1994;7(9):1567-75.
- <sup>118</sup> Saetta M, Maestrelli P, Turato G, Mapp CE, Milani G, Pivrotto F, Fabbri LM, Di Stefano A. Airway wall remodeling after cessation of exposure to isocyanates in sensitized asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(2 Pt 1):489-94.
- <sup>119</sup> Kay AB, Phipps S, Robinson DS. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends Immunol* 2004;25(9):477-82.
- <sup>120</sup> Green RH, Brightling CE, Pavord ID, Wardlaw AJ. Management of asthma in adults: current therapy and future directions. *Postgrad Med J* 2003;79(931):259-67.
- <sup>121</sup> Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(1):64-72.
- <sup>122</sup> Harkins MS, Fiato KL, Iwamoto GK. Exhaled nitric oxide predicts asthma exacerbation. *J Asthma* 2004;41(4):471-6.
- <sup>123</sup> Kay AB. Inflammatory cells in bronchial asthma. *J Asthma* 1989;26(6):335-44.
- <sup>124</sup> Kamath AV, Pavord ID, Ruparelia PR, Chilvers ER. Is the neutrophil the key effector cell in severe asthma? *Thorax* 2005;60(7):529-30.
- <sup>125</sup> Sur S, Crotty TB, Kephart GM, Hyma BA, Colby TV, Reed CE, Hunt LW, Gleich GJ. Sudden-onset fatal asthma. A distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa? *Am Rev Respir Dis* 1993;148(3):713-9.
- <sup>126</sup> Lamblin C, Gosset P, Tillie-Leblond I, Saulnier F, Marquette CH, Wallaert B, Tonnel AB. Bronchial neutrophilia in patients with noninfectious status asthmaticus. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(2):394-402.

- 
- <sup>127</sup> Fahy JV, Kim KW, Liu J, Boushey HA. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95(4):843-52.
- <sup>128</sup> Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5 Pt 1):1532-9.
- <sup>129</sup> Gannon PF, Weir DC, Robertson AS, Burge PS. Health, employment, and financial outcomes in workers with occupational asthma. *Br J Ind Med* 1993;50(6):491-6.
- <sup>130</sup> Ameille J, Pairon JC, Bayeux MC, Brochard P, Choudat D, Conso F, Devienne A, Garnier R, Iwatsubo Y. Consequences of occupational asthma on employment and financial status: a follow-up study. *Eur Respir J* 1997;10(1):55-8.
- <sup>131</sup> International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. Bethesda, Maryland 20892. Publication no. 92-3091, March 1992. *Eur Respir J* 1992;5(5):601-41.
- <sup>132</sup> Bernstein L, Keskinen H, Malo J-L, In I. L. Bernstein, M. Chan-Yeung, J. L. Malo, and D. I. Bernstein, editors. *Asthma in the Workplace*, 2nd ed. Marcel Dekker, New York p279-97.
- <sup>133</sup> Vandenas O, Toren K, Blanc PD. Health and socioeconomic impact of work-related asthma. *Eur Respir J* 2003;22(4):689-97.
- <sup>134</sup> Ameille J, Pairon JC, Bayeux MC, Brochard P, Choudat D, Conso F, Devienne A, Garnier R, Iwatsubo Y. Consequences of occupational asthma on employment and financial status: a follow-up study. *Eur Respir J* 1997;10(1):55-8.
- <sup>135</sup> Larbanois A, Jamart J, Delwiche JP, Vandenas O. Socioeconomic outcome of subjects experiencing asthma symptoms at work. *Eur Respir J* 2002;19(6):1107-13.
- <sup>136</sup> Opolski M, Wilson I. Asthma and depression: a pragmatic review of the literature and recommendations for future research. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2005; 27;1:18.
- <sup>137</sup> Lavoie KL, Cartier A, Labrecque M, Bacon SL, Lemiere C, Malo JL, Lacoste G, Barone S, Verrier P, Ditto B. Are psychiatric disorders associated with worse asthma control and quality of life in asthma patients? *Respir Med* 2005;99(10):1249-57.
- <sup>138</sup> Yorke J, Fleming SL, Shuldham C. Psychological interventions for adults with asthma: A systematic review. *Respir Med* 2007; 101:1-14.

- 
- <sup>139</sup> Juniper EF. Quality-of-life considerations in the treatment of asthma. *Pharmacoeconomics* 1995;8(2):123-38.
- <sup>140</sup> Rutten-van Molken MP, Custers F, van Doorslaer EK, Jansen CC, Heurman L, Maesen FP, Smeets JJ, Bommer AM, Raaijmakers JA. Comparison of performance of four instruments in evaluating the effects of salmeterol on asthma quality of life. *Eur Respir J* 1995;8(6):888-98.
- <sup>141</sup> Rowe BH, Oxman AD. Performance of an asthma quality of life questionnaire in an outpatient setting. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(3):675-81.
- <sup>142</sup> Leidy KN, Chan KS, Coughlin C. Is the asthma quality of life questionnaire a useful measure for low-income asthmatics? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(4):1082-90.
- <sup>143</sup> Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax* 1992;47(2):76-83.
- <sup>144</sup> Malo J-L, Boulet LP, Dewitte JD, Cartier A, L'Archeveque J, Cote J, Bedard G, Boucher S, Champagne F, Tessier G, et al. Quality of life of subjects with occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91(6):1121-7.
- <sup>145</sup> Al-Otaibi S, Tarlo SM, House R. Quality of life in patients with latex allergy. *Occup Med (Lond)* 2005;55(2):88-92.
- <sup>146</sup> Vandенplас O, Jamart J, Delwiche JP, Evrard G, Larbanois A. Occupational asthma caused by natural rubber latex: outcome according to cessation or reduction of exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(1):125-30.
- <sup>147</sup> Sauni R, Oksa P, Vattulainen K, Uitti J, Palmroos P, Roto P. The effects of asthma on the quality of life and employment of construction workers. *Occup Med (Lond)* 2001;51(3):163-7.
- <sup>148</sup> Piirila PL, Keskinen HM, Luukkonen R, Salo SP, Tuppurainen M, Nordman H. Work, unemployment and life satisfaction among patients with diisocyanate induced asthma--a prospective study. *J Occup Health* 2005;47(2):112-8.
- <sup>149</sup> Juniper EF. Health-related quality of life in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5(2):105-10.
- <sup>150</sup> Petit Robert, 1990, *Le petit Larousse 1995 et Larousse du XXe siècle en six volumes*, Librairie Larousse, Paris 1928.



- 
- <sup>151</sup> Daniel Roberge, Stella Phaneuf, Barreau du Québec ; L'évaluation à l'aide de barèmes des conséquences non pécuniaires du préjudice corporel : pourquoi, quoi, quand et comment? p159-197.
- <sup>152</sup> Cohadon F. Le traumatisme, la douleur, la réparation. revue française du dommage corporel. vol 21.2, p 175-180.
- <sup>153</sup> Andrews c. Grand & Toy Alberta Ltd., [1978] 2 R.C.S. 262.
- <sup>154</sup> Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(6 Pt 1):1016-8.
- <sup>155</sup> Colice GL. Categorizing asthma severity: an overview of national guidelines. *Clin Med Res* 2004;2(3):155-63.
- <sup>156</sup> Guidelines for the evaluation of impairment/disability in patients with asthma. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(4):1056-61.
- <sup>157</sup> Boulet LP, Becker A, Berube D, Beveridge R, Ernst P. Canadian Asthma Consensus Report, 1999. Canadian Asthma Consensus Group. *CMAJ* 1999;161(11 Suppl):S1-61.
- <sup>158</sup> Deykin A, Lazarus SC, Fahy JV, Wechsler ME, Boushey HA, Chinchilli VM, Craig TJ, Dimango E, Kraft M, Leone F, Lemanske RF, Martin RJ, Pesola GR, Peters SP, Sorkness CA, Szeffler SJ, Israel E; Asthma Clinical Research Network, National Heart, Lung, and Blood Institute/NIH. Sputum eosinophil counts predict asthma control after discontinuation of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(4):720-7.
- <sup>159</sup> Belda J, Parameswaran K, Lemiere C, Kamada D, O'Byrne PM, Hargreave FE. Predictors of loss of asthma control induced by corticosteroid withdrawal. *Can Respir J* 2006;13(3):129-33.
- <sup>160</sup> Linda Cocchiarella Gunnar BJ Andersson. *Guides to the Evaluation of Permanent Impairment, Fifth Edition, 2001. Ed. American Medical Association.*
- <sup>161</sup> Gibson PG, Simpson JL, Saltos N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma : evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8. *Chest* 2001;119(5):1329-36.
- <sup>162</sup> 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):231-6.

- 
- <sup>163</sup> Lemiere C, Romeo P, Chaboillez S, Tremblay C, Malo JL. Airway inflammation and functional changes after exposure to different concentrations of isocyanates. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(4):641-6.
- <sup>164</sup> Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ, Griffith LE. Measuring quality of life in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(4):832-8.
- <sup>165</sup> Lowe B, Spitzer RL, Grafe K, Kroenke K, Quenter A, Zipfel S, Buchholz C, Witte S, Herzog W. Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses. *J Affect Disord* 2004;78(2):131-40.
- <sup>166</sup> Bernstein I.L, Keskinen H., Blanc P., Chan-Yeung, M., and J-L. Malo. 2006. *Medicolegal Aspects, Compensation Aspects, and Evaluation of Impairment/Disability.* In I. L. Bernstein, M. Chan-Yeung, J. L. Malo, and D. I. Bernstein, editors. *Asthma in the Workplace*, 3rd ed. Taylor & Francis, New York. 319-351.
- <sup>167</sup> Guidelines for the evaluation of impairment/disability in patients with asthma: American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1056– 1061.
- <sup>168</sup> Chan-Yeung M. Occupational asthma. *Chest* 1990;98(5 Suppl):148S-161S.
- <sup>169</sup> Cocchiarella L, Andersson GBJ, eds. *Guides to the Evaluation of Permanent Impairment*. 5th ed. Chicago, Ill: American Medical Association; 2001.

**ANNEXES: QUESTIONNAIRES DE QUALITÉ DE VIE ET PSYCHOLOGIQUES**

- 1- Questionnaire sur l'asthme et la qualité de vie**
- 2- Questionnaire de bien-être personnel**
- 3- Questionnaire psychologique de Millon**

# QUESTIONNAIRE SUR L'ASTHME ET LA QUALITÉ DE VIE

## AUTO-QUESTIONNAIRE

NO DU PATIENT : \_\_\_\_\_

DATE : \_\_\_\_\_

Nous aimerions savoir à quel point l'asthme limite votre vie. Nous sommes particulièrement intéressés aux activités que vous pouvez toujours pratiquer mais qui peuvent être limitées à cause de votre asthme. Vous pouvez être limité(e) parce que vous les pratiquez moins souvent, ou moins bien, ou parce qu'elles sont moins agréables. Il doit s'agir d'activités que vous pratiquez souvent et qui sont importantes dans votre vie de tous les jours.

**Parmi la liste d'activités ci-dessous, choisissez-en CINQ que votre asthme a rendu plus difficiles au cours des deux dernière semaines.**

**Veillez inscrire le numero de l'activité et indiquer dans quelle mesure vous vous êtes senti limité au cours des deux dernières semaines.**

- |  |  |
|--|--|
| 1. FAIRE DE LA BICYCLETTE                            | 15. PELLETER DE LA NEIGE                                     |
| 2. NETTOYER VOTRE AUTO                               | 16. CHANTER  |
| 3. DANSER  | 17. MENER UNE VIE SOCIALES RÉGULIERE                         |
| 4. FAIRE L'ENTRETIEN ET LES RÉPARATIONS DE LA MAISON | 18. AVOIR DES RAPPORTS SEXUELS                               |
| 5. FAIRE VOS TRAVAUX DOMESTIQUES                     | 19. DORMIR   |
| 6. JARDINER  | 20. PARLER   |
| 7. VOUS DÉPÊCHER                                     | 21. MONTER UN ESCALIER ou UNE CÔTE <u>EN VOUS DÉPÊCHANT</u>  |
| 8. FAIRE DU JOGGING DE L'EXERCICE                    | 22. PASSER L'ASPIRATEUR                                      |
| 9. RIRE  | 23. VISITER DES AMIS OU DES PARENTS                          |
| 10. LAVER OU FROTTER LES PLANCHERS                   | 24. FAIRE UNE MARCHÉ À L'EXTÉRIEUR                           |
| 11. COUPER LE GAZON                                  | 25. MONTER UN ESCALIER ou UNE CÔTE <u>SANS VOUS DÉPÊCHER</u> |
| 12. JOUER AVEC LES ANIMAUX DOMESTIQUES               | 26. FAIRE DES TRAVAUX DE MENUISERIE                          |
| 13. JOUER AVEC DES ENFANTS                           | 27. FAIRE VOS ACTIVITÉS HABITUELLES AU TRAVAIL               |
| 14. PRATIQUER LES SPORTS                             |  |

No de l'activité	Complètement limité	Extrêmement limité	Très limité	Modérément limité	Peu limité	Très peu limité	Aucunement Limité
------------------	---------------------	--------------------	-------------	-------------------	------------	-----------------	-------------------

1. _____	1	2	3	4	5	6	7
2. _____	1	2	3	4	5	6	7
3. _____	1	2	3	4	5	6	7
4. _____	1	2	3	4	5	6	7
5. _____	1	2	3	4	5	6	7

***Au cours des deux dernières semaines, à quelle fréquence :***

	Énormément	Beaucoup	Assez	Modérément	Un peu	Très peu	Aucun
6. Combien d'inconfort avez-vous ressenti au cours des deux dernières semaines à cause d'OPPRESSION DANS LA POITRINE ?	1	2	3	4	5	6	7

***Au cours des deux dernières semaines, à quelle fréquence :***

	Tout le temps	La majeure partie du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Rarement	A peu près jamais	Aucun
7. Avez-vous été ANGOISSÉ par votre asthme ?	1	2	3	4	5	6	7
8. Vous êtes-vous senti ESSOUFFLÉ à cause de votre asthme ?	1	2	3	4	5	6	7
9. Avez-vous ressenti des symptômes d'asthme en étant ou après avoir été EXPOSÉ A LA FUMÉE DE CIGARETTE ?	1	2	3	4	5	6	7
10. Avez-vous noté des SIFFLEMENTS OU SILLEMENTS DANS VOTRE POITRINE ?	1	2	3	4	5	6	7
11. Avez-vous dû ÉVITER UNE SITUATION OU UN ENVIRONNEMENT A CAUSE DE LA FUMÉE DE CIGARETTE ?	1	2	3	4	5	6	7

***Au cours des deux dernières semaines :***

	Énormément	Beaucoup	Assez	Modérément	Un peu	Très peu	Aucun
12. Combien d'inconfort avez-vous ressenti au cours des deux dernières semaine à cause de la TOUX ?	1	2	3	4	5	6	7

**Au cours des deux dernières semaines, à quelle fréquence :**

	Tout le temps	La majeure partie du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Rarement	A peu près jamais	Aucun
13. Vous êtes-vous senti FRUSTRÉ à cause de votre asthme ?	1	2	3	4	5	6	7
14. Avez-vous ressenti une PESANTEUR DANS LA POITRINE ?	1	2	3	4	5	6	7
15. Avez-vous été ANGOISSÉ DE DEVOIR UTILISER VOTRE MÉDICATION pour l'asthme ?	1	2	3	4	5	6	7
16. Avez-vous ressenti le besoin de VOUS RACLER LA GORGE ?	1	2	3	4	5	6	7
17. Avez-vous ressenti des symptômes d'asthme APRÈS OU AU COURS D'UNE EXPOSITION Ç LA POUSSIÈRE ?	1	2	3	4	5	6	7
18. Avez-vous ressenti de la DIFFICULTÉ À EXPIRER (à souffler l'air de vos poumons) ?	1	2	3	4	5	6	7
19. Avez-vous eu à ÉVITER UNE SITUATION OU UN ENVIRONNEMENT À CAUSE DE LA POUSSIÈRE ?	1	2	3	4	5	6	7
20. Vous êtes-vous RÉVEILLÉ LE MATIN AVEC DES SYMPTÔMES D'ASTHME ?	1	2	3	4	5	6	7
21. Avez-vous eu PEUR DE NE PAS AVOIR EN VOTRE POSSESSION OU SOUS LA MAIN VOTRE MÉDICATION D'ASTHME ?	1	2	3	4	5	6	7
22. Avez-vous été ennuyé par une SENSATION DE RESPIRATION DIFFICILE ?	1	2	3	4	5	6	7
23. Avez-vous ressenti des symptômes d'asthme à cause du TEMPS OU DE LA POLLUTION EXTÉRIEUR ?	1	2	3	4	5	6	7
24. Vous êtes-vous RÉVEILLÉ LA NUIT À CAUSE DE VOTRE ASTHME ?	1	2	3	4	5	6	7

**Au cours des deux dernières semaines, à quelle fréquence :**

	Tout le temps	La majeure partie du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Rarement	A peu près jamais	Aucun
25. Avez-vous eu à ÉVITER DE SORTIR OU LIMITER VOS SORTIES À CAUSE DU TEMPS OU DE LA POLLUTION ?	1	2	3	4	5	6	7
26. Avez-vous ressenti des symptômes d'asthme APRÈS OU AU COURS DE L'EXPOSITION À DES ODEURS FORTES OU À DES PARFUMS ?	1	2	3	4	5	6	7
27. Avez-vous eu peur d'ÊTRE À BOUT DE SOUFFLE ?	1	2	3	4	5	6	7
28. Avez-vous ÉVITÉ UNE SITUATION OU UN ENVIRONNEMENT À CAUSE DE LA PRÉSENCE D'ODEURS FORTES OU DE PARFUMS ?	1	2	3	4	5	6	7
29. Votre asthme vous a EMPÊCHÉ D'AVOIR UNE BONNE NUIT DE SOMMEIL ?	1	2	3	4	5	6	7
30. Avez-vous eu L'IMPRESSION DE MANQUER D'AIR ?	1	2	3	4	5	6	7

**À quel degré avez-vous été limité au cours des deux dernières semaines?**

	Sévèrement limité (la plupart des activités non effectuées)	Très limité	Limité (plusieurs activités non effectuées)	Légèrement limité	Très légèrement limité (très peu d'activités non effectuées)	Pratiquement pas limité	Pas limité du tout (J'ai effectué toutes les activités que je voulais réaliser)
31. Pensez à toute l'étendue d'activités que vous auriez aimé faire. COMBIEN CETTE ÉTENDUE D'ACTIVITÉS A-T-ELLE ÉTÉ LIMITÉE ?	1	2	3	4	5	6	7
32. De façon générale, PARMIS TOUTES VOS ACTIVITÉS des deux dernières semaines, dans quelle mesure AVEZ-VOUS ÉTÉ LIMITÉ À CAUSE DE VOTRE ASTHME ?	1	2	3	4	5	6	7

Sujet : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_

**BIEN-ÊTRE PERSONNEL- (PSI)**

**DIRECTIVES :** Lisez attentivement chaque phrase et encerclez le chiffre qui décrit le mieux votre état au cours des sept derniers jours.

4- très souvent    3- assez souvent    2- de temps en temps    1- jamais

	très souvent	assez souvent	de temps en temps	jamais
1. Vous êtes vous senti(e) ralenti(e) ou avez-vous manqué d'énergie?	4	3	2	1
2. Avez-vous eu des étourdissements ou l'impression que vous alliez vous évanouir?	4	3	2	1
3. Avez-vous senti que votre cœur battait vite ou fort, sans avoir fait d'effort physique?	4	3	2	1
4. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer?	4	3	2	1
5. Vous êtes-vous senti(e) désespéré(e) en pensant à l'avenir?	4	3	2	1
6. Vous êtes-vous senti(e) seul(e)?	4	3	2	1
7. Avez-vous eu des blancs de mémoire?	4	3	2	1
8. Avez-vous perdu intérêt ou plaisir dans votre vie sexuelle?	4	3	2	1
9. Avez-vous transpiré sans avoir travaillé fort ou avoir eu trop chaud?	4	3	2	1
10. Vous êtes-vous senti(e) découragé(e) ou avez-vous eu les bleus?	4	3	2	1
11. Vous êtes-vous senti(e) tendu(e) ou sous pression?	4	3	2	1
12. Vous êtes-vous laissé(e) emporter contre quelqu'un ou quelque chose?	4	3	2	1
13. Avez-vous eu l'estomac dérangé ou senti des brûlements d'estomac?	4	3	2	1
14. Vous êtes-vous senti(e) ennuyé(e) ou peu intéressé(e) par les choses?	4	3	2	1
15. Avez-vous remarqué que vos mains tremblaient?	4	3	2	1
16. Avez-vous ressenti des peurs ou des craintes?	4	3	2	1
17. Avez-vous eu des difficultés à vous souvenir des choses?	4	3	2	1
18. Avez-vous eu des difficultés à vous endormir ou à rester endormi(e)?	4	3	2	1
19. Avez-vous pleuré facilement ou vous êtes-vous senti(e) sur le point de pleurer?	4	3	2	1
20. Avez-vous eu de la difficulté à reprendre votre souffle?	4	3	2	1
21. Avez-vous manqué d'appétit?	4	3	2	1
22. Avez-vous dû éviter des endroits, des activités ou des choses parce que cela vous faisait peur?	4	3	2	1
23. Vous êtes-vous senti(e) nerveux(se) ou agité(e) intérieurement?	4	3	2	1
24. Avez-vous pensé que vous pourriez mettre fin à vos jours?	4	3	2	1
25. Avez-vous eu envie de critiquer les autres?	4	3	2	1
26. Vous êtes-vous senti(e) facilement contrarié(e) ou irrité(e)?	4	3	2	1
27. Vous êtes-vous fâché(e) pour des choses sans importance?	4	3	2	1
28. Avez-vous eu des difficultés à prendre des décisions?	4	3	2	1
29. Avez-vous eu des tensions ou des raideurs dans votre cou, votre dos ou d'autres muscles?	4	3	2	1





# ICMM 3

*Inventaire Clinique*

*Multiaxial de Millon -3*

Les pages qui suivent contiennent une liste d'énoncés que les gens utilisent pour se décrire. Ils sont énumérés ici pour vous aider à décrire vos sentiments et vos attitudes. Essayez de répondre de façon aussi franche et sérieuse que possible, puisque vos réponses aideront votre thérapeute à comprendre vos problèmes (ou votre situation) et à planifier l'aide qu'il vous apportera.

Ne vous préoccupez pas du fait que quelques uns des énoncés semblent inhabituels; ils sont inclus pour tenir compte de personnes ayant différents types de problèmes. Si vous êtes d'accord avec un énoncé ou si vous décidez qu'il vous décrit bien, noircissez le V sur la feuille réponse pour indiquer que c'est vrai. Si vous n'êtes pas d'accord avec l'énoncé ou si vous décidez qu'il ne vous décrit pas bien, noircissez le F pour indiquer que c'est faux.

Essayez de répondre à chaque énoncé même si vous n'êtes pas certain(e) de votre choix. Si vous avez essayé et n'êtes toujours pas capable de décider, noircissez F pour faux. Il n'y a pas de limite de temps pour compléter cet inventaire, mais il est souhaitable de procéder aussi rapidement qu'il vous est confortable de le faire.

Utilisez un crayon à mine noire foncée et appuyez fermement lorsque vous noircissez les cercles. Si vous faites une erreur ou si vous changez d'idée, effacez complètement puis noircissez le bon cercle.

*N'écrivez rien sur ce livret.*

1. Ces derniers temps, je me sens sans énergie, même le matin.
2. Je pense beaucoup de bien des règlements parce qu'ils sont de bons guides à suivre.
3. J'aime faire tellement de choses différentes que j'ai de la difficulté à choisir par quoi commencer.
4. Je me sens faible et fatigué(e) la plupart du temps.
5. Je sais que je suis quelqu'un de supérieur, alors je me fiche de ce que les autres pensent.
6. Les gens n'ont jamais été assez reconnaissants pour les choses que j'ai faites.
7. Si ma famille me mettait de la pression, il est probable que je me sentirais fâché(e) et que je résisterais à faire ce qu'ils veulent.
8. Les gens se moquent de moi dans mon dos en parlant de ma façon d'agir ou de mon apparence.
9. Je critique souvent les gens vivement lorsqu'ils me contrarient.
10. Je montre rarement au monde extérieur le peu d'émotion que je ressens.
11. J'ai de la difficulté à maintenir mon équilibre en marchant.
12. Je montre facilement et rapidement mes sentiments.
13. Ma dépendance à la drogue m'a souvent entraîné de gros problèmes par le passé.
14. Parfois, il m'arrive d'être vraiment dur et méchant dans mes relations avec les membres de ma famille.
15. Les choses qui vont bien aujourd'hui, ne dureront pas très longtemps.
16. Je suis une personne très agréable et docile.
17. Lorsque j'étais adolescent(e), j'ai eu beaucoup de problèmes à cause de mon mauvais comportement à l'école.
18. J'ai peur de trop me rapprocher d'une personne parce que je peux finir par me faire ridiculiser ou couvrir de honte.
19. Je semble choisir des ami(e)s qui finissent par me maltraiter.
20. J'ai toujours eu des pensées tristes depuis que je suis enfant.
21. J'aime flirter avec les personnes du sexe opposé.
22. Je suis une personne très instable qui change constamment d'idée et d'humeur.
23. Consommer de l'alcool ne m'a jamais causé de réels problèmes dans mon travail.
24. J'ai commencé à me sentir comme un raté il y a quelques années.
25. Je me sens coupable la plupart du temps sans que je sache pourquoi.
26. Les autres envient mes aptitudes.

27. Lorsque j'en ai le choix, je préfère faire les choses seul(e).
28. Je pense qu'il est important d'exercer un contrôle strict sur le comportement des membres de ma famille.
29. Les gens me voient habituellement comme une personne réservée et sérieuse.
30. Dernièrement, l'envie me prend de saccager des objets.
31. Je crois que je suis une personne spéciale qui mérite une attention particulière de la part des autres.
32. Je cherche toujours à me faire de nouveaux amis et à rencontrer de nouvelles personnes.
33. Si quelqu'un me critiquait pour avoir fait une erreur, je soulignerais rapidement quelques-unes des erreurs que cette personne a déjà faites.
34. Dernièrement, j'ai complètement craqué.
35. Je renonce souvent à faire des choses parce que je crains de ne pas bien les faire.
36. Je me laisse souvent emporter par mes sentiments de colère et après je me sens terriblement coupable.
37. Je perds très souvent ma capacité à ressentir des sensations dans certaines parties de mon corps.
38. Je fais ce que je veux sans me préoccuper de l'effet que cela a sur les autres.
39. Prendre des drogues dites illégales peut être imprudent, mais j'en ai eu besoin par le passé.
40. Je crois que je suis une personne craintive et réservée.
41. J'ai fait sur des coups de tête, une quantité de choses stupides qui ont fini par me causer de gros problèmes.
42. Je n'oublie jamais une insulte ou l'embarras que quelqu'un m'a causé.
43. Je me sens souvent triste ou tendu après que quelque chose de bon me soit arrivé.
44. Je me sens terriblement déprimé(e) et triste la plupart du temps.
45. J'essaie toujours de plaire aux autres, même lorsque je ne les aime pas.
46. J'ai toujours eu moins d'intérêt pour le sexe que la plupart des gens.
47. J'ai toujours tendance à me blâmer lorsque les choses tournent mal.
48. Voilà longtemps, j'ai décidé qu'il valait mieux avoir peu à faire avec les gens.
49. Depuis mon enfance, j'ai toujours dû me méfier des gens qui essayaient de me duper.
50. J'en veux beaucoup aux «gros bonnets» qui croient toujours faire les choses mieux que moi.
51. Quand les choses deviennent ennuyantes, j'aime susciter un peu d'excitation.

52. J'ai un problème avec l'alcool qui m'a causé des difficultés ainsi qu'à ma famille.
53. Les punitions ne m'ont jamais empêché de faire ce que je voulais.
54. Il m'arrive souvent, sans raison, de me sentir très joyeux (se) et rempli(e) d'excitation.
55. Depuis les dernières semaines, je me sens épuisé(e) sans raison apparente.
56. Depuis quelques temps, je me sens très coupable parce que je ne fais plus rien correctement.
57. Je crois être une personne très sociable et ouverte.
58. Je suis devenu(e) très nerveux(se) lors des dernières semaines.
59. Je tiens des comptes très serrés de mon argent de façon à être préparé(e) si un besoin survient.
60. Je n'ai pas eu autant de chance dans la vie que les autres.
61. Des idées défilent sans arrêt dans ma tête et ne veulent pas s'en aller.
62. Je suis devenu tout à fait découragé(e) et triste par rapport à la vie dans la ou les deux dernières années.
63. Plusieurs personnes espionnent ma vie privée depuis plusieurs années.
64. Je ne sais pas pourquoi, mais il m'arrive parfois de dire des choses cruelles rien que pour rendre les autres malheureux.
65. J'ai survolé l'Atlantique trente fois dans la dernière année.
66. Mon habitude d'abuser des drogues a fait en sorte que j'ai été absent(e) du travail par le passé.
67. J'ai plusieurs idées qui sont en avance sur leur temps.
68. Dernièrement, je dois penser et repenser aux choses sans arrêt sans raison valable.
69. J'évite la plupart des situations sociales parce que je m'attends à ce que les gens me critiquent ou me rejettent.
70. Je pense souvent que je ne mérite pas les bonnes choses qui m'arrivent.
71. Quand je suis seul(e), je sens souvent la présence intense de quelqu'un près de moi qui ne peut être vu.
72. Je sens que je n'ai aucun but dans la vie et je ne sais pas où me diriger.
73. Je permets souvent aux autres de prendre des décisions importantes à ma place.
74. J'ai de la difficulté à dormir et je me lève aussi fatigué(e) que lorsque je me suis couché(e).
75. Dernièrement, j'ai transpiré énormément et je me suis senti très tendu(e).
76. Je persiste à avoir des pensées étranges dont j'aimerais pouvoir me débarrasser.

77. J'ai beaucoup de problème à contrôler une impulsion à boire de façon excessive.
78. Même quand je suis réveillé(e), je ne semble pas remarquer les gens qui sont proches de moi.
79. Je suis souvent maussade et de mauvaise humeur.
80. Il m'est très facile de me faire plusieurs amis.
81. J'ai honte de certains abus dont j'ai été victime quand j'étais jeune.
82. Je m'assure toujours que mon travail est bien planifié et organisé.
83. Mes humeurs semblent varier beaucoup d'une journée à l'autre.
84. Je doute trop de moi pour risquer d'essayer quelque chose de nouveau.
85. Je ne blâme pas celui qui profite de quelqu'un qui se laisse faire.
86. Depuis quelques temps, je me sens triste et déprimé(e) et je ne semble pas m'en sortir.
87. Je me fâche souvent contre les gens qui font les choses lentement.
88. Je ne me tiens jamais à l'écart quand je suis à un party.
89. Je surveille ma famille de près afin de savoir qui est digne de confiance et qui ne l'est pas.
90. Je me sens parfois confus(e) et bouleversé(e) lorsque les gens sont gentils avec moi.
91. Ma consommation de drogues soi-disant illégales a mené à des querelles familiales.
92. Je suis seul(e) la plupart du temps et c'est ce que je préfère.
93. Il y a des gens dans ma famille qui disent que je suis égoïste et que je ne pense qu'à moi.
94. Les gens peuvent facilement me faire changer d'idée, même quand je pensais que mon idée était faite.
95. Je mets souvent les gens en colère en leur donnant des ordres.
96. Les gens ont dit, par le passé, que je m'emballais trop et m'excitais trop par rapport à trop de choses.
97. Je crois au proverbe qui dit que « l'avenir appartient à ceux qui se lèvent tôt ».
98. Mes sentiments envers les personnes qui comptent beaucoup pour moi oscillent souvent entre l'amour et la haine.
99. En situation de groupe, je suis presque toujours embarrassé(e) et tendu(e).
100. Je crois que je ne suis pas différent(e) de mes parents en devenant un peu alcoolique.
101. Je pense que je ne prends pas plusieurs de mes responsabilités familiales aussi sérieusement que je le devrais.

102. Depuis mon enfance, je perds souvent contact avec la réalité.
103. Des gens sournois essaient souvent d'obtenir le mérite pour des choses que j'ai faites ou auxquelles j'ai pensé.
104. Je ne peux pas avoir beaucoup de plaisir parce que je crois que je ne le mérite pas.
105. J'ai peu envie d'établir de forts liens d'amitié.
106. J'ai vécu plusieurs périodes dans ma vie où j'étais si enjoué(e) et dépensais tant d'énergie que je me suis retrouvé(e) vidé(e).
107. J'ai complètement perdu l'appétit et j'ai de la difficulté à dormir toutes les nuits.
108. Je m'inquiète beaucoup à l'idée d'être laissé(e) tout(e) seul(e) et à avoir à me débrouiller seul(e).
109. Le souvenir d'une expérience très difficile de mon passé revient souvent hanter mes pensées.
110. J'ai été sur la page couverture de plusieurs magazines l'année dernière.
111. Je semble avoir perdu intérêt dans la plupart des choses que je trouvais plaisantes avant, comme par exemple le sexe.
112. J'ai été découragé(e) et triste presque toute ma vie, et ce, depuis que je suis enfant.
113. J'ai connu des difficultés avec la justice à quelques reprises.
114. Une bonne façon d'éviter les erreurs est d'établir une routine pour faire les choses.
115. Les autres me blâment souvent pour des choses que je n'ai pas faites.
116. J'ai dû être vraiment dur(e) avec certaines personnes pour qu'elles gardent leur place.
117. Les gens pensent que parfois je raconte des choses étranges ou différentes de ce qu'ils peuvent raconter.
118. Il y a eu des périodes où je ne pouvais pas passer à travers une journée sans prendre de drogue.
119. Les gens essaient de me faire croire que je suis fou(folle).
120. Je ferais quelque chose de désespéré pour empêcher qu'une personne que j'aime me laisse.
121. J'ai des fringales alimentaires incontrôlables quelques fois par semaine.
122. Il semble que je gâche les bonnes opportunités que je rencontre.
123. J'ai toujours eu de la difficulté à arrêter de me sentir triste et malheureux (se).
124. Lorsque je suis seul(e) et éloigné(e) de chez moi, je deviens souvent tendu(e) et en panique.
125. Les gens deviennent parfois irrités envers moi parce qu'ils disent que je parle trop et trop vite pour eux.

126. Aujourd'hui, la plupart des gens qui ont réussi dans la vie, le sont parce qu'ils ont été chanceux ou malhonnêtes.
127. Je n'établirais pas de liens avec une personne à moins que je sois sûr(e) qu'elle m'aime.
128. Je me sens profondément déprimé(e) sans que j'en connaisse la raison.
129. Des années plus tard, j'ai toujours des cauchemars au sujet d'un événement qui a mis ma vie en danger.
130. Je n'ai plus l'énergie qu'il me faut pour me concentrer sur mes responsabilités quotidiennes.
131. Boire de l'alcool m'aide quand je suis déprimé(e).
132. Je déteste penser à certaines des façons dont j'ai été abusé(e) alors que j'étais enfant.
133. Même quand ça va bien, j'ai toujours peur que les choses se gâchent rapidement.
134. Je me sens parfois comme fou(folle) ou irrité(e) lorsque les choses tournent mal dans ma vie.
135. Être seul(e), sans que j'aie quelqu'un sur qui compter, me fait réellement peur.
136. Je sais que j'ai dépensé plus d'argent que j'aurais dû pour acheter de la drogue.
137. Je m'assure toujours que mon travail est terminé avant de prendre du temps pour des loisirs.
138. Je peux savoir quand les gens parlent de moi lorsque je passe près d'eux.
139. Je suis très bon pour me trouver une excuse quand je me trouve en difficulté.
140. Je crois que l'on complotte contre moi.
141. Je sens que la plupart des gens pensent peu de bien de moi.
142. Je sens souvent qu'il n'y a rien en moi, comme si j'étais vide ou creux(se).
143. Je me force parfois à vomir après avoir mangé.
144. Je crois que je fais des efforts excessifs pour encourager les gens à admirer les choses que je dis ou que je fais.
145. Je passe ma vie à m'inquiéter d'une chose ou d'une autre.
146. Je me demande toujours quelle est la véritable raison qui mène quelqu'un à agir de façon particulièrement gentille avec moi.
147. Il y a certaines pensées qui ne cessent de revenir à mon esprit.
148. Peu de choses me donnent du plaisir dans la vie.
149. Je me sens fragile et j'ai de la difficulté à m'endormir parce que des souvenirs pénibles d'événements du passé reviennent constamment à mon esprit.
150. Penser à ce qui vient au début de chaque journée, me rend terriblement déprimé.

151. Je n'ai jamais été capable de me défaire du sentiment que je suis sans valeur pour les autres.
152. J'ai un problème d'alcool que j'ai essayé sans succès de régler.
153. Quelqu'un a essayé de contrôler mon esprit.
154. J'ai tenté de me suicider.
155. Je suis prêt à m'affamer pour être encore plus mince que je le suis déjà.
156. Je ne comprends pas pourquoi certaines personnes me font des sourires.
157. Je n'ai pas vu d'automobiles depuis dix ans.
158. Je deviens tendu(e) avec des gens que je ne connais pas bien parce qu'ils pourraient vouloir me faire du mal.
159. Il faut être une personne plutôt exceptionnelle pour comprendre mes aptitudes spéciales.
160. Ma vie actuelle est encore dérangée par des flashes de quelque chose de terrible qui m'est arrivé.
161. Je semble provoquer des situations avec les autres où je finis par me sentir blessé(e) ou rejeté(e).
162. Je me perds souvent dans mes pensées et j'oublie ce qui se passe autour de moi.
163. Les gens disent que je suis mince mais je trouve que mes hanches et mes fesses sont bien trop grosses.
164. Il y a des événements terribles de mon passé qui reviennent constamment hanter mes pensées et mes rêves.
165. À part de ma famille, je n'ai pas d'ami(e)s intimes.
166. La plupart du temps, j'agis vite et je ne réfléchis pas assez.
167. Je prends grand soin de garder ma vie aussi privée que possible pour que l'on ne puisse pas me nuire.
168. Très souvent, j'entends si bien les choses que cela me dérange.

169. Je suis toujours prêt(e) à être conciliant(e) avec les autres lorsqu'il y a un désaccord parce que je crains leur colère ou leur rejet.
170. Je répète souvent certains comportements plusieurs fois, parfois pour réduire mon anxiété et parfois pour prévenir un malheur.
171. Récemment, j'ai pensé sérieusement à m'enlever la vie.
172. Les gens me disent que je suis une personne très convenable et ayant des principes.
173. Je suis toujours terrifié(e) quand je pense à une expérience traumatique que j'ai vécu il y a plusieurs années.
174. Bien que j'aie peur de nouer des amitiés, je souhaiterais en avoir plus que j'en ai.
175. Il y a des gens qui sont supposés être mes amis et qui aimeraient me faire du mal.



